



Beïnvloedt het darmmicrobioom ons eetgedrag?

Amandine Everard

Gekwalificeerd onderzoekster NFWO, UCLouvain

Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Brussels

Walloon Excellence in Life Sciences and BIOTEchnology (WELBIO) department, WEL Research Institute (WELRI), Waver



Ons eetgedrag wordt nauwkeurig geregeld door de communicatiekanalen tussen de darmen en de hersenen, met als doel de balans tussen de aangevoerde en verbruikte energie in evenwicht te houden. Het darmmicrobioom speelt een belangrijke rol in de darm-hersenas en kan het honger- en verzadigingsgevoel beïnvloeden.

Ons eetgedrag wordt ook beïnvloed door het genot dat we beleven bij het eten van bepaalde voedingsmiddelen, en met name suiker- en vetrijke voedingsmiddelen die een genotsgevoel opwekken. Die hedonistische component van eten wordt geregeld door het beloningssysteem. Het darmmicrobioom kan ook het eetgenot beïnvloeden. Uit preklinische studies waarin het darmmicrobioom van obese muizen getransplanteerd werd naar slanke muizen, is gebleken dat het darmmicrobioom een causale rol speelt in de ontregeling van het eetgenot en de drang naar smakelijk voedsel bij obesitas. Daarnaast had het darmmicrobioom afkomstig van de obese muizen invloed op de expressie van bepaalde markers die betrokken zijn bij de dopaminerge en opioïde pathways – twee signalisatiepaden van het beloningssysteem. De communicatie tussen het darmmicrobioom en de hersenen verloopt via de zenuwen en via de bloedbaan, en bij die interacties zijn meerdere mediators betrokken. Ten eerste maakt het microbiom verbindingen aan waarvan de metabolieten farmacologische effecten hebben, en ten tweede kunnen bepaalde bacteriële bestanddelen van het darmmicrobioom eveneens een interactie aangaan met de gastheer. Er wordt gedacht aan nieuwe behandelingsspooren waarbij gericht wordt ingegrepen op het darmmicrobioom om de darm-hersenas te beïnvloeden. Dat zou kunnen leiden tot mogelijke klinische toepassingen die als doel hebben om het eetgedrag te beïnvloeden bij mensen die voortdurend aan calorierijke voeding blootgesteld zijn.



Amandine Everard

Invloed van het beloningssysteem op het eetgedrag

Ons eetgedrag en met name ons honger- en verzadigingsgevoel worden afgestemd op onze **energetische behoeften**, om de energiebalans in evenwicht te houden (**Figuur 1**). Ons eetgedrag wordt echter ook beïnvloed door **het genot dat we ervaren bij het eten van bepaald voedsel, en vooral dan suiker- en vetrijk voedsel**. Het eten daarvan leidt tot een genotsgevoel, en daarom spreken we ook van **smakelijk voedsel**. Zo zullen sommige mensen op het eind van een maaltijd naar iets zoets grijpen om het genot te ervaren dat daarmee gepaard gaat, en dat los van een eventuele energiebehoefte.

De hedonistische of genotscomponent van de voeding wordt geregeld door het **beloningssysteem** (**Figuur 1**). Bij het eten van smakelijk voedsel met een hoge hedonistische waarde worden de dopaminerge en opioïde signalisatiepathways in het beloningssysteem geactiveerd (1).

Wat belangrijk is, is dat **bij obese patiënten ernstige ontregelingen van het dopaminerge systeem waargenomen zijn**. Bij obese patiënten zien we inderdaad een afname van de afgifte van dopamine, een afname van de dopaminereceptoren en een toename van de transporter die betrokken is bij de heropname van dopamine, wat duidt op een afname van de werking van het dopaminerge systeem (2). Die moleculaire afwijkingen in de dopaminerge pathway leiden tot een verstoring van het eetgenot en van de drang om via voedsel een beloning te krijgen bij obesitas (3, 4). Als obese personen smakelijk voedsel eten, vertonen ze een lagere zenuwactiviteit in de zones van het beloningssysteem dan gezonde proefpersonen (5). Dat kan in eerste instantie tegenstrijdig lijken, maar **die afwijkingen zijn verwant met wat we zien bij verslavingsfenomenen**. Obese mensen moeten een grotere hoeveelheid smakelijk voedsel eten om eenzelfde eetplezier te ervaren, wat een verklaring vormt voor de overconsumptie die we zien bij obesitas (6). Als we het hedonistische aspect van eten kunnen herstellen, zou dat dus een uiterst interessante behandelingsstrategie zijn voor obesitas.

Regeling van de voedselinname via de darm-hersenas

De darm-hersenas is een communicatie-as tussen het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel die in twee richtingen werkt. Die interactie is cruciaal om de hersenen in te lichten over de voedingstoestand van een persoon (7).

Bij de interacties tussen de darmen en de hersenen zijn twee communicatiewegen betrokken: de zenuwbanen en de bloedbaan.

Zenuwbanen

Informatie uit de darmen wordt naar de hersenstam (in de nucleus tractus solitarius) gestuurd via afferente zenuwbanen, vooral

van de nervus vagus, om de verzadiging te regelen. Vervolgens gaan uitlopers van de nucleus tractus solitarius ingrijpen op de neuronale activiteit van de anorexigene en orexigene neuronen van de hypothalamus (8). De orexigene neuronen brengen zowel het eiwit *agouti-related protein* (AgRP) als het *neuropeptide Y* (NPY) tot expressie, terwijl de anorexigene neuronen zowel het *pro-opiomelanocortine* (POMC) als het *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART) tot expressie brengen. Die neuropeptiden zullen zich dan binden op specifieke receptoren die zich vooral in de nucleus paraventricularis (NPV) bevinden. Die verwerkt de signalen en past het honger- en verzadigingsgevoel aan (**Figuur 2**).

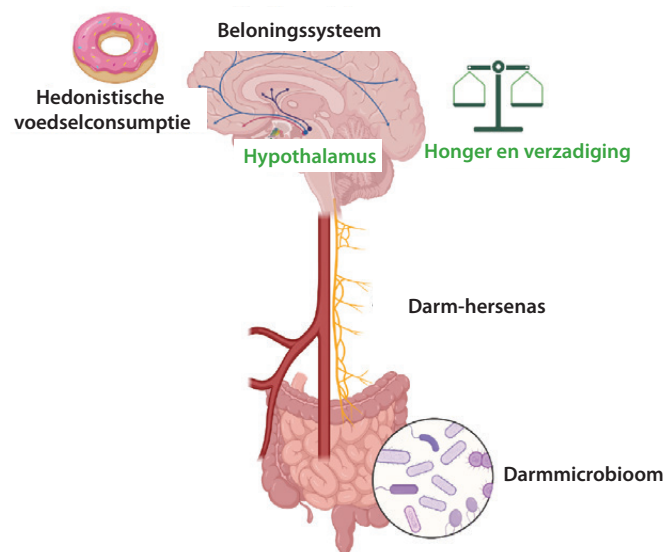
Bloedbaan

Het andere communicatiekanaal tussen de darmen en de hersenen wordt gemedieerd door de bloedcirculatie en de secretie van hormonen. Om de voedselinname te regelen, **geven de darmen immers hormonen af** die een interactie aangaan met meerdere organen op afstand van de darmen, en met name met de hersenen. In de postprandiale periode

Als we het hedonistische aspect van eten kunnen herstellen, zou dat een uiterst interessante behandelingsstrategie zijn voor obesitas.

Figuur 1:

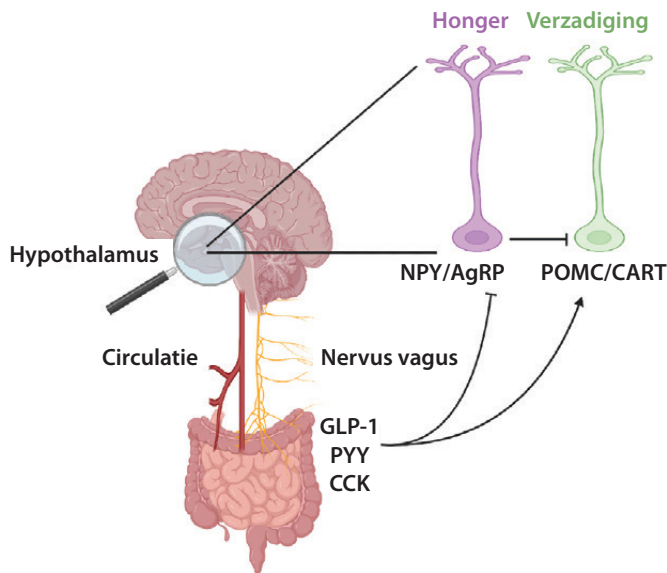
Homeostatische en hedonistische regeling van de voedselinname (gemaakt met BioRender.com).





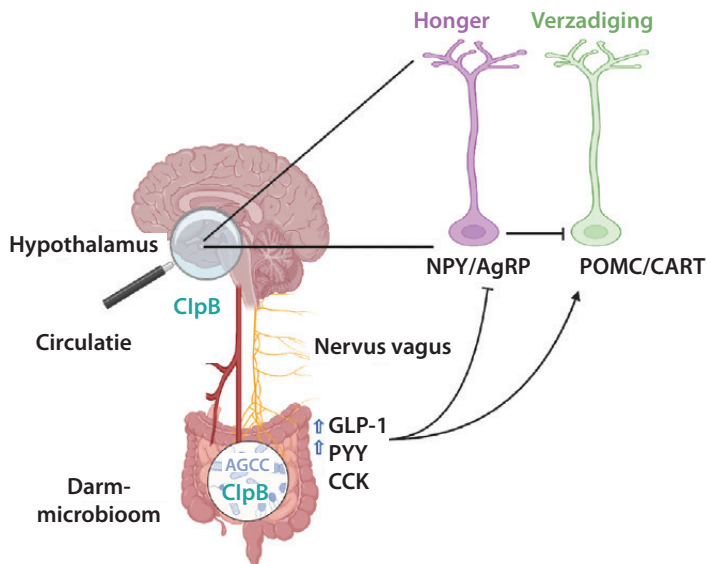
Figuur 2:

Darm-hersenas die betrokken is bij voedselinname
(gemaakt met BioRender.com).



Figuur 3:

Rol van het darmmicrobioom in de regulering van honger en verzadiging
(gemaakt met BioRender.com).



darm-hersenas; de nervus vagus en de gastro-intestinale hormonen spelen ook een rol bij de regulering van het met voedsel samenhangende beloningssysteem [9].

Invloed van het darmmicrobioom op het honger- en verzadigingsgevoel

Het darmmicrobioom omvat alle micro-organismen (bacteriën, virussen, prokaryoten, gisten, schimmels) die de darmen koloniseren. We weten ondertussen dat het darmmicrobioom een belangrijke rol speelt in de darm-hersenas die betrokken is bij de regulering van de voedselinname en het energiemetabolisme [10]. **Bepaalde componenten van de bacteriën van het darmmicrobioom en bepaalde metabolieten die door dat darmmicrobioom gesecreteerd worden, zijn in staat om invloed uit te oefenen op de voedselinname door de gastheer.**

Een van de best bestudeerde bacteriële metabolieten zijn de **korteketenvezuren** zoals acetaat en propionaat. Interessant is dat bepaalde korteketenvezuren (KKVZ) invloed hebben op het aantal cellen die GLP-1 aanmaken en op de expressie van proglucagon, de precursor van GLP-1 (**Figuur 3**) [11]. Dat wijst erop dat die metabolieten van het darmmicrobioom een rol spelen in de dialoog met de entero-endocriene cellen en in de secretie van entero-endocriene hormonen die betrokken zijn bij de regulering van de voedselinname.

Een ander voorbeeld toont duidelijk aan welke rol het microbiom speelt in de regulering van het honger- en verzadigingsgevoel. Bepaalde bestanddelen van bacteriën kunnen door de darmwand heen dringen en via de bloedstroom de hersenen bereiken. Dat is het geval bij een chaperonne-eiwit van *Escherichia coli*, het eiwit *caseinolytic peptidase B* (ClpB), dat de hersenen kan bereiken en een interactie kan aangaan met anorexigene neuropeptiden (**Figuur 3**) [12].

geven de darmen anorexigene hormonen af zoals het *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *peptide YY* (PYY) en *cholecystokinine* (CCK) (**Figuur 2**). In de maag wordt er dan weer ghreline gesecreteerd, dat een rol speelt bij orexigene effecten. Die entero-endocriene

hormonen zullen ingrijpen op de hypothalamus en orexigene en anorexigene neuronen activeren of remmen.

Ook de hedonistische of genotscomponent van voeding wordt geregeld door die

Darmmicrobioom en regulering van de hedonistische voedselinname

Het darmmicrobioom speelt ook een cruciale rol in de regulering van het dopaminerge

systeem wat het beloningssysteem betreft. Dat blijkt uit het feit dat axene muizen (zonder darmmicrobioom) afwijkingen in de dopaminerge signalisatie vertonen (13, 14). Die pionierstudies banen de weg naar een nieuw onderzoeksveld, namelijk naar de betrokkenheid van het darmmicrobioom bij verschillende aandoeningen die samenhangen met het dopaminerge systeem, zoals de ziekte van Parkinson, maar ook verslavingen en ontregelingen van het eetgenot bij obesitas.

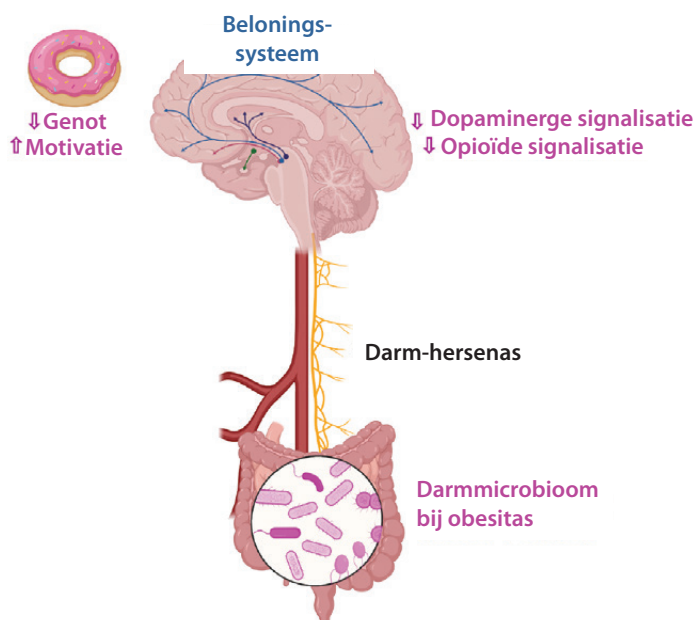
Die wijzigingen in de dopaminerge signalisatie beïnvloeden het hedonistische aspect van voedselinname. **Bij muizen zonder darmmicrobioom of waarbij het darmmicrobioom vernietigd is met breedspectrumantibiotica, neemt de voorkeur voor smakelijke (genotsverschaffende) voedingsmiddelen toe** (4, 15, 16).

In ons laboratorium konden we onlangs aantonen dat **het darmmicrobioom een oorzakelijke rol speelt in de verstoring van het eetplezier bij obesitas**. We hebben aangetoond dat slanke muizen die een transplantatie krijgen van een darmmicrobioom dat afgenomen is van obese muizen, dezelfde verstoring van het eetgenot vertonen als de obese muizen (**Figuur 4**) (4). Bovendien was de transplantatie van het darmmicrobioom van de obese muizen naar de slanke muizen voldoende om bij die dieren een overmatige drang naar beloning via voeding uit te lokken (**Figuur 4**) (17). Die effecten werden in verband gebracht met een afname van de expressie van meerdere receptoren van het dopaminerge systeem en een afname van de expressie van meerdere markers van het opioïde systeem, wat wijst op een verminderde functie van dat systeem die vergelijkbaar is met wat we zien bij obesitas (**Figuur 4**) (4, 17).

Vanuit een mechanistisch oogpunt worden meerdere mediators (Figuur 5) van dat communicatiekanaal tussen het darmmicrobioom en de hersenen naar voren geschoven: bepaalde bacteriële metabolieten, aminozuren (tryptofaan), bioactieve lipiden (endocannabinoïden), gastro-intestinale hormonen en de nervus vagus (18).

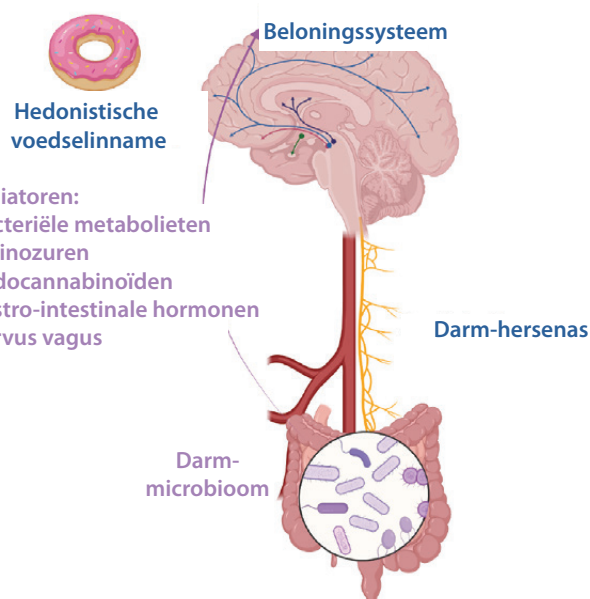
Figuur 4:

Rol van het darmmicrobioom in de ontregeling van de hedonistische voedselinname bij obesitas (gemaakt met BioRender.com).



Figuur 5:

Mediatoren van de effecten van het darmmicrobioom op hedonistische regeling van de voedselinname (gemaakt met BioRender.com).





Tabel 1:

Aanpassing van het darmmicrobioom.

Prebiotica	Substraten die selectief gebruikt worden door de micro-organismen van de gastheer en die tot gunstige effecten voor de gastheer leiden (19)
Probiotica	Levende micro-organismen die gunstige effecten hebben voor de gastheer als ze in voldoende grote hoeveelheden toegediend worden (20)

Therapeutische invalshoeken

Aangezien het darmmicrobioom invloed heeft op de regeling van het met voedsel samenhangende beloningssysteem, kan een aanpassing van het darmmicrobioom een interessante invalshoek zijn bij de behandeling van eetstoornissen.

Interessant is dat bepaalde preklinische studies naar een aanpassing van het darmmicrobioom deze hypothese ondersteunen:

- Toediening van een nuttige darmbacterie, *Bifidobacterium infantis*, kan de dopaminerge signaaloverdracht in het beloningssysteem wijzigen (21). De effecten

ervan op het eetgedrag moeten evenwel nog onderzocht worden.

- Supplementen met een andere bifidobacterie, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, maakt de afwijkingen in de voedselvoorkeuren bij obesitas ongedaan (22).

latum, maakt de afwijkingen in de voedselvoorkeuren bij obesitas ongedaan (22).

- Onlangs hebben we ook aangetoond dat een andere bacterie, *Akkermansia muciniphila*, bij laboratoriumdieren gunstige effecten heeft op de ontregeling van de drang naar een met voedsel samenhangende beloning bij obesitas (23).
- Toediening van *Bacteroides uniformis* aan laboratoriumdieren vermindert het compulsieve gedrag waarbij in korte tijd grote hoeveelheden voedsel ingenomen worden (24).
- Ook prebiotica van het type inuline hebben gunstige effecten op de verstoring van de voedselvoorkeuren bij obesitas (25).

De conclusie luidt dat het darmmicrobioom een rol lijkt te spelen in de verstoring van het beloningssysteem bij obesitas. Meerdere klinische studies tonen aan dat behandelingen die ingrijpen op het darmmicrobioom de motivatie en het eetgedrag niet kunnen herstellen. De ontwikkeling van dergelijke nieuwe behandelingen kan bijdragen tot de bestrijding van verstoringen van het eetgedrag, en met name van compulsief eetgedrag.

Referenties

- Garcia-Cabrero R, Carbia C, KJ OR, Schellekens H, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *J Neurochem* 2020.
- Decarie-Spain LH, C.; Fulton, S. Dopamine signaling adaptations by prolonged high-fat feeding. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 2016;9:136-43.
- Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, et al. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav Neurosci* 2008;122:1257-63.
- de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, Van Hul M, Delzenne NM, Cani PD, Everard A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. *Gut Microbes* 2021;13:1959242.
- Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008;322:449-52.
- Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69:664-79.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:367-78.
- Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 1:28-33.
- Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell* 2018;175:665-78 e23.
- Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab* 2019;1:34-46.
- Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, et al. Microbial modulation of energy availability in the colon regulates intestinal transit. *Cell Host Microbe* 2013;14:582-90.
- Tennoune N, Chan P, Breton J, et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide alpha-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry* 2014;4:e458.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3047-52.
- Crumevolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:207-17.
- Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS One* 2012;7:e39748.
- Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, Sakar Y, Covasa M. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *Br J Nutr* 2012;107:621-30.
- de Wouters d'Oplinter A, Verce M, Huwart SJP, et al. Obese-associated gut microbes and derived phenolic metabolite as mediators of excessive motivation for food reward. *Microbiome* 2023;11:94.
- de Wouters d'Oplinter A, Huwart SJP, Cani PD, Everard A. Gut microbes and food reward: From the gut to the brain. *Front Neurosci* 2022;16:947240.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008;43:164-74.
- Agusti A, Moya-Perez A, Campillo I, et al. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 Ameliorates Neuroendocrine Alterations Associated with an Exaggerated Stress Response and Anhedonia in Obese Mice. *Mol Neurobiol* 2018;55:5337-52.
- Huwart SJP, de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, et al. Food Reward Alterations during Obesity Are Associated with Inflammation in the Striatum in Mice: Beneficial Effects of *Akkermansia muciniphila*. *Cells* 2022;11.
- Agusti A, Campillo I, Balzano T, et al. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 Modulates the Brain Reward Response to Reduce Binge Eating and Anxiety-Like Behavior in Rat. *Mol Neurobiol* 2021;58:4959-79.
- Bernard A, Ancel D, Neyrinck AM, et al. A Preventive Probiotic Supplementation Improves the Sweet Taste Perception in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients* 2019;11.