



Microbial
contributions to gut
and joint disease

Alexandra Thiran
2024-2025

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad
'Doctor in de Gezondheidswetenschappen'

Slijmbekercellen en de slijmlaag in de darm

Achtergrond & doel

Slijmbekercellen zijn specifieke cellen in de darmwand die slijm (of 'mucus') aanmaken. De slijmlaag zorgt ervoor dat het darmweefsel niet in contact kan komen met bacteriën en schadelijke stoffen. Paneth cellen, een celtype in de darmwand van de dunne darm, produceren antimicrobiële stoffen die de samenstelling van de darmflora controleren en dragen zo ook bij aan een gezonde darmomgeving. Wanneer de slijmlaag beschadigd is of onvoldoende bescherming biedt, zoals bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD) en darmkanker, kunnen bacteriën in rechtstreeks contact komen met de darmwand, wat kan leiden tot ontstekingsreacties. Het blijft echter onduidelijk of het verlies van slijmbekercellen en de schade aan de slijmlaag een oorzaak of eerder een gevolg is van deze ziektes. Ook weten we nog niet precies hoe slijmbekercellen specifiek reageren op bepaalde ziekteverwekkers.

In deze thesis werd onderzocht **op welke manier slijmbekercellen betrokken zijn in het ontstaan van inflammatoire darmziekten en kanker en hoe ze het lichaam beschermen tegen infecties**. We gebruikten hiervoor een nieuw ontwikkeld muismodel 'Muc2iCre', waarmee we de werking van de slijmbekercellen kunnen bestuderen.

Resultaten

We hebben onderzocht hoe verschillende soorten slijmbekercellen reageren op ziekteverwekkers, zoals bacteriële en parasitaire infecties. Hieruit bleek dat **slijmbekercellen voor**

Belangrijkste bevindingen:

- Slijmbekercellen reageren anders op specifieke ziekteverwekkers.
- Een verlies van Paneth- en slijmbekercellen leidt tot een verstoring van de darmflora, verdikkingen van de darmwand en het ontstaan van darmkanker.
- Rechtstreeks contact tussen microben en darmweefsel speelt een belangrijke rol in het ziektebeeld.

elke soort ziekteverwekker een specifieke strategie hanteren om deze zo snel mogelijk uit het lichaam te verwijderen. Daarnaast hebben we ook de rol van slijmbeker- en Paneth cellen in de ontwikkeling van darmziekten onderzocht door gebruik te maken van een specifiek muismodel (Muc2DTA). In dit model **ontbreken zowel de slijmbekercellen als de Paneth cellen in de darmen** van muizen. Wanneer deze cellen afwezig zijn, zien we **veranderingen in de darmflora ('dysbiose')** en **in het darmweefsel**, zoals een verdikking van de darmwand en het ontstaan van gezwellen, die uiteindelijk kunnen leiden tot darmkanker. Een interessante bevinding was dat de **symptomen in deze muizen verbeterden indien het microbiom werd verwijderd door middel van een antibioticabehandeling**.

Om samen te vatten, **goed functionerende Paneth- en slijmbekercellen zijn essentieel om de darmen gezond te houden**. Het rechtstreekse **contact tussen de darmflora en het darmweefsel speelt een cruciale rol in het ontstaan van darmziekten**. Daarom is het van belang om uit te zoeken welke bacteriën verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van darmziekten in de context van een verstoorde slijmlaag, zodat toekomstige behandelingen ook daarop kunnen inspelen.

De darm-gewricht as

Achtergrond & doel

Gezien darm- en gewrichtsontsteking (arthritis) vaak samen voorkomen, wordt gesuggereerd dat ontsteking in de darmen en veranderingen in het darmmicrobioom aanleidingen kunnen zijn voor het ontstaan van gewrichtsontsteking. Toch is er nog geen direct bewijs gevonden dat de ontsteking in de darmen de ontsteking in de gewrichten veroorzaakt. In dit onderzoek keken we met behulp van twee arthritis muismodellen (TNF^{emARE} en A20^{myel-KO}) naar de vraag **hoe darm- en gewrichtsontstekingen met elkaar verbonden zijn, en of bacteriën hierbij een rol spelen.**

Resultaten

In beide muismodellen ontwikkelden de muizen gewrichtsontsteking in een normale situatie, bij aanwezigheid van microben. In het ene model (TNF^{emARE} muizen) ontwikkelden de muizen in deze context ook darmontsteking. Wat echter merkwaardig is, is dat **beide muismodellen ook arthritis ontwikkelen in een microob-vrije, steriele omgeving, maar er geen darmontsteking ontstaat.**

Dit betekent dat we kunnen concluderen dat de **ontstekingen in de darmen en gewrichten niet noodzakelijk met elkaar verbonden zijn, en dat bacteriën niet bijdragen aan de arthritis in deze muismodellen.**

Belangrijkste bevindingen:

- Arthritis muismodellen ontwikkelen nog steeds gewrichtsontsteking in afwezigheid van het microbiom.
- Darmontsteking is echter wel afhankelijk van het microbiom en ontstaat niet in een steriele omgeving.

PROMOTOREN

Prof. Dr. Lars Vereecke

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Host-Microbiota-Interaction Lab
VIB-UGent Center for Inflammation Research

Prof. Dr. Dirk Elewaut

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Molecular Immunology and Inflammation Team
VIB-UGent Center for Inflammation Research

EXAMENCOMMISSIE

Prof. Dr. Filip Van den Bosch (voorzitter)

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Molecular Immunology and Inflammation Team
University Hospital Ghent

Prof. Dr. Sophie Janssens (secretaris)

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Laboratory for Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation
VIB-UGent Center for Inflammation Research

Prof. Dr. Debby Laukens

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Barriers in Inflammation
VIB-UGent Center for Inflammation Research

Prof. Dr. Peggy Jacques

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Molecular Immunology and Inflammation Team
University Hospital Ghent

Prof. Dr. Matthias Van Hul

Metabolism and Nutrition research group
Drug Research Institute
UCLouvain

Prof. Dr. George Birchenough

Department of Medical Biochemistry and Cell biology
Birchenough lab
Gothenburg University

Curriculum Vitae

Alexandra Thiran (°24/02/1996) studeerde af als Master in de Biomedische Wetenschappen aan Universiteit Gent in 2019. Vervolgens heeft ze kort gewerkt als leerkracht ad interim (Sint-Catharinacollege Geraardsbergen) en als klinisch datamanager voor EORTC (HQ, Brussel). In 2020 startte Alexandra een doctoraatstraject onder begeleiding van Prof. Dr. Lars Vereecke en Prof. Dr. Dirk Elewaut in het Host-Microbiota-Interaction lab (onderwerp: Study of host-microbe interactions in gut and joint disease using germ-free and gnotobiotic mouse technology). Tijdens haar doctoraat volgde Alexandra verschillende cursussen als onderdeel van de doctoraatsopleiding. Ze begeleidde 4 Ma1 en 2 Ma2 studenten uit de opleiding Biochemie & Biotechnologie. Op vlak van wetenschapscommunicatie deed Alexandra mee aan het 'Wetenschap Op Stap' initiatief van VIB en is ze lid van het SciCom team binnen CRIG.

Publicaties:

<https://biblio.ugent.be/person/CA64B45E-3C5A-11E4-AAA0-50BEB4D1D7B1>

CONTACT

Vakgroep Inwendige Ziekten & Pediatrie
Host-Microbiota-Interaction Lab
Alexandra.thiran@ugent.be

