

Voeding, microbiom en immuunreacties

Arts-onderzoeker en diëtist Laura Bolte promoveerde op 6 november 2024 op het proefschrift *Diet, microbes & immune responses: dissecting the role of diet and the gut microbiome in intestinal inflammation and cancer immunotherapy* aan de Faculteit Medische Wetenschappen, UMC Groningen. Zij onderzocht hoe voeding het darmmicrobiom beïnvloedt en welke rol deze interactie speelt bij inflammatoire darmziekten (IBD) en kankerbehandeling met immunotherapie.

Chronische immuungemedieerde ontstekingsziekten, zoals IBD, reumatoïde artritis, multiple sclerose en psoriasis, nemen wereldwijd toe. Hetzelfde geldt voor kanker, waarvan de diagnose steeds vaker op jongere leeftijd wordt gesteld. Het darmmicrobiom - de verzameling van bacteriën, virussen, schimmels en andere micro-organismen in onze darmen - speelt een belangrijke rol in ons immuunsysteem, onze stofwisseling en hoe ons lichaam reageert op geneesmiddelen. Omdat onze voeding de brandstof is voor micro-organismen in onze darm, bestaat de vraag of het darmmicrobiom een bemiddelaar is tussen voeding, gezondheid en immuniteit (Spencer et al., 2019). De vervolgvraag is of deze interacties kunnen worden gebruikt om chronische ontstekingsziekten te bestrijden en de therapeutische respons te verbeteren (Bolte et al., 2025). Twee gebieden waar dit een cruciale rol kan spelen staan centraal in mijn proefschrift; IBD en kankerimmunotherapie met checkpointremmers.

Mediterraan dieet

In deel 1 onderzocht ik de relatie tussen voeding, het darmmicrobiom en ontstekingsmarkers in de algemene bevolking (Lifelines cohort) en bij patiënten met IBD (1000IBD cohort). Een mediterraan dieet rijk aan groenten, peulvruchten, graanproducten, fruit, noten en vis, en plantaardige eiwitten was geassocieerd met een toename in bacteriën die korte-keten-vetzuren produceren, zoals *Faecalibacterium prausnitzii* en *Roseburia hominis*. Dierlijke eiwitten, bewerkte voedingsmiddelen, fastfood, frisdrank en alcohol waren geassocieerd met een relatief hoger aantal *Proteobacteriën*, *Bacteroides fragilis*, *Ruminococcus gnavus*, en bacteriële endotoxine productie. Deze samenstelling is karakteristiek voor ontstekingsactiviteit in de darmen (Vila et al., 2018). De resultaten bleken consistent in een meta-analyse over vier cohorten (n=1.425): de algemene bevolking en patiënten met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en het prikkelbare darm syndroom. De belangrijkste uitkomst: Een mediterraan dieet wordt geassocieerd met microbiële soorten en processen die bekendstaan om bescherming van het darmslijmvlies en ontstekingsremmende effecten.

Kankerimmunotherapie

In deel 2 onderzocht ik de relatie tussen voeding, darmmicrobiom en respons op checkpointremmers bij 165 patiënten met gevorderd melanoom uit Nederland, het Verenigd Koninkrijk en Spanje. Gegevens van deze patiënten werden samengevoegd met data van al gepubliceerde datasets van 147 patiënten (Lee et al., 2022). Kankerimmunotherapie met checkpointremmers is een behandeling die het immuunsysteem helpt om kanker beter aan te vallen. Van nature hebben immuuncellen "remmen" (checkpoints) die ervoor zorgen dat ze niet te actief worden en voorkomen dat immuuncellen gezonde cellen aanvallen. Maar sommige kankercellen zetten juist die remmen aan, zodat het immuunsysteem de kankercellen niet aanvalt. Checkpointremmers zijn medicijnen die deze remmen uitzetten. Daardoor kunnen immuuncellen de kankercellen herkennen en aanvallen. Hoewel checkpointremmers zorgden voor een doorbraak in de behandeling van kanker, slaat de therapie niet bij alle patiënten aan. Bovendien gaat de behandeling gepaard met hoge kosten en potentiële immuungemedieerde bijwerkingen, zoals colitis. Nieuwe inzichten in factoren die van invloed zijn op de behandeluitkomsten zijn van groot belang. Analyse van het darmmicrobiom voorafgaand aan de behandeling voorspelde de respons op checkpointremmers.

Dr. Laura A. Bolte



Echter, de associaties waren sterk cohortspecifiek. Er was geen enkele bacteriesoort die in alle cohorten consistent voorspellend was voor therapierespons, wat zowel methodologische als geografische verschillen in het microbioom weerspiegelt.

Toch waren drie soorten darmbacteriën – *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Akkermansia muciniphila* en *Roseburia* spp. – geassocieerd met een betere respons op checkpointremmers en een langere progressievrije overleving in meerdere cohorten. Responders hadden minder soorten bacteriën die onder de term *Bacteroides* en *Streptococcus* vallen vergeleken met non-responders. Vervolgens onderzochten we het microbioom op vier meetmomenten in de behandelperiode. De samenstelling van het microbioom bleek te worden beïnvloed door het type immunotherapie, colitis en het al dan niet gelijktijdig gebruik van andere medicatie, zoals protonpompremmers. Sommige bacteriële soorten waren bij responders op alle meetmomenten significant meer aanwezig dan bij non-responders. De ratio tussen 4 bacteriën die verhoogd waren bij responders en 5 bacteriën die verhoogd waren bij non-responders bleek voorspellend voor de totale overlevingstijd in onafhankelijke datasets. Belangrijkste uitkomst: Het darmmicrobiom verschilt tussen patiënten met kanker die goed reageren (responders) en patiënten die niet goed reageren (non-responders) op immunotherapie.

Vezelafbrekende bacteriën

Verskillende bacteriën die bij responders al verhoogd waren voor de start van de behandeling, bleven verhoogd of namen zelfs verder toe tijdens de behandeling. Dit betreft vezelafbrekende bacteriën zoals *Agathobaculum butyriciproducens* en *Dorea* spp., evenals microbiële processen die betrokken zijn bij de productie van polyaminen en korte-keten-vetzuren. Onderzoek in muizen toonde een gunstig effect van polyaminen en korte-keten-vetzuren op de therapierespons (Lévesque et al., 2019; Nomura et al.,

2020; Routy et al., 2023). Deze bevindingen ondersteunen daarom het idee om voedingsinterventies te ontwikkelen die de effectiviteit van immunotherapie kunnen verbeteren, aangezien polyaminen, zoals spermidine, te vinden zijn in peulvruchten, paddenstoelen en tarwekiemen, en korte-keten-vetzuren ontstaan bij de bacteriële fermentatie van vezels.

Antitumor activiteiten

Geïnspireerd door deze bevindingen onderzochten wij het verband tussen voedingspatronen en klinische uitkomsten van immunotherapie met checkpointremmers. Een hogere Mediterrane dieetscore correleerde met betere behandeluitkomsten, zoals progressievrije overleving en tumorrespons. Deze bevindingen worden ondersteund door preklinisch bewijs, waaruit blijkt dat vezels, polyfenolen en antioxidanten – die typisch rijk zijn in het Mediterrane dieet – immunomodulerende en antitumor activiteiten vertonen. Daarnaast werd een hogere inname van groenten, vezels en omega-3 vetzuren geassocieerd met een betere respons op immunotherapie bij melanoompatiënten in onafhankelijke cohorten uit de VS, Australië en Japan (Nomura et al., 2020; Simpson et al., 2022; C. N. Spencer et al., 2021).

Nieuwe behandelopties

Dit proefschrift ondersteunt het concept dat dieet een immuunregulerende strategie kan vormen. De bevindingen uit deel 1 suggereren dat microbiële mechanismen de ontstekingsreacties in de darm beïnvloeden. De reproduceerbaarheid van dieet-microbiom-associaties in verschillende ziektes en populatiecontroles suggereert dat gerichte diëten een rol kunnen spelen bij andere aandoeningen waarin ontsteking, darmmicrobiom en dieet een gemeenschappelijke factor vormen, bijv. reumatoïde artritis (Walrabenstein et al., 2023). Verder benadrukt dit proefschrift het belang van het microbiom voor de respons op checkpointremmers, wat in de toekomst nieuwe complementaire microbiomgerichte

Proefschrift Diet, microbes & immune responses, Laura A. Bolte, UMC Groningen



behandelopties opent. Deze interventies variëren van brede strategieën zoals fecestransplantatie (FMT, transfer van het hele microbiom) tot consortia (alleen groepen bacteriën) en suppletie van specifieke bacteriënstammen of voedingsstoffen. Vrij verkrijgbare probiotica worden afgeraden omdat deze gelinkt werden aan een slechtere therapierespons (Spencer et al., 2021).

Het gebruik van antibiotica en protonpompremmers vóór immunotherapie verandert het darmmicrobiom en werd geassocieerd met slechtere overleving en tumorrespons (Bolte et al., 2025; Chalabi et al., 2020; Elkrief et al., 2024). Vooral breed-spectrum antibiotica binnen 30 dagen voor de behandeling hadden een slechte invloed op de respons op checkpointremmers. Kritische herbeoordeling van de indicatie voor deze middelen is dus essentieel (Elkrief et al., 2025).

Recent gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek toonde aan dat fecestransplantatie van een responder de kans op langdurige tumorcontrole verdubbelt (Cicarese et al., 2024). Tegelijkertijd worden voedingsinterventies, zoals vezelrijke diëten, gefermenteerd voedsel of prebiotica, in diverse lopende studies onderzocht als manier om de effectiviteit van immunotherapie te verhogen en bijwerkingen te verlagen.

Aanbevelingen voor de praktijk

- Een gevarieerd, vezelrijk, mediterraan dieet kan mogelijk de respons op checkpointremmers bevorderen. Diëten spelen een sleutelrol bij de dieetoptimalisering.
- Het gebruik van commerciële probiotica door patiënten die behandeld worden met checkpointremmers wordt afgeraden; veiligheid en effectiviteit zijn nog onvoldoende onderzocht.
- Antibiotica en protonpompremmers in de drie maanden, en met name in de maand, vóór de start van checkpointremmers – in het bijzonder breedspectrumantibiotica – dient vermeden te worden tenzij dit strikt noodzakelijk is.
- Multidisciplinair overleg over het afwegen van risico en nut is hierbij van groot belang.

Dr. Laura Bolte

Bronnen

Bolte, L. A., Björk, J. R., Gacesa, R., Weersma, R. K. (2025). Pharmacomicrobiotics: The role of the gut microbiome in immunomodulation and cancer therapy. *Gastroenterology* (in press).

Chalabi, M., Cardona, A., Nagarkar, D. R., et al. (2020). Efficacy of chemotherapy and atezolizumab in patients with non-small-cell lung cancer receiving antibiotics and proton pump inhibitors: Pooled post hoc analyses of the OAK and POPLAR trials. *Annals of Oncology*, 31(4), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.006>

Cicarese, C., Porcari, S., Buti, S., et al. (2024). LBA77 Fecal microbiota transplantation (FMT) versus placebo in patients receiving pembrolizumab plus axitinib for metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results of the randomized phase II TACITO trial. *Annals of Oncology*, 35, S1264. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2320>

Elkrief, A., Méndez-Salazar, E. O., Maillou, J., et al. (2024). Antibiotics are associated with worse outcomes in lung cancer patients treated with chemotherapy and immunotherapy. *Npj Precision Oncology*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00630-w>

Elkrief, A., Routy, B., Derosa, L. A., Bolte, et al. (2025). Gut Microbiota in Immunology: A Practical Guide for Medical Oncologists With a Focus on Antibiotics Stewardship. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 45(3), e472902. <https://doi.org/10.1200/EDBK-25-472902>

Lee, K. A., Thomas, A. M., Bolte, L. A., Björk, J. R., et al. (2022). Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nature Medicine*, 28(3), 535–544. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01695-5>

Nomura, M., Nagatomo, R., Doi, K., et al. (2020). Association of Short-Chain Fatty Acids in the Gut Microbiome With Clinical Response to Treatment With Nivolumab or Pembrolizumab in Patients With Solid Cancer Tumors. *JAMA Network Open*, 3(4), e202895. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2895>

Routy, B., Lenahan, J. G., Miller, W. H. et al. (2023). Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: A phase I trial. *Nature Medicine*, 29(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02453-x>

Simpson, R. C., Shanahan, E. R., Batten, M. et al. (2022). Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nature Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01965-2>

Spencer, C. N., McQuade, J. L., Gopalakrishnan, V. et al. (2021). Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science (New York, N.Y.)*, 374(6575), 1632–1640. <https://doi.org/10.1126/science.aaz7015>

Spencer, S. P., Fragiadakis, G. K., & Sonnenburg, J. L. (2019). Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions. *Immunity*, 51(2), 225–239. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.002>

Vila, A. V., Imhann, F., Collij, V., et al. (2018). Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Science Translational Medicine*, 10(472), eaap8914. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8914>

Walrabenstein, W., Wagenaar, C. A., van der Leeden, M., et al. (2023). A multidisciplinary lifestyle program for rheumatoid arthritis: The 'Plants for Joints' randomized controlled trial. *Rheumatology*, 62(8), 2683–2691. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac693>