

The role of diet in inflammatory bowel disease

Citation for published version (APA):

Wang, S. (2024). *The role of diet in inflammatory bowel disease: A focus on the underlying mechanism via aryl hydrocarbon receptor signaling*. [Doctoral Thesis, Maastricht University].
<https://doi.org/10.26481/dis.20240129sw>

Document status and date:

Published: 01/01/2024

DOI:

[10.26481/dis.20240129sw](https://doi.org/10.26481/dis.20240129sw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

De ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC) vallen onder de noemer inflammatoire darmziekte (IBD). Dit verwijst naar twee ontstekingsaandoeningen van het gastro-intestinale stelsel, gekenmerkt door terugkerende episodes van actieve ontsteking van de darmen. De pathogenese van IBD wordt over het algemeen erkend geassocieerd te zijn met genetische vatbaarheid van de gastheer, intestinale microbiota, abnormale immuunrespons en omgevingsfactoren zoals dieet. Het evalueren van de interacties tussen deze factoren draagt bij aan een beter begrip van de pathogenese van IBD en daarmee aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingsdoelen voor IBD.

Bovendien proberen de meeste IBD-patiënten hun symptomen te beheersen door hun dieet aan te passen, maar de effectiviteit hangt grotendeels af van een trial-and-errorbenadering, wat vaak resulteert in vertraging van de behandeling. Er is een groeiende behoefte aan dieetadviezen voor therapeutische voordelen met behoud van voldoende voeding. Tot nu toe bieden de meeste richtlijnen, afgezien van het gebruik van exclusieve enterale voeding (EEN), weinig of geen aanbevelingen voor het gebruik van dieet bij IBD, mogelijk vanwege het ontbreken van beperkte gegevens van hoge kwaliteit of het gebrek aan kennis over potentiële onderliggende mechanismen.

Daarom onderzocht deze scriptie de effecten van voeding op de darmgezondheid, met name bij IBD, door gebruik te maken van een combinatie van verschillende soorten in vitro celmodellen en een observationele populatiestudie. Bovendien werd het onderliggende mechanisme van het voedingseffect onderzocht met betrekking tot de interactie tussen dieet en microbiota, evenals de signalering van de aryl hydrocarbon receptor (AhR).

In Hoofdstuk 2 werd het effect van voedingsfactoren op het genotoxisch potentieel van fecaal water (FW, dat wil zeggen de waterige fase van fecesmonsters) onderzocht bij IBD-patiënten en gezonde individuen. We ontdekten dat door FW veroorzaakte DNA-schade positief geassocieerd was met de consumptie van specifieke voedselgroepen (bewerkt vlees en suikerhoudende voedingsmiddelen), voedingsstoffen (heemijzer en toegevoegde suiker), maar negatief gecorreleerd was met de consumptie van sojaproducten en een dieetpatroon gekenmerkt door een hoge consumptie van aardappelen, wit vlees, noten en zaden, eieren,

peulvruchten en sojaproducten. Bovendien vertoonde FW van proefpersonen die veel koffie consumeerden, verbeterde bescherming van cellen tegen door waterstofperoxide geïnduceerde DNA-schade. Deze resultaten kunnen helpen bij het ontwikkelen van potentiële preventieve strategieën voor IBD-patiënten om het risico op het ontwikkelen van colitis-geassocieerde dikkedarmkanker te verminderen.

In Hoofdstuk 3 vergeleken we het effect van fermentatieproducten van drie diëten met een hoog eiwitgehalte op de darmgezondheid met behulp van een *in vitro* model voor de dikke darm (TIM-2). We ontdekten dat fermentatie van een dieet met een teveel aan linzenproteïne resulteerde in de productie van meer gunstige microbiële metabolieten, wat leidde tot minder schade aan de barrièrefunctie van colonaal epitheelcellen (Caco-2) en minder cytokinesecretie door immuuncellen (gedifferentieerde macrofagen THP-1), vergeleken met caseïne-eiwit of vitaal tarwegluten. Deze resultaten suggereren dat de invloed van verschillende eiwitbronnen op de darmgezondheid moet worden overwogen wanneer een dieet met een hoog eiwitgehalte wordt geconsumeerd.

De aryl hydrocarbon receptor (AhR) wordt beschouwd als een milieusensor die voedings-, microbiële en metabolische signalen integreert om complexe transcriptieprogramma's te reguleren die betrokken zijn bij de barrièrefunctie en het immuunsysteem. Inderdaad, in Hoofdstuk 3 ontdekten we dat de expressie van interleukine-6 door THP-1-macrofagen kan worden gereguleerd door AhR-signalering. Het verschil in AhR-activiteit geïnduceerd door drie eiwitfermentatieproducten kan gedeeltelijk worden verklaard door het tryptofaangehalte van de drie eiwitbronnen en door abnormale microbiële tryptofaanmetabolisme, wat wijst op de belangrijke rol van AhR bij dieet-microbiota-interacties en vervolgens bij het reguleren van intestinale immuunhomeostase.

Het is bekend dat tryptofaanmetabolieten een van de belangrijkste endogene AhR-liganden zijn. Daarom onderzochten we in Hoofdstuk 4 de AhR-activerende capaciteit en tryptofaanmetabolieten van FW afkomstig van zowel IBD-patiënten als gezonde controles. Hier identificeerden we een significant lagere AhR-activerende capaciteit van FW afkomstig van IBD-patiënten (in vergelijking met gezonde controles), in combinatie met gelijktijdige abnormale productie van tryptofaanmetabolieten, waaronder indool, indool-3-azijnzuur (IAA) en serotonine. Hoewel tryptofaanmetabolieten niet de belangrijkste AhR-agonisten in

FW waren die werden geïdentificeerd door in vitro cel-experimenten, observeerden we een robuuste en significante correlatie tussen intestinale ontsteking, AhR-activerende capaciteit van FW en fecale concentraties van tryptofaanmetabolieten. Hierdoor kan een wisselwerking tussen dieet-AhR-ontsteking worden vastgesteld, hoewel de causaliteit tussen hen onbekend blijft.

In Hoofdstuk 5 presenteren we een systematische review van eerder gepubliceerde literatuur en databases met als doel eerder gepubliceerde transcriptoom- en metaboolgegevens van zowel IBD-patiënten als niet-IBD-controles te integreren. We identificeerden verschillende veranderingen in intestinaal tryptofaanmetabolisme tijdens actieve IBD-ziekte, waaronder verminderde opname van tryptofaan, geactiveerde kynurenine-route, verhoogde beschikbaarheid van interstitiële serotonine en veranderde indool-route. Deze bevindingen suggereren het potentieel van genen en metabolieten die betrokken zijn bij deze routes als biomarkers en/of doelen voor IBD-beheer.

Ten slotte beoordeelt Hoofdstuk 6 tot nu toe gerapporteerde voedings-AhR-modulatoren die aanwezig zijn in de darm, en vat het de rol van intestinale AhR-activiteit in darmontsteking samen. Ook worden de mogelijkheden en uitdagingen besproken van het toepassen van voedings-AhR-modulatoren als preventieve/therapeutische maatregelen voor het beheer van IBD.

Samengevat bieden de studies in deze scriptie meer bewijs voor de correlatie tussen voedingsfactoren en colitis-geassocieerde dikkedarmkanker, vergroten ze het inzicht in het effect van dieetproteïnefermentatie op de darmgezondheid, en verduidelijken ze de rol van intestinaal tryptofaanmetabolisme en voedings-AhR-modulatoren bij de pathogenese van IBD. Verbeterde ontwerpen voor voedingsinterventies zijn nodig om de werkzaamheid van deze voedingsfactoren in het beheer van IBD te beoordelen. Mechanistisch werk met behulp van 'omics'-benaderingen kan helpen bij het identificeren van biologische handtekeningen van respons op voedingsinterventies en een nauwkeurigere afbakening van gepersonaliseerde nutritionele respons mogelijk maken. Gepersonaliseerde voeding voor het beheer van IBD kan in de toekomst veelbelovend zijn op basis van op wetenschap en metingen gebaseerde benaderingen.