



Ghent Gut Inflammation Group - GGIG

Directeur: Prof. Martine De Vos

We have the guts to connect!

Situering

Het immuunsysteem van de darm is een bijzonder krachtig en interessant orgaan, dat rechtstreeks in contact staat met de omgeving. Het gedraagt zich tolerant tegenover een enorme diversiteit aan bacteriën, virussen en voedingscomponenten die vaak een positieve bijdrage leveren aan onze gezondheid, maar moet tegelijk in staat zijn snel en adequaat te reageren op de aanwezigheid van pathogenen. Een verstoring van deze delicate balans ligt aan de basis van tal van (intestinale) aandoeningen. Vaak gaat het hierbij om een overdreven immuunreactie tegen de lichaamseigen (commensale) bacteriën of onschadelijke voedingsstoffen, die aanleiding geven tot chronische darmontsteking of voedselintolerantie.

Patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, de twee belangrijkste vormen van **'inflammatoire darmziekten'**, lijden aan chronische inflammatie in de dikke en/of de dunne darm. Ook het zeer frequent voorkomende **'prikkelbare darm syndroom'** gaat gepaard met tekenen van darminflammatie. Acute inflammatie en celdood in de darm van pasgeboren kinderen met zogenaamde **'necrotiserende enterocolitis'** kan levensbedreigend zijn. Verschillende types van voedselallergie, zoals gluten intolerantie, kunnen eveneens darmontsteking veroorzaken. Ondanks de medische vooruitgang blijft de incidentie van voorgenoemde intestinale immuunpathologieën de laatste decennia sterk toenemen, vooral in westerse landen. Daarnaast bestaan er vele bacteriële en virale pathogenen die hevige inflammatie in de darm uitlokken, zoals bijvoorbeeld **Salmonella, E. Coli, Campylobacter, Norovirus en Rotavirus**, die voornamelijk een bedreiging vormen voor jonge kinderen of mensen met een verzwakt immuunsysteem. Bovendien zijn darminfecties in de vee-industrie extreem moeilijk in te perken en kunnen ze grote economische schade aanrichten.

Darminflammatie is dus een frequent fenomeen dat de levenskwaliteit van patiënten chronisch kan aantasten, en in sommige gevallen zelfs een levensbedreigend acuut probleem vormt. De huidige therapeutische mogelijkheden om darminflammatie te behandelen zijn in vele gevallen ontoereikend of vertonen aanzienlijke ongewenste neveneffecten.

Het immuunsysteem ter hoogte van de darm wordt gecontroleerd door een zeer **complex communicatienetwerk** tussen verschillende celtypes. Enerzijds dragen signaaltransductiewegen in epitheelcellen, immuuncellen en fibroblasten bij tot het behoud van de immunologische homeostase, die tevens zeer sterk wordt beïnvloed door **genetische factoren**. Anderzijds bestaat er ook een wederzijdse communicatie tussen de gastheercellen en de commensale darmbacteriën of virussen. Deze zogenaamde darm **microbiota** beïnvloeden ziektebeelden zowel in het darmstelsel als daarbuiten. Zo heeft de algemene gezondheidstoestand van het darmstelsel een onomstootbare invloed op het **metabolisme** van ingenomen voedingsstoffen, wat kan bijdragen tot metabole aandoeningen zoals **type II diabetes** en **obesitas**. Bovendien huizen er een groot aantal neuronen in het darmstelsel, die rechtstreeks communiceren met het centraal zenuwstelsel. Deze '**gut-brain axis**' beïnvloedt de gevoeligheid voor neurologische ziekten zoals **Parkinson, Alzheimer** en **autisme**. Bovendien suggereren verschillende studies dat parameters verbonden aan onze algemene gemoedstoestand zoals **vermoeidheid** of **depressieve klachten** deels toe te schrijven zijn aan wijzigingen in de darm microbiota.

De complexiteit van het darm immuunsysteem, zijn interactie met de microbiota, voeding en genetische factoren, en de sterke invloed van de darm op de algemene gezondheid tonen aan dat een **multidisciplinaire aanpak** onontbeerlijk is om tot globale inzichten te komen in processen die betrokken zijn bij het ontstaan van darminflammatie en zijn invloed op de gastheer. Zowel fundamenteel basis onderzoek als klinisch toegepast onderzoek naar darminflammatie vormen daarom zeer grote uitdagingen. Binnen de UGent trachten we de complexiteit van intestinale immuunhomeostase en geassocieerde pathologieën beter te begrijpen door onderzoekers uit de verschillende subdisciplines met elkaar in contact te brengen.

Darmonderzoek aan de UGent: een historisch kader

Door het pionierswerk van Prof. Em. Walter Fiers in het kader van de identificatie en karakterisering van Tumor Necrosis Factor (TNF) in de jaren '80 is het geen verrassing dat er sindsdien een rijke waaier aan darmonderzoek aan de UGent is ontstaan. TNF groeide immers uit tot een van de belangrijkste pro-inflammatoire cytokines die ook bij darmontstekingsziekten een centrale rol speelt. Anti-TNF antilichamen behoren vandaag immers tot de standaardbehandeling voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. De uitgebreide studie van de signaaltransductiewegen die geïnduceerd worden door TNF hebben via verschillende onderzoeksgroepen van de UGent bijgedragen tot het ontrafelen van de mechanismen van darminflammatie. Bovendien heeft het pionierswerk rond TNF geleid tot een sterke focus op de functie van vele ander cytokines en pro-inflammatoire mediators aan verschillende faculteiten.

Naast dit fundamentele onderzoek naar de mechanismen aan de basis van darmziekten, leverde het werk van Prof. Em. Erik Remaut een originele en translationele invalshoek in het darmonderzoek. Zijn team ontwikkelde de eerste genetisch gemanipuleerde commensale bacteriën die als therapeutisch afleversysteem kunnen worden gebruikt in tal van klinische toepassingen.

Ook Prof. Em. Willy Verstraete verrichtte baanbrekend werk met betrekking tot darminflammatie, onder meer via de studie naar pre- en pro-biotica in humane en dierlijke voeding. [Link naar metabolomics.](#)

Darmonderzoek aan de UGent: uitdagingen voor de toekomst

Binnen de UGent worden de uiteenlopende aspecten gelinkt aan intestinale pathologie bestudeerd in mens en dier, waaronder moleculaire en cellulaire immunologie, infectieziekten, het microbioom, allergie en inflammatoire darmziekten. Elke onderzoeksgroep beschikt hiervoor over specifieke expertise (o.a. genetische muismodellen, infectiemodellen, link met patiënten materiaal en gegevens via biobanking) en een ruim aanbod aan hoogtechnologische tools (o.a. geavanceerde microscopie, microbioom analyse en metabolomics). Deze laboratoria zijn echter verspreid over 4 verschillende faculteiten (Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Wetenschappen, Diergeneeskunde en Bio-ingenieurswetenschappen). Hoewel sporadische en informele samenwerkingen tussen deze faculteit-overschrijdende onderzoeksgroepen reeds plaatsvonden vormt het hechter **samenbrengen en vervlechten** van deze verschillende invalshoeken een uitdaging maar vooral ook een grote opportuniteit voor de toekomst. Een tweede grote uitdaging is de **integratie van de massa aan informatie of 'big data'** die wordt bekomen via o.a. het sequencen van genetisch materiaal (zowel van de gastheer als van de microbiota) als via de analyse van metabolome componenten in de darm. Ook studies rond voedings- en andere leefgewoonten die invloed hebben op de gezondheid van de darm moeten optimaal worden geïntegreerd binnen het onderzoeksconsortium. Het oprichten van een universitair samenwerkingsverband zal in sterke mate bijdragen tot samenwerking en interactie tussen de verschillende gespecialiseerde onderzoeksgroepen.

GGIG: doelstellingen

Door het formeel samenbrengen van de betrokken onderzoeksgroepen stellen we tot **doel** 1) samenwerking te bevorderen; 2) overdracht van kennis en technische skills te stimuleren; en 3) de visibiliteit te verhogen in een complex en internationaal concurrentieel onderzoeksveld, wat ook de slaagkansen bij projectaanvragen kan verhogen. Samenwerkingen kunnen een multidisciplinaire dimensie geven aan de verschillende onderzoeksprojecten, wat de **kwaliteit en impact** van de studies zal vergroten. Dit platform biedt de betrokken onderzoeksgroepen de mogelijkheid om de onderzoeksactiviteiten rond intestinale mucosale homeostase en pathogenese te **verbreden en/of te verdiepen** en samen met (dieren)arts-onderzoekers in het veld klinisch relevante vragen te includeren. Hieronder vindt u een overzicht van de initiatieven die we zullen ondernemen om deze doelstellingen te bereiken.

1) Samenwerking bevorderen

- Jaarlijks worden GGIG leden uitgenodigd op een interne bijeenkomst, waarbij evoluties in verschillende onderzoeksprojecten worden toegelicht, en nieuwe technieken en tools worden voorgesteld. Hierbij wordt wetenschappelijke en technische expertise geëtaleerd, zodat opportuniteiten voor samenwerking ontstaan.
- Het opstellen en indienen van gezamenlijke onderzoeksprojecten en joint PhDs (FWO, IWT - SBO, BOF - GOA en interdisciplinaire projecten)
- Uitwisselen van materialen (o.a. stalen, compounds)
- GGIG website met een discussieforum, nieuws en protocollen
- Gezamenlijke publicaties

2) Overdracht van kennis en technische skills stimuleren

- Beschikbaar stellen van wetenschappelijke en technische expertise voor andere GGIG labo's (o.a. muismodellen, (klinische) stalen, technische ondersteuning)
- Organiseren van gespecialiseerde trainingen
- GGIG website met een protocol databank
- Op de hoogte brengen en delen van nieuwe publicaties binnen GGIG

3) Visibiliteit verhogen

- Uitnodigen van buitenlandse experts op GGIG-seminaries
- Organisatie van een tweejaarlijks internationaal GGIG-symposium
- Gebruik van GGIG-affiliatie op publicaties, presentaties en poster voorstellingen
- Gebruik GGIG-logo op presentaties en posters
- Dit verband vormt tevens een aanspreekpunt voor contacten met industrie

GGIG management

Onderzoeksgroepen verbonden aan de UGent kunnen opgenomen worden in dit samenwerkingsverband, mits hun onderzoek gelinkt is aan intestinale biologie. Dit gebeurt door het aanschrijven van de directeur, het uittreden gebeurt op dezelfde manier. Jaarlijks wordt een nieuwe oproep gelanceerd ter gelegenheid van de interne GGIG bijeenkomst, om eventuele geïnteresseerden te identificeren en de kans te geven zich voor te stellen aan het consortium en zich in te schrijven op de GGIG-mailing lijst. Een werkgroep wordt afgevaardigd en komt tweemaal per jaar samen om de GGIG werking en andere GGIG gerelateerde materie te evalueren en indien nodig bij te sturen.

Organisatie en bestuur:

Directeur: Prof. Martine De Vos; de directeur heeft de algemene leiding over het GGIG consortium.

Coördinatoren: Prof. Andy Wullaert, Prof. Debby Laukens en Prof. Lars Vereecke; deze coördinatoren staan in voor de organisatie van de jaarlijkse interne GGIG meeting en het tweejaarlijks internationaal GGIG-symposium. Ze staan in voor de communicatie aan GGIG leden en management van de GGIG website.

Return voor de UGent

We streven naar een state-of-the-art en herkenbaar onderzoeksplatform dat sterk verbonden is aan de visie en missie van de UGent. Het voorgesteld multidisciplinair GGIG consortium zal ons de nodige zichtbaarheid en uitstraling geven en is bijzonder belangrijk om zowel het GGIG consortium als onze instelling (UGent) te positioneren in een concurrentiële (inter)nationale context.

Return voor maatschappij en economie

De integratie van basiswetenschappers uit verschillende disciplines die hun bevindingen toetsen aan klinische observaties in mens en dier, biedt een unieke mogelijkheid om problemen rond intestinale biologie te bekijken vanuit het standpunt van de fundamentele onderzoeker, de ingenieur of de arts. We geloven dat deze interacties bijzonder synergistisch kunnen werken en ons onderzoek naar een hoger niveau zullen tillen. De mix van fundamenteel, klinisch en toegepast/translatieel onderzoek

zorgt ervoor dat we steeds de ogen open houden voor nieuwe therapeutische opportuniteiten, en hopen onze bevindingen te kunnen vertalen naar toepassingen die van belang zijn voor patiënt, dier en maatschappij. Daarnaast willen we een aanspreekpunt en informatiebron zijn voor leken en patiënten die informatie zoeken rond de brede problematiek van darminflammatie.

Eerdere activiteiten:

- Creëren interne mailing lijst (ggig-core@lists.ugent.be)
- Kick-off meeting met de betrokken ZAP leden en postdocs werd georganiseerd op 19/09/2014, waar de specifieke expertises van elke groep werden voorgesteld.
- Op 26 en 27 maart 2015 werd in Gent een eerste internationaal GGIG congres georganiseerd (www.irc.ugent.be/index.php?id=ggigprogram) met een opkomst van 100 deelnemers uit alle Belgische universitaire centra en verschillende buitenlandse universiteiten. Er werd een specifieke focus gelegd op het aantrekken van jonge onderzoekers in het begin van hun wetenschappelijke carrière, wat heeft geleid tot sterke interactie tussen de aanwezige onderzoekers. Een dergelijk GGIG-symposium zal om de 2 jaar georganiseerd worden in Gent.
- Op 26 februari 2016 werd een interne GGIG bijeenkomst georganiseerd om de visie en werking van de GGIG gezamenlijk te bespreken. Hierbij werden ook wetenschappelijke spreekbeurten gehouden door verschillende GGIG groepen om de vooruitgang van verschillende projecten en nieuwe expertises toe te lichten.

Betrokken onderzoeksgroepen: huidige status:

Faculteit	vakgroep	ZAP-lid	expertise
Bio-ingenieurswetenschappen	BW06	Tom Vandewiele	In vitro modelsystemen (SHIME), microbiom analyse
Diergeneeskunde	DI04	Eric Cox	Mucosal immunology in pigs, sheep
	DI05	Richard Ducatelle/Filip Van Immerseel	Infectieuze enteritis modellen in pluimvee
	DI05	Freddy Haesebrouck	
	DI06	Lynn Vanhaecke	Metabolomics
Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen	GE01	Martine De Vos/Debby Laukens	Humane en pre-klinische modelsystemen voor IBD
	GE01	Mo Lamkanfi	
	GE01	Bart Lambrecht	Cellulaire immunologie / allergie
	GE01	Dirk Elewaut	Gut-joint axis
	GE01	Andy Wullaert	Gastheer-microbe interacties in de darm
	GE22	Liesbeth Ferdinande	Humane en proefdier intestinale pathologie
Wetenschappen	WE14	Rudi Beyaert	Inflammatoire signaaltransductie
	WE14	Geert van Loo	Genetische muis- en infectie-modellen
	WE14	Peter Vandenabeele	Celdood
	WE14	Claude Libert	
	WE14	Roos Vandenbroucke	Gut-brain axis