Het microbioom in een veerkrachtige veehouderij

Johanna Rebel, DirkJan Schokker, Ingrid van Dixhoorn, Alex Bossers, Bas Kemp

Samenvatting

De veehouderij staat voor verschillende uitdagingen, zoals vermindering van het antibioticumgebruik, een meer regionale en circulaire productie van veevoer en de risico's vanuit de veehouderij voor de humane gezondheid. Om als veehouderij met deze diverse risico's om te kunnen gaan, is een veerkrachtige veehouderij wenselijk. Een van de mogelijkheden om de veerkracht van dieren aan te passen is via het microbioom. Het microbioom beïnvloedt de ontwikkeling van het immuunsysteem en via de darm-hersenas ook het welzijn. Via het microbioom kan daarom zowel de gezondheid als het welzijn van dieren en daarmee de veerkracht worden gemoduleerd. Dit kan door het microbioom direct aan te passen, via microbiële overdracht, of indirect via voeding of huisvestingsstrategieën. Zo kan in de toekomst sturing via het microbioom een belangrijke route zijn om de veerkracht van de veehouderij, met daarbij gezondheid en welzijn, te verbeteren

Summary

Livestock farming faces different challenges, such as reducing the use of antibiotics, feed that must be produced regionally and more circularly, and risks from livestock farming for human health. Resilient livestock is desirable to be able to deal with these various risks. One of the possibilities to modulate the resilience of animals is through the microbiome. The microbiome influences the development of immune system and through the gut-brain axis also welfare. The microbiome can therefore modulate both health and welfare of animals and thereby their resilience. This can be a direct change of the microbiome, via microbial transfer or indirectly via feeding or housing strategies. In the future, control via the microbiome can be a route to improve the resilience of livestock, including health and welfare.

Veehouderij

Het houden van dieren, met oog voor gezondheid en welzijn van dier en mens, is van belang om in hoogwaardig voedsel te voorzien. Op dit moment staat door maatschappelijke discussie de veehouderij onder druk, onder meer vanwege risico's voor volks-gezondheid en suboptimaal dierenwelzijn. Daarnaast moet een transitie plaatsvinden naar een meer circulaire landbouw, waarbij het opwaarderen en benutten van reststromen essentieel is (visie Minister Schouten van LNV; Waardevol en Verbonden, 2018). De circulaire voerconcepten mogen echter geen risico's met zich meebrengen voor diergezondheid en dierenwelzijn. Het is daarom van belang om te werken aan een gezonde veehouderij die niet is gebaseerd op substantieel gebruik van medicijnen en die geen negatieve impact heeft op gezondheid van de mens en de omgeving.

Centraal staat de vraag hoe we de veehouderij zo stabiel of evenwichtig en probleemloos mogelijk kunnen maken, waarbij we risico's op dierziekten en antibioticumgebruik zo goed mogelijk kunnen beheersen. In het verleden werd er met name gestreefd naar maximale en efficiënte productie. Genetische selectie was vooral gericht op maximale productiviteit en de kostprijs werd zoveel mogelijk gereduceerd. Dit leidde tot kwetsbare veehouderijsystemen waarbij verstoringen zoveel mogelijk moesten worden voorkomen.

Wageningen University and Research, Wageningen Livestock Research, the Netherlands, prof. dr. J. Rebel, dr. D. Schokker, dr. I. van Dixhoorn. Wageningen University & Research, Adaptation Physiology Group, the Netherlands, prof. dr. J. Rebel, prof. dr. B. Kemp. Wageningen University and Research, Wageningen Bioveterinary Research, the Netherlands, dr. A. Bossers. Institute for Risk Assessment Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, the Netherlands, dr. A. Bossers. Contactpersoon: prof. dr. J. Rebel (annemarie.rebel@wur.nl)

Dit vereiste ook een hoog niveau van bioveiligheid, om insleep van ziekten te voorkomen. Hierdoor ontstaat een sterk beheerste leefomgeving voor een dier dat geselecteerd is voor hoge, efficiënte productie. Zo'n aanpak is in veel gevallen effectief, wanneer aan de vaak hoge technologische eisen voldaan kan worden. Toch zijn niet alle mogelijke verstoringen te controleren of buiten het systeem te houden en zullen er meestal curatieve maatregelen genomen moeten worden, bijvoorbeeld via antibioticumgebruik om een bacteriële infectie te bestrijden.

Veerkracht

Bij een veerkrachtig systeem staat niet maximalisatie van productie centraal, maar staan de specifieke dierbehoeften centraal (gezondheid en welbevinden). Verder wordt, afhankelijk van leeftijd of leeftijdsfase, het systeem geoptimaliseerd naar behoeften voor dat moment, zoals de huisvesting, omgeving en/of management. Het idee hierachter is dat het voorzien in specifieke dierbehoeften ervoor zorgt dat het dier zelf de verstorende invloeden van buiten beter kan opvangen [1], werkend vanuit de 'eigen weerbaarheid'. Hierdoor wordt enerzijds de draaglast verlaagd (omdat zoveel mogelijk voldaan wordt aan specifieke behoeften), maar anderzijds vooral de draagkracht verhoogd (omdat het intrinsieke vermogen zoveel mogelijk wordt gestimuleerd/benut).

> *Draaglast verwijst naar de omstandigheden waarmee het dier te maken heeft.*
> *Draagkracht heeft betrekking op de manier waarop het dier met die omstandigheden kan omgaan, inclusief herstel.*
> *Veerkracht is de mate waarin het dier kan omgaan met variatie in draaglast. In een veerkrachtige veehouderij zijn de draaglast en draagkracht in balans.*

Signalen van de dieren, en niet de autonome normen, zijn leidend bij het bepalen van de balans tussen de draaglast en draagkracht. De normen voor de staluitvoering, klimaat en hokafmetingen staan hierbij dus niet centraal. Indien het systeem voldoende keuzemogelijkheden voor het dier biedt, kan het dier zelf een optimale omgeving zoeken. In een veerkrachtig systeem is de gezondheid van dieren minder afhankelijk van beheersing, maar is er ruimte voor het dier om zich aan te passen binnen een bepaalde bandbreedte aan fluctuaties, waardoor de impact van de verstoringen minimaal zal zijn. Een veerkrachtiger veehouderij kan leiden tot verdere reductie van de noodzaak tot medicijngebruik (bijvoorbeeld antibioticum), tot reductie van gevoeligheid, verspreiding van infectieziekten (tussen en binnen bedrijven), tot verbeterd welzijn zonder negatieve effecten op het milieu, en op deze wijze bijdragen aan een gezonde samenleving. Mogelijkheden om in dierspecifieke behoeften te voorzien, kunnen via genetica, voeding, klimaat, omgeving gestimuleerd worden. Recent is er ook meer aandacht gekomen voor de rol van het microbioom in relatie tot de veerkracht van dieren.

Microbioom

Het microbioom omvat alle naast elkaar bestaande micro-organismen (onder meer bacteriën, virussen, schimmels). Het microbioom kan in een specifieke niche (microbiota) onderzocht worden, zoals bodem of op een specifieke locatie, interne of externe lichaamsdelen van mens en dier, denk aan huid, darmen, mest, uier, ligbed, et cetera. Vaak komen deze micro-organismen in een gebalanceerde verhouding voor en zijn ze gunstig voor de gastheer, maar ze kunnen ook schadelijk zijn, met name wanneer die balans wordt verstoord. Deze verstoring kan plaatsvinden door ziekte, stress of verandering van voer, omgevingsmaterialen, maar ook door desinfecterende maatregelen. Bij een veerkrachtig dier en een veerkrachtig microbioom zal de verstoring (snel) kunnen worden opgevangen en eventueel worden hersteld.

Darmmicrobioom en gezondheid

De gezondheid en veerkracht van planten, mensen en dieren is deels afhankelijk van de microbiota die ze herbergen. Bij mens en dier wordt het microbioom, in de darm maar ook in en over het gehele lichaam, soms zelfs gezien als een (extra) 'orgaan' met daaraan gekoppelde voordelen voor het bewaken van de gezondheid en het bestrijden van infecties. In het dier leiden darmstoornissen, onafhankelijk van de primaire oorzaak, tot een verstoorde microbiotasamenstelling (dysbiose) met mogelijk secundaire darmschade. Het belang van het microbioom en de implicatie van homeotase of ziekte is onderzocht, waarbij verschil-

llende microbioomcomponenten en metabolieten (bijvoorbeeld korte vetzuurketens) als immuunmodellerend zijn geïdentificeerd [2]. Veranderingen in de microbioomsamenstelling worden geassocieerd met ziektegevoeligheid en infecties [3], en daarmee waarschijnlijk ook met veerkracht.
Naar het darmmicrobioom is al veel onderzoek gedaan. Het is bekend dat het microbioom de ontwikkeling van de darm beïnvloedt, inclusief het darmepitheel en het immuunsysteem. We weten ook dat de darm zorgt voor een efficiënte opname van voedingsstoffen en een groot immuunorgaan is, dat belangrijk is voor het afweermechanisme en de veerkracht van het dier. Al bij jonge dieren koloniseren de microbiota de darm en tegelijkertijd wordt het immuunsysteem ontwikkeld en getraind om al dan niet te reageren op bepaalde antigenen of veranderingen, bijvoorbeeld van huisvesting. Naast de interactie van het microbioom en immuunontwikkeling is er een interactie tussen het darmmicrobioom en het gedrag, dit is de 'darm-hersenas'. De 'darm-hersenas' is de interactie en communicatie tussen verschillende systemen, zoals het endocriene, immuun- en gedragssysteem, waarbij emotionele en cognitieve centra worden verbonden met darmfuncties. Daarmee wordt de kolonisatie van de darm met het microbioom, de immuunontwikkeling, en het gedrag aan veerkracht en ziektegevoeligheid gekoppeld. Uit verschillende onderzoeken is gebleken hoe de darmontwikkeling en het microbioom (veelal kortstondig maar soms ook op langere termijn) gemoduleerd kunnen worden door allerlei interventies. Deze veranderingen van het microbioom hebben ook invloed op de veerkracht van het dier.

Voeding

Voeding beïnvloedt de samenstelling van het microbioom, bijvoorbeeld via vroege kolonisatie van de darm [4]. Resultaten uit studies bij diverse diersoorten laten zien dat modulaties in vroege kolonisatie in de darm langdurig effect heeft op de darmontwikkeling en op de samenstelling van het microbioom in het latere leven. Specifieke nutriënten kunnen bijdragen aan verbetering of verslechtering van de ontwikkeling van het immuunsysteem, (ongewenst) gedrag en veerkracht. In het vroege leven beïnvloedt het type voeding de microbioomsamenstelling in de darm en geeft dit langdurige verschuivingen van fysiologische processen. Een veerkrachtig microbioom kan resulteren in een verbeterde veerkracht van het dier. In een proefopzet waarin biggen op vroege leeftijd fructo-oligosachariden toegediend kregen, veranderde het microbioom van zowel de dunne als de dikke darm en nam de hoeveelheid bifidobacteriën toe (die in de categorie 'beneficial for health' vallen), terwijl de immuunontwikkeling van de dunne dam en de crypt-villusratio veranderden [5]. Als moederdieren een veranderend microbioom hebben door toediening van antibiotica of voeding, heeft dit effecten op het microbioom van de nakomelingen. Daarmee wordt de invloed van de voeding van moederdieren op het microbioom van de nakomeling gemoduleerd [6]. Dit houdt in dat voeding effecten heeft op het microbioom en op de ontwikkeling van het immuunsysteem, met daarmee mogelijke effecten op de veerkracht van de dieren.

Huisvesting

In een veerkrachtige veehouderij is het de bedoeling dat het immuunsysteem uitgebreid ontwikkeld wordt en dat verstoringen door het dier zelf kunnen worden opgevangen, zonder grote impact op het functioneren van het dier. Het doel is dat het dier adaptief kan reageren op de verstoring. Dieren worden vaak in vrij sobere condities gehuisvest. Het is echter bekend dat een hoog divers microbioom bij mens en dier beschermend kan werken en allergieën kan verminderen, waarmee dus juist minder sobere condities of betere omgevingsblootstelling positief effect kunnen hebben. Zo is bijvoorbeeld ook een goede hokverrijking voor dieren belangrijk voor hun welzijn; dit zorgt ervoor dat zij hun soorteigen gedrag kunnen uitoefenen. Door de 'darm-hersenas' kan een verandering in microbioom gevolgen hebben voor het gedrag. Bij varkens geeft hokverrijking een reductie van de kans op co-infectie van het 'porcine reproductive and respiratory syndrome'-virus en *Actinobacillus pleuropneumoniae* en daardoor minder longpathologie [7].
Met andere woorden, huisvesting heeft effect op het microbioom, de immuunontwikkeling en het gedrag van dieren, en daardoor een positief effect op hun veerkracht.

Directe microbioommodulaties

Het microbioom heeft invloed op de immuniteitsontwikkeling en op het gedrag van mens en dier.

Gedrag en immuniteitsontwikkeling zijn van belang voor een veerkrachtig dier en daarmee is het beïnvloeden van het microbioom een mogelijk handvat om ook veerkracht te beïnvloeden. Doordat voeding en huisvesting het microbioom beïnvloeden, zijn dit mogelijkheden om tot modulatie van veerkracht te komen. Het microbioom kan ook veranderd worden door een microbiële overdracht In humane studies worden poeptransplantaties uitgevoerd, om bijvoorbeeld *Clostridium difficile*-infecties of obesitas tegen te gaan. Hoewel bekend is dat deze transplantaties, oftewel microbioommodulaties, vaak kortstondig werkzaam zijn, liggen er wel toepassingen voor microbiële overdracht in de veehouderij. Uit onderzoek is gebleken dat een overdracht van het microbioom van volwassen kippen naar net uitgekomen kuikens en een bekende gezonde (commerciële) microbiota of probiotica die wordt gegeven op het moment dat de kuikens direct uit het ei komen, de zogeheten startmicrobiota, effect kan hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem en daarmee mogelijk op de veerkracht van de kippen [8]. Recent is beschreven dat het microbioom het verenpikgedrag en de emotionele reactie van kwartels en leghennen beïnvloedt. Bij leghennen, waarbij in het vroege leven het microbioom werd getransplanteerd, zijn effecten op het gedrag en immuunsysteem gevonden zowel in het vroege leven als later in het leven. Deze effecten waren afhankelijk van het genotype van het ontvangende dier [9]. Hoewel het microbioom samen met de gastheer een soort geheugenfunctie lijkt te hebben, zijn interventies in het microbioom waarschijnlijk het meest succesvol op jonge leeftijd en op bepaalde momenten wanneer het microbioom al een grote (geplande) verandering ondergaat [10]. Een directe modulatie op het juiste moment in de ontwikkeling van het microbioom kan dus positieve en langdurige effecten hebben op de veerkracht van dieren.

Conclusie

Een veerkrachtige veehouderij is broodnodig om in de toekomst te komen tot een robuuste dierlijke productie zonder dat daarvoor groot menselijk ingrijpen noodzakelijk is (met name overbodig medicijngebruik, ingrepen aan het dier) of dat daarbij bijzonder verhoogde belasting voor de mens optreedt (als omwonende of als consument van dierlijke producten) in een transparante keten. Het veerkrachtconcept houdt in: Geef dieren de capaciteit zich aan te passen aan veranderingen waar het kan en bescherm hen waar het moet. De mogelijkheden om zich aan te passen worden onder andere beïnvloed door huisvesting, voeding, en vaccinatiestrategieën. Het microbioom kan mogelijk worden gebruikt om te onderzoeken of de veerkracht beïnvloed wordt. In de nabije toekomst zouden zelfs gerichte bijsturingen in het microbioom kunnen bijdragen aan deze veerkracht.

Referenties

1. Ge L, Anten NP, van Dixhoorn ID, et al., Why we need resilience thinking to meet societal challenges in bio-based production systems. Current Opinion in Environmental Sustainabil-ity. 2016;23:7-17. https://doi.org/10.1016/j.cosust.2016.11.009
2. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. Mucosal Immunology. 2019;12:843-50. https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6
3. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. Nature Reviews Microbiology. 2017;15:55-63. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142
4. Kogut MH, Arsenault RJ. Gut Health: The New Paradigm in Food Animal Production. Front Vet Sci. 2016;3:71-5. https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00071
5. Schokker DJ, Fledderus J, Jansen R, et al. Supplementation of fructooligosaccharides to suckling piglets affects intestinal microbiota colonization and immune development. Journal of Animal Science. 2018;96:2139-53. https://doi.org/10.1093/jas/sky110
6. de Greeff A, Schokker DJ, Roubos-van den Hil P, et al. The effect of maternal antibiotic use in sows on intestinal development in offspring. Journal of Animal Science. 2020;98:1-13. https://doi.org/10.1093/jas/skaa181
7. van Dixhoorn ID, Reimert I, Middelkoop J. et al. Enriched Housing Reduces Disease Suscep-tibility to Co-Infection with Porcine Reproductive and Respiratory Virus (PRRSV) and Actinobacillus pleuropneumoniae (A. pleuropneumoniae) in Young Pigs. PLOS ONE. 2016;11:1-24. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161832
8. Meijerink N, Kers JG, Velkers FC, et al. Early Life Inoculation With Adult-Derived Microbiota Accelerates Maturation of Intestinal Microbiota and Enhances NK Cell Activation in Broiler Chickens. Front Vet Sci. 2020; 19:584561-78. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.584561
9. van der Eijk JA, Rodenburg TB, de Vries H, et al. Early-life microbiota transplantation affects behavioural responses, serotonin and immune characteristics in chicken lines divergently selected on feather pecking. Scientific Reports. 2020;10:2750-63. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59125-w
10. Jurburg SD, Brouwer MS, Ceccarelli D, et al. Patterns of community assembly in the devel-oping chicken microbiome reveal rapid primary succession. MicrobiologyOpen. 2019;8:e00821. https://doi.org/10.1002/mbo3.821