



Final Report on research results Carbohealth

Algemene gegevens	
PPS-nummer	AF-12203
Titel	Carbohealth
Topsector en innovatiethema	Agri en Food 6 Gezondheid
Projectleider (onderzoek) totaal	CCC
Projectleider (onderzoek) WFBR	Jurriaan Mes
PPS-penvoerder (namens private partij)	FrieslandCampina Research, Dr. Ellen van Leusen, Stationsplein 4, 3818 LE Amersfoort, ellen.vanleusen@frieslandcampina.com
Contactpersoon overheid	Cor Wever, Ministerie LNV directie ANK
Status (lopend of afgerond)	afgerond
Type onderzoek (F, T of V)	T
Werkelijke startdatum	01-01-2013
Werkelijke einddatum	31-12-2017
Korte omschrijving inhoud (max. 4 regels)	CarboHealth richt zich op het opzetten van een technologieplatform om de ontwikkeling van nieuwe koolhydraten die gunstige eigenschappen hebben voor de gezondheid van mens en dier te faciliteren. Het doel is het creëren van een platform voor karakterisering van mogelijk bioactieve voedsel- & voeder-ingrediënten voor de Nederlandse industrie en het onderbouwen van de gunstige effecten met een focus op ondersteuning van het immuun systeem, het tegengaan van het metabool syndroom en de invloed van de microbiota op gezondheid.

Goedkeuring penvoerder / consortium	
De jaarrapportage dient te worden besproken met de penvoerder/het consortium. De TKI's nemen graag kennis van evt. opmerkingen over de jaarrapportage.	
De penvoerder heeft namens het consortium de jaarrapportage	<input checked="" type="checkbox"/> goedgekeurd <input type="checkbox"/> niet goedgekeurd
Evt. opmerkingen over de jaarrapportage:	

Mutaties ten opzicht van het oorspronkelijke projectplan en follow-up SP2	
Zijn er wijzigingen geweest in het consortium / de projectpartners? Zo ja, benoem deze.	Nee
Zijn er inhoudelijke wijzigingen geweest in het project?	De humane trial die gepland stond voor het laatste jaar is op basis van discussies met alle partners en betrokkenen omgezet naar in vitro onderzoek op darmdoorlaatbaarheid van LPS.

Is er sprake van knelpunten bij de uitvoering van het project?	Nee
Is er sprake van afwijkingen van het ingezette budget/de begroting?	Nee
Is er sprake van een octrooi-aanvraag (evt. first filing) vanuit deze PPS?	Nee
Is er sprake van spin-offs (contract-onderzoek dat voortkomt uit dit project, aanvullende subsidies die zijn verkregen of spin-off bedrijvigheid)	Nee

Resultaten en deliverables	
<p>1. Welke deliverables zijn opgeleverd? (geef een korte beschrijving per deliverable uit het projectplan)</p>	<p><i>D1. Cel-gebaseerde in vitro modellen voor differentiatie van immuun-gerelateerde effecten door koolhydraten, probiotica of combinaties van beide:</i> - Er zijn verschillende in vitro modellen gebruikt en opgezet waaronder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - het darm Caco-2 model met genexpressie als read-out als onderdeel van <i>lead finding</i> voor darmfunctie/immuun gerelateerde gezondheidseffecten - receptor assays voor het onderzoek van componenten met immuun-gerelateerde receptoren als onderbouwing van mechanismen - een Caco-2 vet-geïnduceerd LPS translocatie model als werkhypothese hoe effecten uit de darm systemische immuun consequenties kunnen hebben. <p>In deze modellen zijn de componenten die zijn ingebracht door de bedrijven (koolhydraten, probiotica of combinaties van beide) getest. Deze en al lopende in vitro modellen zijn beschikbaar bij de onderzoek partners voor de bedrijven voor verder onderzoek van bestaande en nieuwe voedingscomponenten.</p> <p><i>D2. Analyse van de effecten van 5 modelstoffen op het immuunsysteem (innate en adaptief) van dieren in een vaccinatiemodel</i> – Door de complexiteit van het uiteindelijk gewenste design van het dierexperimentele werk zijn de modelstoffen beperkt tot 2 ipv 5. Dit is gedaan in overleg met alle betrokken partners. De resultaten zijn interessant. Zo leidde een van de componenten tot verminderde diarree bij dieren en een gecombineerde toepassing van 2 componenten tot een verhoogde antibody response. Deze verhoogde antibody titers zijn een indicatie voor een verbeterde activiteit van het immuunsysteem.</p> <p><i>D3. Vaststellen van de effecten van 3 modelstoffen op het immuunsysteem (innate en adaptief) van kinderen/mensen in een vaccinatiemodel.</i> – Deze deliverable is niet verwezenlijkt, waarbij de beslissing om deze geplande trial niet uit te voeren na veel discussies binnen het consortium tot stand is gekomen. Deze aanpassing van het plan is teruggekoppeld aan het TKI bestuur en akkoord bevonden en vervolgens vervangen voor extra in vitro onderzoek.</p> <p><i>D4. Ontwerp en proof of principle van de toolbox voor het MKB voor testen van metabole en immunologische gezondheidseffecten</i> – Op basis van de goede uitkomst van de dierstudie waarbij de in vivo werking onderbouwt kan worden met in vitro</p>

	<p>responsen kunnen we voorzichtig concluderen dat de in vitro tool zich bewezen heeft. Het grootschalige in vitro – in vivo <i>proof-of-principle</i> onderzoek (met 5 componenten in dier en 3 in mens) heeft helaas niet volledig plaatsgevonden waardoor de <i>proof-of-principle</i> minder hard is dan van te voren gehoopt. Wel kunnen we een set aan tools (in vitro en in vivo) aanbieden om het onderzoek naar immuneeffecten van voeding te onderzoeken zoals het doel was van dit SP2.</p>
<p>2. Indien bepaalde deliverables niet gehaald zijn, wat was daarvoor de reden?</p>	<p>D3 is dus niet gehaald omdat geen consensus gevonden kon worden of het trial design en met welk product(en) deze uitgevoerd moest gaan worden.</p>
<p>3. Heeft het project onverwachte (neven)uitkomsten opgeleverd, die vooraf niet waren voorzien? Zo ja, benoem deze.</p>	<p>Nee</p>
<p>4a. Binnen hoeveel jaar zullen de private partijen resultaten uit dit project gaan gebruiken in de praktijk?</p>	<p>Publicaties rond positieve effecten van voedingsproducten en opstapelen van bewijsvoering rond deze effecten kunnen op termijn de bedrijven helpen met het B-B en B-C communicatie. Dit kan ze binnen enkele jaren helpen bij de business, meestal in de orde van 3-5 jaar.</p>
<p>4b. Kan het gebruik van de resultaten in de praktijk nog worden versneld, en zo ja, wat is daarvoor nodig?</p>	<p>Het genereren en valideren van effecten op basis van gecontroleerde dubbelblinde humane studies zijn het meest overtuigend in bewijsvoering (waarbij het in vitro onderzoek ondersteunende bewijsvoering is). Dergelijke data zou de impact van de huidige resultaten kunnen versterken.</p>
<p>4c. Op welke wijze is over het project en de resultaten gecommuniceerd naar de brede doelgroep (incl. niet-deelnemende bedrijven)?</p>	<p>Resultaten zijn gepresenteerd op de diverse open dagen georganiseerd door CCC, Beneficial Microbe Conference 2015 'The first year of Carbohealth', Poster bij WIRM conferentie 2015, Beneficial Microbe Conference 2017 'Dietary fibres as oral adjuvant' en AgriTopFood 2017 'CarboHealth – Zaaïen, oogsten en eten. Data die was vrijgegeven door de bedrijven voor deze presentaties zijn ook gebruikt bij bilateraal overleg met food en feed bedrijven.</p>
<p>5. In hoeverre heeft het project bijgedragen aan de ontwikkeling van de betrokken kennisinstelling(en)? (bijv. wetenschappelijk track record, nieuwe technologie, nieuwe samenwerkingen)</p>	<p>Binnen dit project zijn data gegenereerd die momenteel in de vorm van manuscripten wetenschappelijke track record van de kennisinstellingen zal versterken. Sommige zijn inmiddels (meermalen) gesubmit, andere zijn in voorbereiding van submittie en laatste/losse data zal waarschijnlijk voorlopig alleen als hoofdstuk in een thesis verschijnen. Het project heeft ook nieuwe design en ervaring met methoden opgeleverd zoals een varkens trial design en vaccinatie model waar nog geen ervaring mee was. Het project heeft ook nieuwe samenwerkingen gegenereerd (zowel tussen kennisinstellingen en tussen kennisinstellingen en bedrijven) en bestaande versterkt.</p>
<p>6. Krijgt het project een vervolg in de vorm van een nieuw project of een nieuwe samenwerking? Zo ja, geef een toelichting.</p>	<p>CarboKinetics en CarboBiotics zijn twee NWO programma gericht op vervolg onderzoek rond hetzelfde thema. Helaas konden niet alle partners daaraan deelnemen (zo was WR uitgesloten voor deze calls). Binnen het PPS-IBS wordt ook met een aantal groepen uit het CarboHealth consortium samengewerkt.</p>

Highlights: geef een korte beschrijving van de belangrijkste resultaten

- Darmcellen reageren verschillend op verschillende probiotische bacterie stammen. Op een van de geteste probiotische bacteriestammen reageerde de darmcellen met het versterken van de connecties tussen de cellen wat gezien zou kunnen worden als het verlagen van de darmdoorlaatbaarheid en daarmee van het verlagen van risico op negatieve gezondheidseffecten door schadelijke componenten die mogelijk vanuit de darmen het verdere lichaam in gaan.

- Deze probiotische stam induceerde ook een verandering in differentiatie van darmcellen in vitro. Deze veranderingen zouden kunnen leiden tot een toename van cellen die een betere immuun sampling in de darm tot gevolg hebben en daarmee een verhoogde paraatheid tegen ziekteverwekkende darmpathogenen.
- Resultaten van de varkenstrial laten zien dat diezelfde bacteriestam een positieve bijdrage levert aan de vaccinatie respons tegen een oraal toegediend vaccin tegen Salmonella. Wederom duidt dit op een positieve bijdrage van de bacterie aan een verbeterd immuunsysteem dat zich beter kan verdedigen tegen aanvallen van pathogenen. De varkenstrial bevestigt de leads die via in vitro onderzoek zijn gevonden voor een mogelijk positieve werking van deze bacteriestam op het immuunsysteem.
- In dezelfde varkenstrial werd ook een inuline type fructan getest die diarree lijkt te reduceren van piglets tijdens de periode waarin ze van moedermelk op vast voer overstappen.
- Ook de GOS, FOS en de combinatie van FOS en GOS componenten lieten in de verschillende in vitro assays interessant effecten zien zoals antimicrobiële effecten en stimulatie van de communicatie tussen darm en immuuncellen (bv dendritische cellen en T-cellen).
- Met name korte keten inuline en oligofructose lieten in de in vitro assays een positief effect zien op de darmintegriteit. Daarnaast zijn er voor deze componenten leads gevonden voor een mogelijke verlaging van inflammatie in de darm.
- Voedingsvezels zoals bestudeerd in dit project bereiken vaak de dikke darm waar ze door darmbacteriën gefermenteerd worden tot kortketenvetzuren (SCFAs). Ook een dergelijk mengsel van SCFAs, zoals kan voorkomen in de darm, zijn geanalyseerd met een in vitro systeem en geven aanleiding tot een hypothese dat SCFAs in darmweefsel aanwezige Natural Killer Cells (NK cells) zouden kunnen activeren. Deze NK cellen hebben een prominente rol in de afweer van de gastheer tegen infecties en helpen verkeerde cellen (zoals tumor cellen) opruimen.
- Bioinformatica en mathematische analyse methoden kunnen bij de analyses van grotere datasets helpen, biologische interpretatie van de data versnellen en het ontwikkelen van nieuwe werkhypotheses ondersteunen.

Aantal opgeleverde producten in 2017 plus te verwachten producten 2018 (geef in een bijlage de titels en/of omschrijving van de producten of een link naar de producten op openbare websites)			
Wetenschappelijke artikelen	Rapporten	Artikelen in vakbladen	Inleidingen/ workshops
6	Midterm en eindrapport	0	6

<https://www.wur.nl/nl/project/AF12203-Carbohealth.htm>

<http://topsectoragrifood.nl/?s=Carbohealth>

<http://topsectoragrifood.nl/nieuws/7-juni-agrifoodtop-symposium/>

[Carbohealth](#) (Jurriaan Mes, Wageningen University & Research)

Producten in detail

Publicaties accepted

- Use of Microarray Datasets to Identify Caco-2-dedicated Networks and Reporter Genes of Specific Pathway Activity. PubMed PMID: 28755007

Publicaties submitted

- Combined dietary supplementation of long chain inulin and *Lactobacillus acidophilus* W37 in neonate piglets supports oral vaccination efficacy against *Salmonella* Typhimurium
- Identification of food compounds to attenuate the cytopathic effects of *Clostridium difficile* toxins

Publicaties in voorbereiding

- The impact of dietary intervention with long chain inulin alone or combined with *Lactobacillus acidophilus* W37 on the gut microbiota development of neonatal piglets through weaning and *Salmonella* challenge
- *Lactobacillus acidophilus* W37 strengthen epithelial intestinal barrier function and decreases *Salmonella* Typhimurium-induced IL-8 stress responses
- TLR activation and immune responses to IMOMALT type of dietary fibers (or another title)

Akkoord: Hans van der Kolk (Topsectorsecretaris)