

# Gezondheidsrisico voor mens en dier

# Strijd tegen mycotoxinen

**Mycotoxinen zorgen wereldwijd voor gezondheidsproblemen bij mens en dier. Het Biomin seminar over mycotoxinen belichtte de gezondheidsrisico's van co-besmetting met verschillende mycotoxinen, de interacties tussen mycotoxinen en pathogene organismen, en problemen op het terrein van analyse en ontwikkeling van biomarkers.**

Ter gelegenheid van de opening van het nieuwe Benelux-verkoopkantoor in Uden, organiseerde het van oorsprong Oostenrijkse familiebedrijf Biomin een seminar over mycotoxinen.

Wereldwijd zorgen mycotoxinen voor gezondheidsproblemen bij mens en dier. Diverse surveyprogramma's inventariseren de risico's van mycotoxinen in verschillende grondstoffen en herkomstgebieden. Daarnaast stelt wet- en regelgeving eisen aan maximale mycotoxinegehalten.

Eva Maria Binder, verantwoordelijk voor R&D bij Erber AG, het moederbedrijf van Biomin, vertelt dat uit de wereldwijde mycotoxinemonitoring blijkt, dat individuele mycotoxinen meestal niet in zorgwekkende concentraties aanwezig zijn in grondstoffen, maar gemiddeld worden per voermonster wel zestien verschillende schimmelmetabolieten aangetroffen. "Als een grondstof met meer dan één mycotoxine is besmet, kunnen er synergistische, additieve of antagonistische effecten optreden", waarschuwt Binder.

"Daarnaast kunnen relatief onschadelijke mycotoxinen tijdens opslag of in het maagdarmkanaal worden omgezet in gevaarlijke metabolieten of kunnen 'masked mycotoxins' aanwezig zijn die niet worden gedetecteerd in standaardanalyses."

#### **Immuunmodulatie**

Siska Croubels van de Universiteit van Gent vertelt er meer over. "Ook lage gehalten aan mycotoxinen kunnen de darmwandintegriteit of de immuniteit negatief beïnvloeden." Veel mycotoxinen hebben een negatief effect op het immuunsysteem; ze verstoren de werking van macrofagen en dendritische cellen, vallen witte bloedcellen aan en/of remmen

de productie van antilichamen. "Door deze effecten kan de vatbaarheid van de gastheer voor pathogenen toenemen of verergert het verloop van bacteriële, parasitaire, virale of schimmelinfecties", legt Croubels uit. Overigens kan een lage mycotoxineconcentratie in sommige gevallen ook leiden tot een versterkte immunoreactie op een pathogeen organisme. Volgens Croubels hebben de immunomodulerende effecten van mycotoxinen overigens vrijwel altijd een negatieve invloed op de diergezondheid, de productieresultaten en het economische bedrijfsresultaat.

Voor de toekomst verwachten Croubels en Binder veel van verschillende nieuwe technologieën. "Er komen steeds meer snelle en betaalbare 'omics'-technieken beschikbaar voor onderzoek aan het microbioom en de genexpressie in het maagdarmkanaal. Big data en precision farming helpen bij het inventariseren en managen van mycotoxinerisico's. Bio-informatica is een belangrijk onderdeel van R&D bij Biomin."

#### **Biomarkers**

"Het is nog niet eenvoudig om de mate van een mycotoxinebesmetting in het dier vast te stellen", vertelt Veronika Nagl van Biomin. Biomarkers kunnen gebaseerd



zijn op de blootstelling aan mycotoxinen (bijvoorbeeld gehalten aan mycotoxinen en/of metabolieten in bloed of gal), maar ook op het werkingsmechanisme van de mycotoxinen (bijvoorbeeld veranderingen in genexpressie, productie van specifieke eiwitten of cellulaire metabolieten). “In het tweede geval kijken we dus meer naar de effecten die de mycotoxinen in het lichaam teweeg brengen”, legt Nagl uit.

Biomarkers moeten altijd stabiel, specifiek en eenvoudig (snel en betaalbaar) te meten zijn en een goede dosis-responsrelatie met de blootstelling via het voer en/of de productieresultaten vertonen. Een goede biomarker houdt ook rekening met het mycotoxinemetabolisme in het lichaam. DON wordt in de darm van een varken bijvoorbeeld gedeeltelijk omgezet in DOM-1. Na absorptie worden DON en DOM-1 verder gemetaboliseerd in de lever en afgevoerd via de nieren.

“In een onderzoeksomgeving, onder gecontroleerde omstandigheden, heeft het DON-gehalte in bloedserum vaak wel een goede relatie met het DON-gehalte van het voer”, vertelt Nagl. “Maar in de praktijk spelen zo veel meer factoren een rol (tijdstip van bemonstering ten opzichte van de maaltijd, individuele variaties tussen dieren en variatie in analysesresultaten tussen labs) dat het DON-serumgehalte geen geschikte biomarker is voor de blootstelling aan DON. Bovendien blijkt er bij vleesvarkens geen duidelijke dosis-responsrelatie te zijn tussen het DON-gehalte in het bloed en de dierprestaties of tussen het ZEA-gehalte (inclusief metabolieten) in het bloed en het baarmoedergewicht.”

Voor de detectie van mycotoxinen in biologische vloeistoffen zijn ook geen referentiemethodes of ringtesten beschikbaar. De op werkingsmechanisme gebaseerde biomarkers laten tot nu toe ook nog wisselende resultaten zien. Deze analytische aandachtspunten zorgen voor problemen bij de ontwikkeling van maatregelen tegen mycotoxinen, vertelt Nagl. “We hebben behoefte aan betrouwbare biomarkers, ook om de effectiviteit van onze Biomin-producten in EU-registratiedossiers aan te kunnen tonen”, legt zij uit.

### Darmgezondheid

De processen in de darm zijn cruciaal voor een goede diergezondheid en productie. “De darmwand moet in feite tegelijk open en dicht zijn”, legt Theo Niewold van de Universiteit van Leuven

uit. “Open voor de opname van nutriënten en dicht om ongewenste stoffen tegen te houden.” Optimale darmgezondheid en -functioneren hangen af van een optimale balans tussen de darmmucosa, het microbiom en de darminhoud (het voer). 70 procent van het immuunsysteem zetelt in de darm, de overige 30 procent is systemische immuniteit, maar bij moderne vleeskuikens is die systemische immuniteit inmiddels afwezig, ten gevolge van de intensieve selectie op groeisnelheid en voerefficiëntie, vertelt Niewold.

Als een dier niet 100 procent van zijn genetisch potentieel in productie vertaalt, dan wordt het verschil verklaard door (chronische) ontstekingsreacties in de darm, stelt Niewold. “Het immuunsysteem brengt kosten met zich mee, die zich vertalen in groeidepressie. De vorming van antilichamen ‘kost’ 3 procent groei. Ontstekingsreacties in de darm kunnen 10 tot 30 procent groeivermindering veroorzaken, ten opzichte van het genetisch potentieel.” Als we deze ontstekingsreacties onder controle houden, heeft dit dus een direct positief effect op de groeisnelheid. In het verleden werd dit bereikt door toevoeging van subtherapeutische doses antibiotica (‘antimicrobiële voerbespaarders’, geen correcte term, want de dosis was altijd te laag voor een antimicrobiële werking), maar deze zijn al jaren geleden in de ban gedaan, vanwege mogelijke risico’s op resistentieontwikkeling.

Na een maaltijd, als de darmwand ‘open’ staat om nutriënten op te nemen, is er sprake van een ‘normale’, lichte, post-prandiale of metabole ontstekingsreactie (MI), legt Niewold uit. Problemen ontstaan pas als deze MI uit de hand loopt, doordat de down-regulatie (‘intestinale anti-inflammatoire reflex’, via het zenuwstelsel) ervan onderdrukt wordt door bijvoorbeeld een hoge glycemische index of een hoog suikergehalte (energie) in het voer. Bij landbouwhuisdieren, met hun hoge voer- en energieopname, ligt het risico van een uit de bocht vliegende darmwandontsteking dus altijd op de loer.

Voeradditieven – liefst op basis van ‘natuurlijke’ plantaardige extracten met bioactieve (anti-inflammatoire) componenten – kunnen helpen om dit risico te verminderen. Ook het elimineren van pro-inflammatoire componenten uit het voer kan hieraan bijdragen. Niewold adviseert om bij de selectie van anti-inflammatoire bioactieve extracten altijd



**Het is volgens Veronika Nagl van Biomin nog niet eenvoudig om de mate van een mycotoxinebesmetting in het dier vast te stellen.**

een dosis-respons studie te doen, zodat ook eventueel pro-inflammatoire effecten aan het licht komen. Dit is nodig voor het vaststellen van de optimale effectieve dosering. Daarnaast zijn goede biomarkers nodig om de invloed van bioactieve stoffen op ontstekingsreacties in de darm betrouwbaar te bepalen. Dergelijke biomarkers voor in vivo vaststelling van darmgezondheidsstatus en mate van ontsteking zijn nu volop in ontwikkeling.

### Mycofix-producten

Biomin besteedt veel aandacht aan onderzoek en ontwikkeling. Dit levert producten op die bijdragen aan de bestrijding van mycotoxinen en aan versterking van de darmgezondheid. De Mycofix-producten adsorberen mycotoxinen en zetten de gifstoffen om in ongevaarlijke metabolieten. Daarnaast ondersteunt Mycofix het immuunsysteem van de gastheer. FUMzyme is een enzym dat fumonisine afbreekt. Digestarom, Biotronic en PoultryStar zijn diervoederadditieven op basis van plantaardige extracten en probiotica, gecoat met een kapsel met smaakstoffen die de opname bevorderen. Deze additieven ondersteunen de darmgezondheid en het immuunsysteem.