



Nieuw vakgebied: bio-informatica

Meer inzicht door toepassen computeralgoritmes

Wetenschappers hebben de beschikking over **nieuwe technieken** om genetische en immunologische data te verkrijgen en metingen te doen aan het gedrag en de leefomgeving van dieren. Daaruit komen zoveel gegevens, dat computerprogramma's nodig zijn om ze te analyseren.

Central Veterinary Institute (CVI), onderdeel van Wageningen UR, in Lelystad gebruikt de bio-informatica voor het verbeteren van de diagnostiek van dierziekten en de zoektocht naar nieuwe behandelmethodes.

TEKST JOHAN KLEIN HANEVELD | FOTO KJELL POSTEMA

Onderzoek

Bio-informatica is de wetenschap waarbij men trends en correlaties detecteert door grote biologische databestanden aan elkaar te koppelen.

Onderzoeker Alex Bossers, van de afdeling Infectiebiologie van CVI Lelystad: "We krijgen van onderzoekers gegevens uit verschillende werkvelden, bijvoorbeeld welke genen actief zijn in cellen en weefsels en welke eiwitten geproduceerd worden, informatie uit dierproeven en metingen van de omgeving en het gedrag van dieren. Vervolgens passen we computeralgoritmes toe om te kijken of er verbanden tussen deze databestanden te vinden zijn."

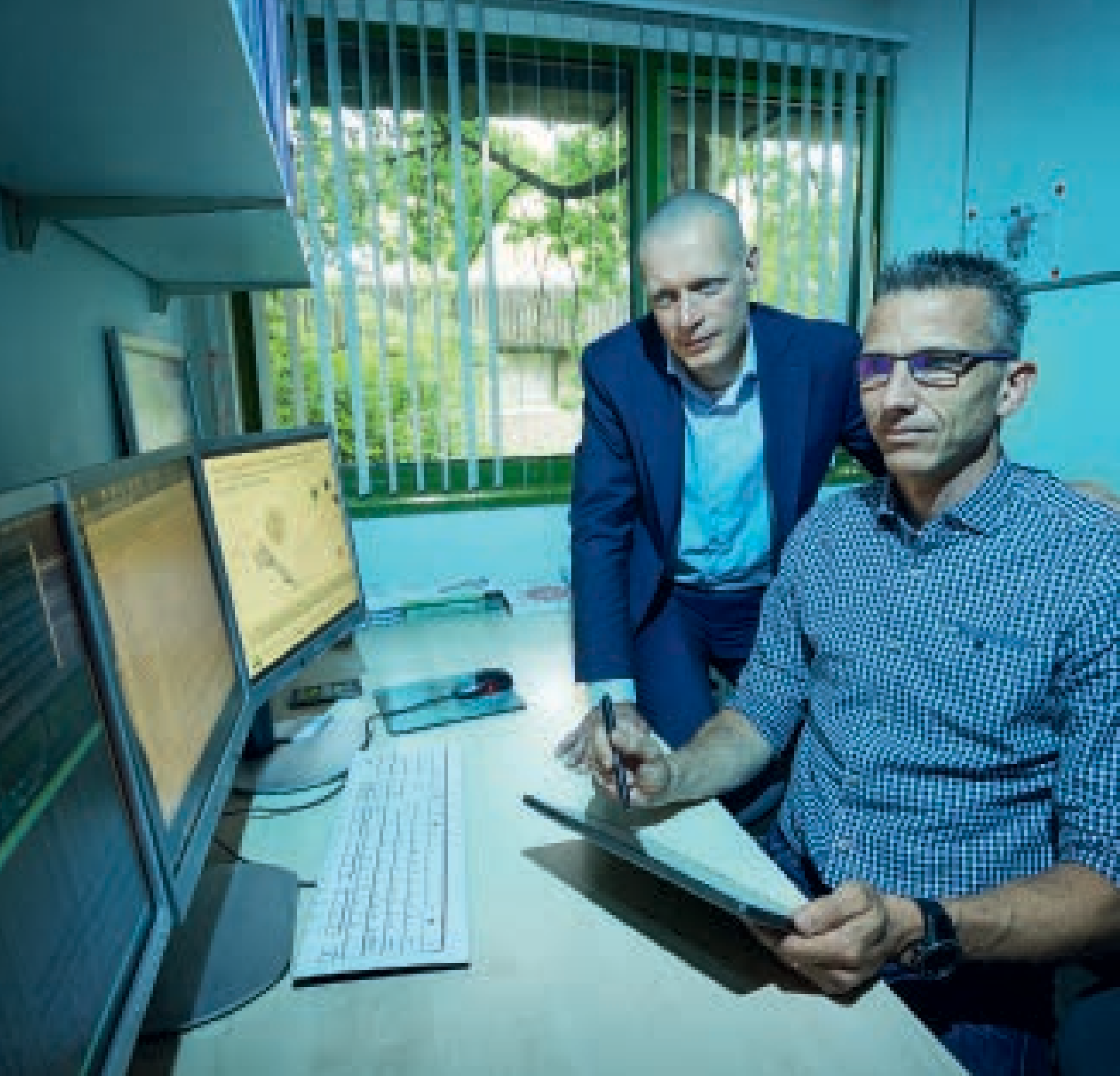
Middel, geen doel

Een correlatie betekent nog niet dat er werkelijk een causaal verband is tussen waarnemingen. Voor de interpretatie van de uitkomsten van computerprogramma's werken de informatiscpecialisten daarom samen met de expert op het desbetreffende vakgebied. "Interpreteren vereist inhoudelijke kennis en expertise", aldus Paul van den Wijngaard. Sinds 1 januari 2016 staat hij aan het hoofd van de afdeling Infectiebiologie. "Met behulp van de bio-informatica

ontwikkelen we op basis van onze meetgegevens hypothesen die we vervolgens in experimenten kunnen testen. Het is geen doel op zich, maar een middel." Maar behalve dat nu onderzoek met vele duizenden gegevens mogelijk is, maakt bio-informatica het ook mogelijk lokaal gevonden data in een grotere context te plaatsen. Alex: "Veel informatie, bijvoorbeeld genomsequenties, wordt in centrale databases verzameld. Dus kun je ook analyses doen met gegevens uit andere landen, of andere tijdstippen."

Virussen

CVI paste bio-informatica bijvoorbeeld toe bij het analyseren van de uitbraak van vogelgriep (AI) in 2014. "Tot nu toe werden AI-virussen geïdentificeerd op basis van het hemagglutinine-subtype", vertelt Paul. "Dat is maar een klein deel van het virus. Wij brachten de baseparenvolgorde in kaart van het hele genoom van het virus, acht segmenten tegelijk, in monsters van alle bedrijven waar vogelgriep was vastgesteld." Het genoom van AI telt ongeveer 15.000 basenparen, dus dit leverde veel datapunten op. Met behulp van de computer bepaalden de onderzoekers op welke punten de virussen van elkaar



Paul van den Wijngaard (links) en Alex Bossers

verschillen en wat hun onderlinge verwantschap was. “We konden als het ware een stamboom van de AI-virussen maken”, verklaart Alex. “We zagen in onze studie vier takken. Dat wilde zeggen dat vier van de virussen niet nauw verwant aan elkaar waren en zeer waarschijnlijk separaat uit de wilde fauna afkomstig waren. De uitzondering was het virus afkomstig van het bedrijf in Kamperveen: dat leek zo sterk op een virus dat wat we op een andere boerderij hadden gevonden, dat het naar alle waarschijnlijkheid daar vandaan was gekomen.” Deze data-analyses wisten de onderzoekers van CVI in één week tijd te realiseren. Het in kaart brengen van het gehele genoom van virussen kan op veel

gebieden tot meer inzicht leiden, denkt Alex. “Je kunt bijvoorbeeld op bedrijven zoeken naar subpopulaties van het virus. Of je kunt kijken of virussen aan het begin van de uitbraak verschillen van die aan het eind ervan, en waarom bepaalde mutaties wel en andere niet blijven voortbestaan. Je kunt zelfs zoeken naar variatie in het virale DNA variatie tussen monsters uit verschillende orgaansystemen.”

Diagnostiek

Bio-informatica ondersteunt ook de zoektocht naar nieuwe diagnostiek. “We wilden weten of kippen een meetbare serologische respons vertonen tegen *Chlamydia psittaci*”, begint Paul. “Maar



DESKUNDIGHEID
★ ALLTIJD BINNEN POOTBEREIK ★



De beste basis
voor een
goede diagnose



Spectra CL

Electrolyte analyser



Spectra CL

Droge chemie analyser



Amsterdamseweg 111 • 1105 AS Amsterdam
T +31 (0)20 688 0000 • E info@miralafon.nl



The Human Touch of Endurology

© 2014 MIRA LAFON Diagnostica. Alle rechten voorbehouden. Dit document is auteursrechtelijk beschermd.

ook andere Chlamydiabacteriën komen voor bij kippen, zoals *Ch. abortus* en *Ch. gallinacea*." Serologie kon tot nu toe alleen de aanwezigheid van Chlamydia laten zien, maar maakte geen onderscheid in soort. "Natuurlijk kun je met behulp van PCR wel onderscheid maken, maar dan moet de ziekteverwekker zelf nog aanwezig zijn. Antilichamen vind je ook als de ziekteverwekker al uit het dier verdwenen is."

.....

De volgende stap is van correlatiestudies naar causaliteitsstudies

.....

De onderzoekers identificeerden bij de elf verschillende Chlamydia-soorten en verschillende varianten daarvan, in totaal negentien verschillende bacteriestammen, de eiwitten die tussen de soorten verschillen. Alex: "Het Chlamydiageenoom telt een miljoen baseparen, en codeert voor duizend eiwitten. Wij selecteerden er daaruit vijftig. Daarvan hebben we gekeken of ze aan- of afwezig zijn in de verschillende Chlamydia-soorten." De volgende stap was het toepassen van een algoritme om op basis van de gegevens over het eiwit te voorspellen of het immunogeen is of niet. "Denk aan factoren als: komt het eiwit voor op de celwand, of alleen in het cytoplasma?" De onderzoekers ordenden de eiwitten vervolgens van meeste naar minste kans op immunogeniteit. "Daarbij vonden we inderdaad eiwitten die specifiek waren voor de verschillende Chlamydia-soorten en immunogeen zouden moeten zijn", vertelt Alex. Op dit moment worden in het laboratorium de gevonden eiwitten tot expressie gebracht zodat de wetenschappers kunnen testen of ze inderdaad een antilichaamrespons opwekken, en of die inderdaad specifiek is. "Als dat het geval is, kun je een serologietest ontwikkelen en gaan screenen voor de specifieke Chlamydia-soorten." CVI ontwikkelt de diagnostiek voor gebruik bij de kip, maar volgens Paul heeft ook het RIVM interesse in de gevonden eiwitten, om ze gebruiken voor diagnostiek bij mensen.

Microbioom

Micro-organismen vormen complexe gemeenschappen in het dier, in de grond, op de huid enzovoorts. "Om deze in kaart te brengen,

kijken onderzoekers nu vooral naar de variatie in het 16s ribosomaal RNA", legt Paul uit. "Op deze manier kunnen duizenden soorten bacteriën worden geïdentificeerd. Veel daarvan zijn niet in het lab te kweken. Je kunt zo bijvoorbeeld de samenstelling van het microbiom vergelijken voor en na een behandeling met antibiotica. Maar als je na een behandeling ziet dat sommige bacteriën verdwenen zijn en andere overheersen, wat wil dat zeggen?" Om die vraag te beantwoorden, wil CVI de hele diversiteit van het microbiom in kaart brengen, door niet alleen de baseparenvolgorde van het 16s rRNA te bepalen, maar die van alle genen die in een monster aanwezig zijn. "Je kijkt dus niet naar het soort bacterie, maar je ziet de activiteit van de genen, zonder precies te weten uit welke bacterie ze komen. Dit geeft inzicht in de processen die zich in de gemeenschap van bacteriën afspeelen." Deze techniek heet functionele metagenomics. "Dit onderzoek omvat datasets van 750 miljard baseparen en groter", weet Alex. "Voor een enkele analyse heb je zo tien harde schijven nodig." Het levert echter wel belangrijke informatie. "Als je bijvoorbeeld na een therapie veel meer vetzuurmetabolismegenen waarneemt in het microbiom van de darm, is er waarschijnlijk iets aan de hand met de afbraak van vetten." De volgende stap is die van correlatiestudies naar causaliteitsstudies, zodat gerichte interventies in bijvoorbeeld de darmflora mogelijk worden. Voor dit onderzoek werkt CVI Lelystad nauw samen Wageningen Livestock Research. Paul: "Hun onderzoekers kijken vooral naar de voeding. Ze willen bijvoorbeeld door in te grijpen in de darmflora de voedselconversie kunnen sturen. Maar het is ook mogelijk via deze weg de weerstand van dieren tegen ziekteverwekkende bacteriën te vergroten."

Toekomst

Bio-informatica zal nog een hoge vlucht gaan nemen, verwacht Alex. "Bij de mens gaat deze techniek geïndividualiseerde therapieën mogelijk maken. Dat zal in de diergeneeskunde niet snel gebeuren, maar wel kunnen we in de toekomst waarschijnlijk vaccins afstemmen op de specifieke situatie op een bedrijf. Als de gebruikte technieken makkelijker toepasbaar worden, kunnen bovendien op het individuele bedrijf microbiomen of genetische diversiteit in kaart worden gebracht en worden gebruikt in het diergezondheidsmanagement. Om dat mogelijk te maken moeten we echter eerst ontdekken welke gegevens belangrijk zijn en welke algoritmes betekenisvolle conclusies opleveren. In die fase van het proces bevinden we ons nu." ●