

University of Groningen

Non-digestible oligosaccharides for application in infant formula: studying fermentation and immune effects

Akkerman, Renate

DOI:
[10.33612/diss.195812252](https://doi.org/10.33612/diss.195812252)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Akkerman, R. (2021). *Non-digestible oligosaccharides for application in infant formula: studying fermentation and immune effects*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.195812252>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

A



APPENDICES

Summary

Nederlandse samenvatting

Acknowledgements / Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications

Summary

Human milk (HM) is the gold standard for the nutrition of new born infants. It contains all nutrients infants need in their first months of life and it is widely recognized for its contribution to a healthy development. Over the past years, human milk oligosaccharides (HMOs), which are important components of HM, have gained considerable attention. It has been demonstrated that HMOs play an important role in the development of the gut immune barrier as well as in shaping the gut microbiota. For many reasons, not all infants can be fed with HM and a lot of infants are fed with infant formulas. These formulas are often supplemented with individual HMOs and/or other non-digestible carbohydrates (NDCs) to mimic the HMO functionalities in HM. However, these individual HMOs and NDCs cannot substitute all HMO effects.

There are already some synthetically produced HMOs as well as many NDCs available for the application in infant formulas. In **chapter 1** we reviewed HMO structures and properties and how currently available NDCs can mimic these properties when applied in infant formula. We review structural properties and biological effects in infants for galacto-oligosaccharides (GOS), fructo-oligosaccharides (FOS), pectin-oligosaccharides (POS), the mixture of GOS/FOS (ratio 9:1) and the individually applied HMO 2'-fucosyllactose (2'-FL). These different NDCs and this HMO have indeed been described to be able to mimic several HMO functions in infants, including guidance of the microbiota development, prevention of pathogen adhesion, strengthening the epithelial barrier and prevention of infection and supporting the immune system. Furthermore, we reviewed *in vitro* systems that can be used to further identify structure/function relationships of HMOs and NDCs to be able to further improve the quality of infant formula and to make specific NDC mixture for infants with different immune backgrounds.

Inulin-type fructans are already applied in infant formula, however it is not known how fermentation of these fructans influences their immune modulating capacity and whether fermentation kinetics are dependent on the infants age. In **chapter 2**, we describe our study in which both chicory FOS and native inulin were fermented *in vitro* using fecal inocula of 2- and 8-week-old infants. Both inocula were found to primarily utilize the trisaccharides in FOS, while they almost completely utilized native inulin with a degree of polymerization (DP) 3-8. Microbiota of 8-week-old infants could even degrade molecules with a DP up to 16. This correlated with a higher abundance of *Bifidobacterium* and higher production of acetate and lactate after 26 h of fermentation. Both fermented FOS and native inulin could attenuate the production of

pro-inflammatory cytokine by immature dendritic cells (DCs), with a more pronounced effect observed for native inulin.

In **chapter 3**, we describe the *in vitro* fermentation of both native and endo-1,3(4)- β -glucanase-treated oat β -glucan using fecal inocula of 2- and 8-week-old infants. These NDCs are not yet applied to infant formulas, but are known to have beneficial health effects and are therefore also of interest for application in infant formulas. We found that native oat β -glucan could not be fermented by the fecal microbiota of infants of both age-groups, while oat β -glucan oligomers containing $\beta(1\rightarrow4)$ -linkages formed upon enzyme treatment were utilized by both inocula. Surprisingly, the fermentation rate was highest in the fecal microbiota of 2-week-old infants, and correlated with a high lactate production. Both the fermentation of the media supplemented with native and enzyme-treated oat β -glucans increased the relative abundance of *Enterococcus* and attenuated pro-inflammatory cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF α) in immature DCs. This attenuating effect was more pronounced after enzyme treatment and might result from the enhanced ability of fermented oat β -glucan to stimulate Dectin-1 receptors.

Starch-derived isomalto-oligosaccharide preparation (IMO) and isomalto/malto-polysaccharides (IMMP) could also potentially be used as prebiotics in infant formulas. In **chapter 4**, we studied the fermentation of IMO and IMMP and compared it to the fermentation of GOS. Like in the previous chapters, the NDCs were fermented *in vitro* using fecal inoculum of 2- and 8-week-old infants. We found that IMO and GOS were fermented by the infant fecal inocula, while IMMP remained intact. The degradation of IMO and GOS resulted in a relative increase in *Bifidobacterium* and acetate and lactate production. However, this was more pronounced for GOS. It was also found that the fermentability of the oligomers present in the IMO and GOS mixtures was structure-specific. We found that Individual isomers with an (1 \leftrightarrow 1)-linkage or disubstituted reducing terminal glucose residue were more resistant to fermentation. GOS, IMO and IMMP fermentation digesta attenuated cytokine profiles in immature DCs, but the extent was dependent on the infants age and NDC structure.

In the previous chapters, we studied the fermentation kinetics and immune effects of specific NDC mixtures. However, combining different NDCs and/or HMOs is also an interesting strategy to improve the quality of infant formula and to tailor them for specific groups of infants. The NDC mixtures GOS and FOS and the HMO 2'-FL are already added to infant formula. GOS and FOS/native inulin are already combined together, however they are not yet combined

with 2'-FL. Therefore, in **chapter 5**, we studied the fermentation kinetics and subsequent immune effects of native inulin and 2'-FL, either fermented combined or individually, in our *in vitro* fermentation set-up using fecal microbiota of 8-week-old infants. We found that native inulin was fermented in a size-specific fashion and that it expedited the fermentation of 2'-FL. Fermentation of both GOS and 2'-FL increased the relative abundance of *Bifidobacterium*, which coincided with the production of acetate and lactate. We also incubates DCs with the digesta of the fermentation under normal conditions or on in presence of the Th2-polarizing cytokines IL-33 or TSLP. Subsequently we co-cultured naïve T-cells with these pre-incubated DCs to study the effect of the digesta on the DC and T-cell cytokine production. We found that both DC and T-cell responses were different under normal and Th2-polarizing conditions with the most pronounced effect for IL-1 β in presence of TSLP. This indicates that infants with different immune backgrounds might benefit from specifically tailored NDC formulations.

Next to the fermentation in which we studied the combination of 2'-FL with native inulin, we also performed a similar study in which we combined 2'-FL with GOS (**chapter 6**). Here we found that GOS was fermented two times faster by the infant fecal microbiota when combined with 2'-FL, while the combination of GOS and 2'-FL did not result in a complete degradation of 2'-FL. Also in this study, the fermentation of both GOS and 2'-FL increased the relative abundance of *Bifidobacterium*, which coincided with the production of acetate and lactate. Incubation of DCs with the digesta of the different fermentation were done both under normal conditions and in presence of the AhR-receptor blocker CH223191. We found that DC cytokine responses were different under normal conditions and in presence of CH223191, indicating that the effects observed were AhR-receptor dependent.

Finally, in **chapter 7**, the results described in this thesis are discussed. First, we discuss the choices we made when setting up our *in vitro* fermentation model by discussing models used in other studies. Furthermore, we explain how we selected the NDCs used in our studies, which include some NDCs that are already applied in infant formulas, but also some new NDCs. In addition, we describe how different NDCs and/or HMOs might be combined as a strategy to further tailor infant formulas. Based on the studies described in this thesis, it was concluded that both the molecular size and structure of NDCs as well as the infants age are important determinants for the immune effects related to NDC fermentation by the infant fecal microbiota. We expect that this knowledge can contribute to the creation of infant formulas for specific groups of infants of different ages and with different immune backgrounds.

Nederlandse samenvatting

Moedermelk wordt gezien als de gouden standaard voor het voeden van pasgeboren baby's. Het bevat alle nutriënten die baby's nodig hebben in de eerste maanden van hun leven. Moedermelk is wijd erkent voor zijn bijdrage aan een gezonde ontwikkeling van baby's. De laatste jaren wordt er veel aandacht geschonken aan humane melk oligosacchariden (HMOs), welke een belangrijk ingrediënt zijn van moedermelk. Er is aangetoond dat HMOs een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van de immuun barrière in de darm en in het vormen van de microbiota in de darm. Omdat niet alle baby's gevoed kunnen worden met moedermelk, worden er individuele HMOs en/of andere onverteerbare voedingsvezels aan poedermelk toegevoegd om de functies van HMOs in moedermelk na te bootsen. Echter kunnen deze individuele HMOs en onverteerbare voedingsvezels nog niet alle HMO functies nabootsen.

Er zijn al enkele synthetisch geproduceerde HMOs en ook vele onverteerbare voedingsvezels beschikbaar voor de toepassing in poedermelk. In **hoofdstuk 1** bespreken we HMO-structuren en eigenschappen evenals structuren en eigenschappen van verschillende andere voedingsvezels die worden gebruikt in poedermelk. We bespreken onder in dit hoofdstuk de eigenschappen van galacto-oligosacchariden (GOS), fructo-oligosacchariden (FOS), pectine-oligosacchariden (POS), het mengels GOS/FOS (verhouding 9:1), en de individueel toegepaste HMO 2'-fucosyllactose (2'-FL). Van deze verschillende voedingsvezels en deze HMO is bekend dat ze HMO functies in baby's nabootsen, waaronder de begeleiding van de microbiota-ontwikkeling, preventie van pathogeenadhesie, versterking van de epitheel barrière en preventie van infectie en ondersteuning van het immuunsysteem. Verder bespreken we in dit hoofdstuk verschillende *in vitro* systemen die eventueel gebruikt kunnen worden om verdere structuur/functie relaties van HMO's en voedingsvezels te onderzoeken om de kwaliteit van poedermelk voor baby's verder te verbeteren en om specifieke mixen te kunnen maken voor baby's met verschillende immuun achtergronden.

Inuline-achtige fructanen worden al toegepast in babyvoeding, maar het is niet bekend hoe de fermentatie van deze fructanen hun immuun modulerend vermogen beïnvloedt en of de fermentatiekinetiek afhankelijk is van de leeftijd van de baby. In **hoofdstuk 2** beschrijven we onze studie waarin we zowel cichorei-FOS als natief inuline *in vitro* gefermenteerd werden met behulp van inocula van 2- en 8-weken-oude baby's. Beide inocula bleken in het bijzonder de trisacchariden in FOS te fermenteren, terwijl ze bijna volledig alle moleculen met een polymeri-

satiegraad van 3-8 fermenteerden in de inuline. De microbiota van de 8-weken-oude baby's kon zelfs moleculen afbreken met een polymerisatiegraad tot 16. Dit correleerde met een grotere hoeveelheid *Bifidobacterium* en een hogere productie van acetaat en lactaat na 26 uur fermentatie. Zowel gefermenteerde FOS als natief inuline konden de productie van pro-inflammatoire cytokinen in immature dendritische cellen (DCs) afzwakken, met het sterkste effect waargenomen voor gefermenteerde inuline.

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij de *in vitro* fermentatie van zowel natief als met endo-1,3(4)- β -glucanase behandelde haver β -glucanen met behulp van inocula van 2- en 8-weken oude baby's. Deze onverteerbare voedingsvezels worden nog niet toegepast in zuigelingenvoeding, maar het is al wel bekend dat deze voedingsvezels gunstige gezondheidseffecten hebben, wat ze interessant maakt voor de toepassing in poedermelk. We ontdekten dat natieve β -glucanen niet gefermenteerd werden door de fecale microbiota van de baby's van beide leeftijdsgroepen, terwijl glucaan-oligomeren met $\beta(1\rightarrow4)$ -verbindingen die gevormd werden na de enzymbehandeling wel door beide inocula werden gefermenteerd. Verrassend was dat de fermentatiesnelheid het hoogste was met microbiota van 2-weken oude baby's, wat correleerde met een hogere lactaat productie. Zowel de fermentatie van het medium met daarin natieve β -glucanen als de fermentatie van de enzym-behandelde β -glucanen verhoogde de relatieve hoeveelheid *Enterococcus* en verminderde de productie van de pro-inflammatoire cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) in immature DCs. Dit immuun verzwakkende effect was het sterkst voor gefermenteerd enzym-behandelde β -glucanen wat mogelijk het gevolg kan zijn van een verbeterd vermogen om aan Dectine-1-receptoren te binden.

De van zetmeel afgeleide voedingsvezels isomalto-oligosacchariden (IMO) en isomalto/malto-polysacchariden (IMMP) zouden mogelijk ook in zuigelingenvoeding gebruikt kunnen worden. In **hoofdstuk 4** hebben we de fermentatie van IMO en IMMP bestudeerd en vergeleken met de fermentatie van GOS. Net als in de vorige hoofdstukken werden de voedingsvezels *in vitro* gefermenteerd met behulp van fecaal inoculum van 2- en 8-weken-oude baby's. We ontdekten dat IMO en GOS werden gefermenteerd door de fecale inocula van de 2- en 8-weken-oude baby's, terwijl IMMP intact bleef. De afbraak van IMO en GOS resulteerde in een relatieve toename van *Bifidobacterium* en de productie van acetaat en lactaat. Dit was echter meer uitgesproken voor de fermentatie van GOS. Ook vonden we dat de fermenteerbaarheid van de oligomeren die aanwezig zijn in de IMO- en GOS-mengsels structuur-specifiek was. We vonden dat individuele isomeren met een (1 \leftrightarrow 1)-binding of di-gesubstitueerde terminale

glucoseresiduen resistenter waren tegen fermentatie. De fermentatie digesta van GOS-, IMO- en IMMP- verzwakten cytokineprofielen in immature DC's, maar de mate was afhankelijk van de leeftijd van de baby en de structuur van de voedingsvezels.

In de vorige hoofdstukken hebben we de fermentatiekinetiek en immuun effecten van specifieke onverteerbare voedingsvezels bestudeerd. Het combineren van verschillende voedingsvezels en/of HMOs is echter ook een interessante strategie om de kwaliteit van zuigelingenvoeding te verbeteren en af te stemmen op specifieke groepen zuigelingen. De voedingsvezels GOS en FOS en de HMO 2'-FL worden al toegevoegd aan zuigelingenvoeding. Daarbij worden GOS en FOS/native inuline vaak al gecombineerd, maar er zijn nog geen combinaties met de HMO 2'-FL. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** de fermentatiekinetiek en de daaropvolgende immuun effecten van natieve inuline en 2'-FL, ofwel gecombineerd of afzonderlijk gefermenteerd, bestudeerd met behulp van onze *in vitro* fermentatieopstelling met fecale microbiota van 8-weken-oude baby's. We ontdekten dat de fermentatie van de moleculen in natief inuline afhankelijk was van de ketenlengte en dat het de fermentatie van 2'-FL versnelde. Fermentatie van zowel natief inuline als 2'-FL verhoogde de relatieve hoeveelheid van *Bifidobacterium*, wat correleerde met de productie van acetaat en lactaat. Ook incubeerden we immature DC's met de digesta van de fermentaties, zowel onder normale omstandigheden als in aanwezigheid van de Th2-polariserende cytokinen IL-33 of TSLP. Vervolgens hebben we naïeve T-cellen samen met deze DC's gekweekt om het effect van de digesta op de DC en T-cel cytokineproductie te bestuderen. We vonden dat zowel DC als T-celresponsen verschillend waren onder normale en Th2-polariserende omstandigheden met het sterkste effect voor IL-1 β in aanwezigheid van TSLP. Dit laat zien dat baby's met verschillende immuun achtergronden baat kunnen hebben bij specifiek op maat gemaakte voedingsvezel-formuleringen.

Naast de fermentatie waarin we de combinatie van 2'-FL met natief inuline bestudeerden, hebben we ook een soortgelijke studie uitgevoerd waarin we 2'-FL met GOS combineerden (**hoofdstuk 6**). We ontdekten dat GOS twee keer sneller werd gefermenteerd door de fecale microbiota van de baby wanneer het werd gecombineerd met 2'-FL, terwijl de combinatie van GOS en 2'-FL niet resulteerde in een volledige afbraak van 2'-FL. De fermentatie van zowel GOS als 2'-FL resulteerde in een relatief hogere hoeveelheid *Bifidobacterium*, wat correleerde met de productie van acetaat en lactaat. Incubatie van immature DC's met de digesta van de verschillende fermentaties werd zowel onder normale omstandigheden als in aanwezigheid van de AhR-receptorblokker CH223191 uitgevoerd. We vonden dat de DC-cytokineresponsen verschil-

lend waren onder normale omstandigheden en in aanwezigheid van CH223191, wat aangeeft dat de waargenomen effecten waarschijnlijk AhR-receptorafhankelijk zijn.

Ten slotte worden in **hoofdstuk 7** de resultaten beschreven in dit proefschrift besproken. Eerst bespreken we de keuzes die we hebben gemaakt bij het opzetten van ons *in vitro* fermentatiemodel door modellen te bespreken die in andere onderzoeken zijn gebruikt. Verder leggen we uit hoe we de onverteerbare voedingsvezels hebben geselecteerd die in onze onderzoeken zijn gebruikt, waaronder enkele voedingsvezels die al worden toegepast in poedermelk, maar ook enkele nieuwe voedingsvezels. Daarnaast beschrijven we hoe verschillende voedingsvezels en/of HMOs kunnen worden gecombineerd als een strategie om zuigelingenvoeding verder op maat te maken. Op basis van de studies beschreven in dit proefschrift concludeerden wij dat zowel de moleculaire grootte en structuur van vezels als de leeftijd van de baby's belangrijke determinanten zijn voor de immuun effecten die verband houden met de fermentatie door de fecale microbiota. We verwachten dat deze kennis kan bijdragen aan het creëren van babyvoeding voor specifieke groepen baby's, bijvoorbeeld van verschillende leeftijden en met verschillende immuun achtergronden.

Acknowledgements / Dankwoord

De afgelopen jaren zijn voorbij gevlogen en ik ben blij dat ik samen met vele collega's aan dit proefschrift heb mogen werken. Zonder jullie hulp had dit boekje er zeker niet gelegen!

Als eerst wil ik mijn promotor **Paul de Vos** bedanken. Paul, bedankt dat je mij deze promotieplek aanbood. Ik heb de afgelopen jaren met veel plezier in de immuno-endocrinologie groep gewerkt. Ik heb veel van je geleerd, zowel op wetenschappelijk gebied als op het gebied van management. Je enthousiasme en snelle manier van werken (nèt als ik dacht dat ik even rust had na het aanleveren van een manuscript zaten de correcties alweer in mijn mailbox), werkten absoluut motiverend voor mij!

Ook wil ik graag mijn co-promotor **Marijke Faas** bedanken. Beste Marijke, bedankt voor alle hulp tijdens mijn promotietraject. Ik vond het heel fijn dat ik altijd even langs kon lopen om advies te vragen over mijn experimenten of de bijbehorende statistiek.

I would also like to thank the reading committee, **Lubbert Dijkhuizen, Marthe Walvoort and Knud Knudsen**, for reading this thesis. Thank you for your valuable input!

Tijdens dit onderzoek heb ik nauw mogen samenwerken met het Food Chemistry team aan de WUR. **Madelon Logtenberg** en **Henk Schols**, bedankt voor de fijne samenwerking. Ik heb veel van jullie geleerd op het gebied van fermentatie en vond het altijd leuk samen met jullie onze resultaten te bespreken. En hoewel we niet aan hetzelfde project hebben gewerkt wil ik ook Éva **Jermendi** bedanken voor alle input en de gezelligheid op de gezamenlijke CCC dagen.

Ook wil ik graag alle andere **CCC partners** met wie ik heb mogen samenwerken binnen het **CarboKinetics consortium** bedanken. Ik vond het erg leuk om deel te mogen uitmaken van dit academisch/industriële consortium en heb veel gehad aan jullie hulp/input!

Natuurlijk wil ik ook al mijn collega's van de **Immuno-endocrinologie groep** bedanken. **Sandra, Marlies, Gea, Bart, Alexia, Pochanart, Chunli, Chengcheng, Tamara, Susana, Shuxian, Yuanrui, Marjolein, Alberto, Lieske, Anne, Carlos, Martin, Yifong, Jolanda, Karlijn, Yu, Cynthia, Tom, Tian, Theo**, thank you all for the nice time and all the help! In het bijzonder wil ik graag **Bart** bedanken voor alle hulp bij het Luminexen. Ooit hoop ik je $r^2 = 1$ nog te evenaren.

Dear **Chengcheng**, we already met during my internship and later again when I started as a PhD-student. You were a very nice and kind colleague to me and I really enjoyed working with you! I especially remember working in the ML2-lab with you, where we could nicely sing along with the music on the radio. Dear **Chunli**, I am happy that we could work on similar projects and share our experiences. You are a very nice colleague to work with! I will never forget the nice trip we made together in Australia and Hongkong after the conference in Brisbane. Dear **Susana**, thank you for always being there for a good talk. It was really 'gezellig' to have you as my officemate. Let's celebrate my defense with a good glass of wine and a nice dinner soon! Beste **Anne**, ik vond het altijd super gezellig als je weer in het UMCG was! Bedankt voor alle koffiepauzes waarin ik vaak buikpijn van het lachen had. Mochten we de medische wereld zat zijn, dan kunnen we altijd ons MH-plan nog verder uitwerken (samen met Martin natuurlijk)! Als laatst wil ik natuurlijk ook **Martin** bedanken. We begonnen ons PhD-avontuur op exact dezelfde dag en deden ook nog eens projecten binnen in hetzelfde consortium. Dankjewel voor al je hulp bij de experimenten maar vooral ook voor alle gezellige koffiepauzes, AH wandelingen en restaurant lunches. Ik ben blij dat je mijn paranimf wil zijn en dat we nog even collega's blijven bij de virologie!

Ook mijn andere paranimf Dyonne Vos wil ik bedanken. Dyo, ik vond het super leuk dat we af en toe eens gezellig koffie konden (en nog steeds kunnen) drinken in het UMCG en natuurlijk vind ik alle leuke etentjes en reisjes buiten ons werk ook super gezellig! Bedankt dat je mijn paranimf wil zijn.

Mijn dank gaat ook uit naar alle collega's bij de **Medische Biologie**: **Anita, Rianne, Timara, Wendy, Anita, Theo, Marnix, Peter, Henk**, en in het bijzonder ook naar **Jelleke** en **Hans**. **Jelleke**, bedankt voor alle hulp in het ML2 lab en dat je mij de fijne kneepjes van het celkweek-vak hebt bijgebracht! **Hans**, bedankt voor de hulp bij de financiële zaken en natuurlijk ook voor alle halfjaarlijkse rapporten. Ook wil ik het secretariaat, **Carolien, Petra en Johanna**, bedanken voor al hun goede werk en alle hulp.

Als laatst wil ik graag mijn familie en vrienden bedanken voor alle gezelligheid buiten het werk om. **Pap, mam** en **Laura**, bedankt voor alle gezelligheid thuis, de weekenden in Staphorst zijn altijd fijn.

Curriculum vitae

Personalia

Name: Renate Akkerman
Date of birth: August 12, 1993 (Meppel, The Netherlands)
Nationality: Dutch
E-mail: Renateakkerman@gmail.com
R.akkerman@umcg.nl

Education

2014 – 2016: Research Master in Biomedical Science
University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Research project: Pathology and Medical Biology, Immuno-endocrinology,
University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands
Research project: Stem Cell Institute, KU Leuven, Leuven, Belgium

2011 – 2014: Bachelor Biology, (Major in Biomedical Science)
University of Groningen, Groningen, The Netherlands

2005 – 2011: VWO: pre-university education
CSG Dingstede, Meppel, The Netherlands

Work experience

2021 – Present: Postdoctoral researcher in Virology and Immunology, Vaccinology group
University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

2016 – 2020: Ph.D. Student in Pathology and Medical Biology, Immuno-endocrinology
group
University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

List of publications

2021

Akkerman, R.*, Logtenberg, M. J.* , Beukema, M., de Haan, B. J., Faas, M. M., Zoetendal, E. G., Schols, H. A., and de Vos, P. Native inulin enhances fermentation of 2'-fucosyllactose by infant fecal microbiota and influences immature dendritic cell and T-cell cytokine responses differently under normal and inflammatory circumstances. *Food & Function* 2021, accepted.

Beukema, M., **Akkerman, R.**, Laskewitz, A., Koster, T., Faas, M. M., and de Vos, P. Pectins that structurally differ in the distribution of methyl-esters attenuate *Citrobacter rodentium*-induced colitis through microbiota-dependent effects. *Molecular Nutrition and Food Research* 2021, accepted.

Figuroa-Lozano, S., **Akkerman, R.**, Beukema, M., van Leeuwen, S. S., Dijkhuizen, L., de Vos, P. 2'-Fucosyllactose impacts the expression of mucus-related genes in goblet cells and maintains barrier function of gut epithelial cells. *Journal of Functional Foods* 2021, accepted.

Logtenberg, M. J.* , **Akkerman, R.***, Hobe, R., Donners, M. H., van Leeuwen, S. S., Hermes, G. D. A., de Haan, B. J., Faas, M. M., Zoetendal, E. G., de Vos, P., and Schols, H. A. Structure-specific fermentation of galacto-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides and isomalto/malto-polysaccharides by infant fecal microbiota and impact on dendritic cell cytokine responses. *Molecular Nutrition and Food Research* 2021, 2001077.

Oerlemans, M. M. P., **Akkerman, R.**, Ferrari, M., Walvoort, M. T. C., and de Vos, P. Benefits of bacteria-derived exopolysaccharides on gastrointestinal microbiota, immunity and health. *Journal of Functional Foods* 2021, 76, 104289.

2020

Kong, C., Faas, M. M., de Vos, P., and **Akkerman, R.** Impact of dietary fiber in infant formula on gut microbiota and the intestinal immune barrier. *Food & Function* 2020, 11, 9445-9467.

Akkerman, R.*, Logtenberg, M. J.* , An, R., van den Berg, M. A., de Haan, B. J., Faas, M. M., Zoetendal, E. G., de Vos, P., and Schols, H. A. Endo-1,3(4)- β -glucanase-treatment of oat β -glucan enhances fermentability by infant fecal microbiota, stimulates Dectin-1 activation and

attenuates inflammatory responses in immature dendritic cells. *Nutrients* 2020, 12(6): 1660.

Logtenberg, M. J.*, **Akkerman, R.***, An, R., Hermes, G. B. A., de Haan, B. J., Faas, M. M., Zoetendal, E. G., Schols, H. A., and de Vos, P. Fermentation of chicory fructo-oligosaccharides and native inulin by infant faecal microbiota attenuates pro-inflammatory responses in immature dendritic cells in an infant-age and fructan-specific way. *Molecular Nutrition and Food Research* 2020, 64: 2000068.

Cheng, C., **Akkerman, R.**, Kong, C., Walvoort, M. T. C., and de Vos, P. More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Critical reviews in Food Science and Nutrition* 2020, 1-17.

Figuroa-Lozano, S., Valk-Weeber, R. L., **Akkerman, R.**, Abdulahad, W., van Leeuwen, S. S., Dijkhuizen, L., and de Vos, P. Inhibitory effects of dietary N-glycans from bovine lactoferrin on Toll-like receptor 8: comparing efficacy with chloroquine. *Frontiers in Immunology* 2020, 11: 790.

2019

Akkerman, R., Faas, M. M., and de Vos, P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharides: Effects on microbiota and gut maturation. *Critical reviews in Food Science and Nutrition* 2019, 59(3): 1486-1497.

2018

Sambathkumar, R., **Akkerman, R.**, Dastidar, S., Roelandt, P., Kumar, M., Bajaj, M., Mestre Rosa, A. R., Helsen, N., Vanslebrouck, V., Kalo, E., Khurana, S., Laureys, J., Gysemans, C., Faas, M. M., de Vos, P., and Verfaillie, C. M. Generation of hepatocyte- and endocrine pancreatic-like cells from human induced endodermal progenitor cells. *PLoS ONE* 2018, 13(5): e0197046.

Submitted manuscripts

Kong, C., **Akkerman, R.**, Klostermann, C., Beukema, M., Schols, H. A., and de Vos, P. Differential fermentation of the human milk oligosaccharides 3-FL and LNT2 and GOS/FOS by infant microbiota and impact on adhesion of *Lactobacillus Plantarum* WCFS1 to gut epithelial cells. Submitted.

Fernandez-Lainez, C., **Akkerman, R.**, Oerlemans, M. M. P., Logtenberg, M. J., Silva-Lagos, L.,

López-Velázquez, G., de Vos, P. β (2-6)-type fructans attenuate proinflammatory responses in a structure and chain-length dependent fashion via Toll-like receptors. Submitted.

Manuscripts in preparation

Akkerman, R.*, Logtenberg, M. J.*, Beukema, M., de Haan, B. J., Faas, M. M., Zoetendal, E. G., Schols, H. A., and de Vos, P. Combining and galacto-oligosaccharides and 2'-fucosyllactose alters fermentation kinetics by infant fecal microbiota and influences AhR-receptor dependent cytokine responses in immature dendritic cells. Manuscript in preparation.

Beukema, M., Jermendi, É, Oerlemans, M. M. P., Logtenberg, M. J., **Akkerman, R.**, An, R., van den Berg, M. A., Zoetendal, E. G., Koster, T., Kong, C., Faas, M. M., Schols, H. A., and de Vos, P. The level and distribution of methyl-esters determine the impact of pectin on intestinal T cell immunity, microbiota composition, short-chain fatty acid production and aryl-hydrocarbon receptor activation in healthy mice. Manuscript in preparation.

**Authors contributed equally*