



Das Mikrobiom im Fokus der Adipositasforschung

Das Mikrobiom beeinflusst nicht nur die Entstehung von Adipositas, sondern auch das Auftreten von Folgekrankheiten. Die Zusammenhänge erläutert Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff, Direktor des Instituts für Ernährungsmedizin der Universität Hohenheim.



Prof. Dr. med.
Stephan C. Bischoff

Wie trägt das Mikrobiom zur Entstehung von Adipositas bei?

Prof. Bischoff: Die Darmbakterien unterstützen die Verdauung, denn ihre Gene kodieren vor allem für Verdauungsenzyme, die der Mensch nicht besitzt. Damit erweitern sie die enzymatische Kapazität und optimieren die Energie- und Nährstoffgewinnung aus der Nahrung. Die Symbiose mit den Bakterien war in der Evolution immer ein Vorteil, da die Menschheit über Jahrtausende von Hunger bedroht war. In seltenen Phasen des Überflusses passten sich die Bakterien sofort an und holten so viel Energie wie möglich aus dem Substrat, die in Form von Fett für Notzeiten gespeichert wurde.

Dieses Programm ist immer noch aktiv, obwohl es Nahrung im Überfluss gibt?

Prof. Bischoff: Ja, heute tragen die Darmbakterien durch die optimierte Verdauung zur Adipositas bei. Das Mikrobiom erhöht die Energieaufnahme um schätzungsweise 5-10 %. Das scheint nicht viel zu sein, reicht aber aus, um langfristig adipös zu werden.

Ist das Mikrobiom auch an der Entstehung von Folgekrankheiten beteiligt?

Prof. Bischoff: Wahrscheinlich ja. Etwa zwei Drittel der Adipösen entwickelt

ein Metabolisches Syndrom, ein Drittel bleibt gesund. Wer erkrankt und wer nicht, hängt auch vom Mikrobiom ab. Adipöse mit Folgeerkrankungen haben neben der Dysbiose eine Barrierestörung, infolge der bakterielle Bestandteile wie Endotoxin oder Lipopolysaccharid translozieren und in der Leber eine subklinische Inflammation induzieren. Dieser „second hit“ ist offenbar Voraussetzung für die Entstehung metabolischer Folgeerkrankungen.

Ist die Barrierestörung reversibel?

Prof. Bischoff: In einer Studie mit stark Übergewichtigen gingen die Barrierestörung und die Inflammation parallel zur Gewichtsreduktion zurück. Zudem gibt es Hinweise, dass Probiotika bei Adipösen mit Barrierestörung die subklinische Entzündung reduzieren und so Folgekrankheiten vorbeugen können.

Sind Probiotika auch eine Therapieoption zum Abnehmen?

Prof. Bischoff: Nein, bislang gibt es keine Ansätze für eine Probiotikatherapie, die zur Gewichtsreduktion geeignet ist. Vermutlich haben Probiotika eher präventives Potenzial, indem sie helfen, normalgewichtig zu bleiben oder einmal reduziertes Gewicht zu halten. Derzeit werden neue Probiotika für die Adipositastherapie bei Mäusen

getestet. Die Kandidaten sind mit einem schlanken Phänotyp assoziiert, genetisch determiniert und damit stabil. Ein Beispiel ist Christensenella minuta: Unter seinem Einfluss blieben Mäuse bei hyperkalorischer Kost schlank.

Gibt es weitere Forschungsansätze mit Relevanz für die Adipositas?

Prof. Bischoff: Seit Kurzem weiß man, dass Mäuse in kalter Umgebung unter dem Einfluss mikrobieller Signale weißes in braunes Fettgewebe konvertieren, das zur Thermogenese fähig ist. Auf den Menschen übertragen könnte das bedeuten, dass Kälte in Zeiten der Adipositas Vorteile hat. Vielleicht sollten wir ernsthaft überlegen, die Zimmertemperatur um ein bis zwei Grad zu senken. Denn dann wird vermehrt braunes Fettgewebe gebildet, das Energie verbraucht – das könnte eine Möglichkeit sein, die in Form von Fett gespeicherte Energie loszuwerden.

Was können Ärzte adipösen Patienten in puncto Mikrobiom empfehlen?

Prof. Bischoff: Ärzte sollten Patienten ernst nehmen, wenn sie versichern: „Ich esse nicht viel, nehme aber trotzdem zu.“ Es gibt tatsächlich eine Variabilität bei der Gewichtszunahme, die durch das Mikrobiom erklärbar ist. Doch so faszinierend die Mikrobiomforschung ist, im Moment sind die Erkenntnisse therapeutisch nur beschränkt einsetzbar. Ich bin aber zuversichtlich, dass sich das in den nächsten Jahren ändern wird.

**Vielen Dank für das Gespräch!
Mit Prof. Bischoff sprach
Dorothee Hahne**

IMPRESSUM

Herausgeber:

FERRING Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7, 24103 Kiel
Tel. 0431-5852-0, Fax: 0431-5852-74
E-Mail: info-service@ferring.de

Gesetzliche Vertreter:

Gilles Pluntz
Handelsregisternummer:
HRB 4271, Registergericht Kiel

Umsatzsteueridentifikationsnummer:
DE176971921

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Jan Wehkamp
Universitätsklinikum Tübingen
Abteilung Innere Medizin I
Otto-Friedrich-Straße 10, 72076 Tübingen

Redaktion (V. i. S. d. P.):

Dipl. oec. troph. Dorothee Hahne,
Medizin- und Wissenschaftsjournalistin
Mozartstraße 9, 50674 Köln

Satz, Layout und Produktion:

WEFRA Classic Creativagentur für ganzheitliche Kommunikation GmbH
Art Direction: Susan Hornstein
Mitteldicker Weg 1, 63263 Neu-Isenburg

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH
www.mod-medien.com

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Bildnachweise:

S.1 links oben:
Universitätsklinikum Tübingen
S.1 Mitte: SoulPicture 2017
S.2: p-a/dpa Bernd Wüstneck
S.3: Eva Hecht/UKE; S.4: privat



Newsletter 3/18

Hamburger Expertenkreis MIKROBIOM



in Kooperation mit der



CED: Fehlender Cross-Talk zwischen Genen und Mikrobiom

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Universität Kiel, erforscht das komplexe Zusammenspiel zwischen Genen und Mikrobiom und seine Bedeutung für die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED).



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

„Wie gefällt Ihnen unser Newsletter?“ Dies fragten wir landauf, landab niedergelassene Kollegen – und die Resonanz auf die ersten beiden Ausgaben war durchweg positiv. Besonders schätzten sie, dass wir aus der mittlerweile unübersichtlichen Studienlage zum Mikrobiom seriöse Forschungsansätze mit Substanz herausfiltern. Manche vermissten jedoch eine Einschätzung, ob und welche Erkenntnisse der Mikrobiomforschung praxisrelevant sind. Diesem Wunsch kommen wir gerne nach und ziehen nun am Ende jeden Beitrags ein knappes Fazit. Darüber hinaus stellen wir den Newsletter künftig noch breiter auf: Wir berichten über Fortbildungen und Symposien der DGMIM, stellen wegweisende Studien vor und führen exklusive Experteninterviews. In dieser Ausgabe gibt Prof. Dr. Stephan Bischoff, Universität Hohenheim, Einblicke in sein Spezialgebiet Mikrobiom und Adipositas.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

**Bester Gruß
Herzlichst,
Prof. Jan Wehkamp,
Vorsitzender der DGMIM**

Die Gene beeinflussen das Mikrobiom stärker als vermutet. Zu diesem Ergebnis kommt eine Studie mit mehr als 1800 Teilnehmern einer norddeutschen Bevölkerungsstichprobe. Sie identifizierte diverse Genbereiche, die das Vorkommen und die Häufigkeit bestimmter Darmbakterien sowie die Diversität mitbestimmen. Danach kontrollieren die Gene insgesamt circa 10 % der Bakterien im Mikrobiom¹. Auch Mikrobiom-Analysen im Rahmen von Zwillingsstudien bestätigen die Bedeutung der Gene. Sie fanden größere Übereinstimmungen im Mikrobiom bei monozygoten Zwillingen als bei dizygoten, zudem identifizierten sie Interaktionen zwischen diversen Genvarianten und dem Mikrobiom. Manche Genvarianten codieren zum Beispiel für bestimmte Enzyme bzw. Proteine, die eine Ansiedlung bestimmter Taxa im Darm fördern. Diese vererbten Taxa erwiesen sich bei multiplen Messzeitpunkten als besonders stabil und sind feste Säulen im Mikrobiom^{2,3}.

Verlust der genetischen Kontrolle bei CED

Über welche Mechanismen kontrollieren die Gene das Mikrobiom und welche Rolle spielt das für die Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen? Diese Fragen untersuchte eine Studie mit monozygoten, discordanten Zwillingspaaren, bei denen ein Zwilling an Colitis ulcerosa erkrankte, der andere nicht. Während bei den gesunden Kontrollen ein reger Cross-Talk zwischen den Transkripten der mukosalen Epithelzellen

und den Bakterienphyla stattfand, waren diese Interaktionen bei gesunden Zwillingen reduziert und kamen bei kranken Zwillingen fast zum Erliegen.



Prof. Dr. med.
Stefan Schreiber

Damit war nicht nur ein verändertes Metabolitenprofil assoziiert. Auch das Zusammenspiel zwischen Darmbakterien und Metaboliten, die Einfluss auf die Immunantwort, die Signaltransduktion oder Metallo-nenbindung haben, war bei den kranken Zwillingen gestört. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Verlust des Cross-Talks zwischen Genen und Bakterien entscheidend für die Pathogenese der Colitis ulcerosa ist und möglicherweise eine größere Rolle spielt als die Dysbiose⁴.

Fazit für die Praxis

Wahrscheinlich gibt es nicht „die“ Mikrobe, mit der das Mikrobiom bei chronischer Krankheit und Dysbiose „repariert“ werden kann. Vielmehr ist eine Synchronisation wichtig. Dies könnte auch erklären, warum so unterschiedliche Probiotika eine positive Wirkung auf Symptome der CED zeigen.

Literatur: ¹ Wang J et al. Nature Genetics. 2016; 48(11): 1396-1406. ² Goodrich JK et al. Cell. 2014; 159(4):789-99. ³ Goodrich JK et al. Cell Host Microbe. 2016; 19(5):731-43. ⁴ Lepage P et al. Gastroenterology. 2011; 141(1):227-36.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Enterale Ernährungstherapie und Mikrobiom

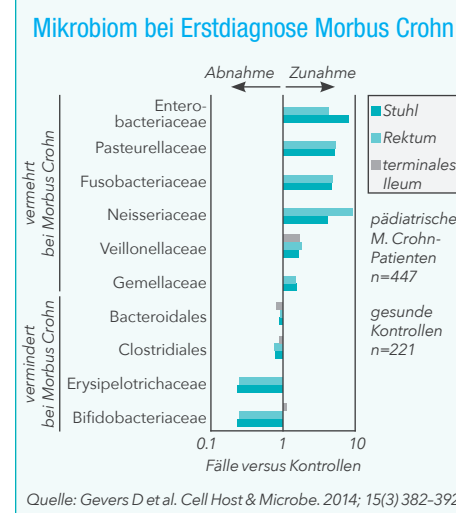
Die exklusive enterale Ernährungstherapie reguliert die Entzündung bei pädiatrischen Morbus Crohn-Patienten direkt im Darm. Wie das Mikrobiom dabei involviert ist, berichtet Univ.-Prof. Dr. med. Jan Däbritz, Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock.

Jede vierte Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung trifft Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Der Krankheitsverlauf ist meist geprägt durch eine rasche Progression und einen massiven intestinalen Befall. An der Pathogenese sind nicht nur die Gene, sondern auch die Lebensweise beteiligt. Im Fokus der Forschung stehen insbesondere Interaktionen zwischen Ernährung, Mikrobiom und Darmimmunsystem¹. Fest steht, dass das Mikrobiom bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen dysbiotisch verändert ist; typisch sind eine reduzierte Diversität und ein verminderter Anteil obligater Anaerobier. Offenbar ist das Mikrobiom bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn bereits bei der Erstdiagnose gestört, also direkt zu Beginn der Erkrankung. Zu diesem Ergebnis kommt eine aktuelle Studie mit 447 pädiatrischen Morbus Crohn-Patienten und 221 gesunden Kontrollen, denen Biopsien aus dem Ileum und Rektum sowie Stuhlproben entnommen worden waren² (s. Grafik). Fest steht auch, dass die Ernährung das Mikrobiom beeinflusst: Sie bestimmt sowohl die Zusammensetzung der Darmbakterien als auch das Profil der mikrobiell produzierten Metaboliten, die mit dem Darmimmunsystem interagieren. Prozessierte Lebensmittel, rotes Fleisch, Fett, Eisen und Omega-6-Fettsäuren verstärken die intestinale Entzündung, während kurzkettige Fettsäuren, einige Aminosäuren, vegetarische Kost, Kalzium, Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren antiinflammatorisch wirken, ebenso wie eine exklusive enterale Ernährung³.



Univ.-Prof. Dr. med. Jan Däbritz

ten genauso wirksam ist wie Steroide, die aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen u. a. auf das Wachstum und die Knochendichte zurückhaltend eingesetzt werden⁵. Bei der EET kommen hochkalorische Trink- oder Sondennahrungen zum Einsatz, die oral oder per Sonde verabreicht werden. Sprechen die Patienten darauf an, führt die EET zu einem Rückgang der Entzündung. Die Therapie-dauer beträgt normalerweise sechs bis acht Wochen, ggf. gefolgt von einer circa dreiwöchigen Phase des Ausschleichens, in der sich die Patienten wieder an normales Essen gewöhnen.



Markante Verschiebungen im Mikrobiom

Die EET wirkt direkt im Darm, doch die Mechanismen sind bislang nicht genau verstanden. In einem aktuellen Review wurden 12 Studien ausgewertet, die den Einfluss der EET auf das Mikrobiom bei pädiatrischen Morbus Crohn-Patienten untersucht haben⁶. Fast alle Studien fanden eine reduzierte Diversität unter EET. Anders als vermutet beruht der therapeutische Erfolg also nicht auf einem Ausgleich der bei Crohn-Patienten verminderten Diversität. Doch finden während der EET markante Verschiebungen

der Phyla statt, die mit einer Normalisierung der Immunregulation und Verbesserung der intestinalen Entzündung einhergehen. Eine Studie fand außerdem signifikante Mikrobiom-Unterschiede bei EET-Respondern und Non-Respondern⁷: Bei Patienten mit anhaltender Remission war z. B. der mit einem gesunden Mikrobiom assoziierte Keim Akkermansia muciniphila nachweisbar, der Anteil an Proteobakterien war reduziert. Dagegen waren Proteobakterien bei Patienten erhöht, die unter EET nicht dauerhaft in Remission kamen. Die Unterschiede im Mikrobiom waren so signifikant, dass mit 80%-iger Genauigkeit vorher-sagbar war, welche Patienten auf EET ansprechen und welche nicht. Diese Ergebnisse sind ein Schritt in Richtung individualisierte Therapie: Möglicherweise ist künftig eine gezielte Modulation des Mikrobioms durch die Ernährung möglich, die Morbus Crohn-Patienten dauerhaft in Remission hält.

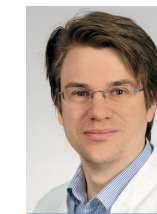
Fazit für die Praxis

1. Die Diagnose und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CED soll laut DGVS-Leitlinie durch den in der Gastroenterologie spezialisierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin erfolgen^{8,9}.
2. EET ist bei den meisten Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn die Therapie der ersten Wahl zur Remissionsinduktion⁴.
3. Nach derzeitigem Wissensstand reguliert die EET die Entzündung direkt am Ort des Geschehens durch i) die Förderung der mukosalen Heilung; ii) die Beeinflussung des Mikrobioms; iii) die Reduktion der intestinalen Permeabilität; iv) die Stärkung der Darmbarriere sowie v) die Reduktion proinflammatorischer Zytokine.

Kurzbericht DGMIM-Fortbildung: Mikrobiom-Immunzell-Interaktion

Am 26. Februar 2018 fand in Hamburg unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Samuel Huber, Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, und in Kooperation mit der DGMIM eine Fortbildung zur Immun-Mikrobiom-Interaktion statt. Hier einige Highlights, zusammengefasst von Prof. Huber.

Die Mikrobiom-Immunzell-Interaktion ist komplex und wird derzeit noch zu wenig verstanden, um gezielte, verlässliche Therapien zu entwickeln. Die Ergebnisse der letzten Jahre und neue Techniken könnten dies jedoch bald ändern.



Prof. Dr. med. Samuel Huber

Vor allem das IgA Sequencing könnte die Analyse des Mikrobioms und damit das Verständnis der Mikrobiom-Immunzell-Interaktion revolutionieren, berichtete Dr. Marcel de Zoete, Universität Utrecht, Niederlande. Diese Technik ermöglicht die Isolierung und Analyse IgA-gebundener Bakterien aus dem Stuhl. Dabei handelt es sich um Bakterien, gegen die eine pathologische Immunantwort gerichtet ist¹. Das IgA Sequencing wird derzeit bereits für gezielte Mikrobiom-Analysen bei Patienten mit CED genutzt. Um die Technik zu etablieren und zu validieren, sind aber weitere Studien erforderlich, insbesondere bei CED-Patienten.

Gewebeheilung durch Makrophagen-Manipulation?

Gleichzeitig entschlüsselt die Grundlagenforschung immer mehr zelluläre und molekulare Mechanismen der Mikrobiom-Immunzell-Interaktion. Prof. Dr. med. Georg Gasteiger, Universität Würzburg, präsentierte Daten, denen zufolge die Interaktion zwischen gewebsständigen Immunzellen im Darm und Mikrobiom eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase und die Gewebeheilung spielt². Dr. Lidia Bosurgi, Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, beschrieb zudem einen Mechanismus,

wie Makrophagen die Wundheilung beeinflussen: Die Zytokine IL-4 oder IL-13 können offenbar nicht alleine, sondern nur zusammen mit apoptotischen Zellen das Gewebereparaturprogramm in Makrophagen induzieren. Diese Ergebnisse aus dem Mausmodell könnten die Basis für eine gezielte Manipulation von Makrophagen während einer Gewebsschädigung im Darm sein³.

Fördert das Mikrobiom autoimmune Nierenerkrankungen?

Neue Daten lassen vermuten, dass das Mikrobiom sowohl bei intestinalen immunvermittelten als auch bei extra-intestinalen entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt. Dr. Christian Krebs, Uniklinikum Hamburg-Eppendorf, hat nachgewiesen, dass TH17-Zellen – ein Subtyp der CD4+ T-Helferzellen – aus dem Darm in die Niere wandern und dort autoimmune Nierenerkrankungen fördern können⁴. Diese Daten sind relevant: Sie bestätigen, dass die Generation von TH17-Zellen im Darm die Immunantwort auch in entfernten Organen beeinflusst. Dabei ist das Wechselspiel mit den Darmbakterien für die TH17-Zellgeneration essentiell.

Fazit für die Praxis

Eine Manipulation der Mikrobiom-Immunzell-Interaktion ist ein potenzieller künftiger Therapieansatz sowohl für intestinale als auch für extra-intestinale entzündliche Erkrankungen. Allerdings basieren derzeitige Erkenntnisse hauptsächlich auf Mausstudien. Für ein tieferes Verständnis müssen Humanstudien nun zeigen, bei welchen Erkrankungen diese Interaktion relevant ist und bei welchen sie vernachlässigt werden kann.

Literatur: ¹ Palm et al. Cell. 2014;158(5):1000-1010; ² Faria et al. J Exp Med. 2017;214(5):1211-1226. ³ Bosurgi et al. Science. 2017;356(6342):1072-1076. ⁴ Krebs et al. Immunity. 2016; 45(5):1078-1092.

Aktuelles

DGMIM-Jahrestagung 2018

Save the date: Die diesjährige Jahrestagung der DGMIM findet am 28./29. September in Stuttgart/ Maritim/Messe statt. Unter dem Leitthema „Schleimhautbarrieren und Mikrobiom als interaktive Schaltflächen für Erkrankungen und Therapieansätze“ erwartet die Teilnehmer ein spannendes Programm mit mehr als 20 Vorträgen, Postern und einem Biotech-Forum. Im Fokus stehen wissenschaftliche Updates zur Mikrobiomforschung aus verschiedenen Bereichen der Medizin sowie das große Thema Mikrobiomtherapien: Experten berichten über innovative Konzepte und deren Entwicklungsstand, deren Chancen, Risiken und Perspektiven. Das detaillierte Programm steht in Kürze unter www.dgmim.de zur Verfügung.

Ferring übernimmt Rebiotix

Im April 2018 hat Ferring das US-amerikanische Biotechnologie-Unternehmen Rebiotix übernommen, einen Pionier in der Entwicklung innovativer Mikrobiomtherapien. Am weitesten fortgeschritten ist das Präparat RBX2260 zur Rezidivprophylaxe von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI): Dabei handelt es sich um eine rektal applizierte Suspension mit intestinalen Bakterien, die derzeit in Phase-III-Studien bei Patienten mit CDI eingesetzt wird. RBX2260 hat damit die Chance, als weltweit erstes Mikrobiompräparat eine Zulassung als Arzneimittel zu erhalten. Ferring ist zuversichtlich, dass die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA rasch eine positive Entscheidung trifft: Sie stufte RBX2260 vor Kurzem als Break Through Therapy ein und ebnete damit den Weg für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren.