INSELSPITAL
Universitätsklinik
für Diabetologie, Endokrinologie,
Ernährungsmedizin und Metabolismus

DCB Global Center for Technology Innovation in Diabetes

UNIVERSITÄT BERN

Mensch und Mikrobiota – Leben in einer mikrobiellen Welt

Prof. Dr. Maria Luisa Balmer, MD-PhD
Departement für Diabetologie, Endokrinologie,
Ernährungsmedizin und Metabolismus (UDEM)
Department of Biomedical Research (DBMR)
Diabetes Center Berne (DCB)

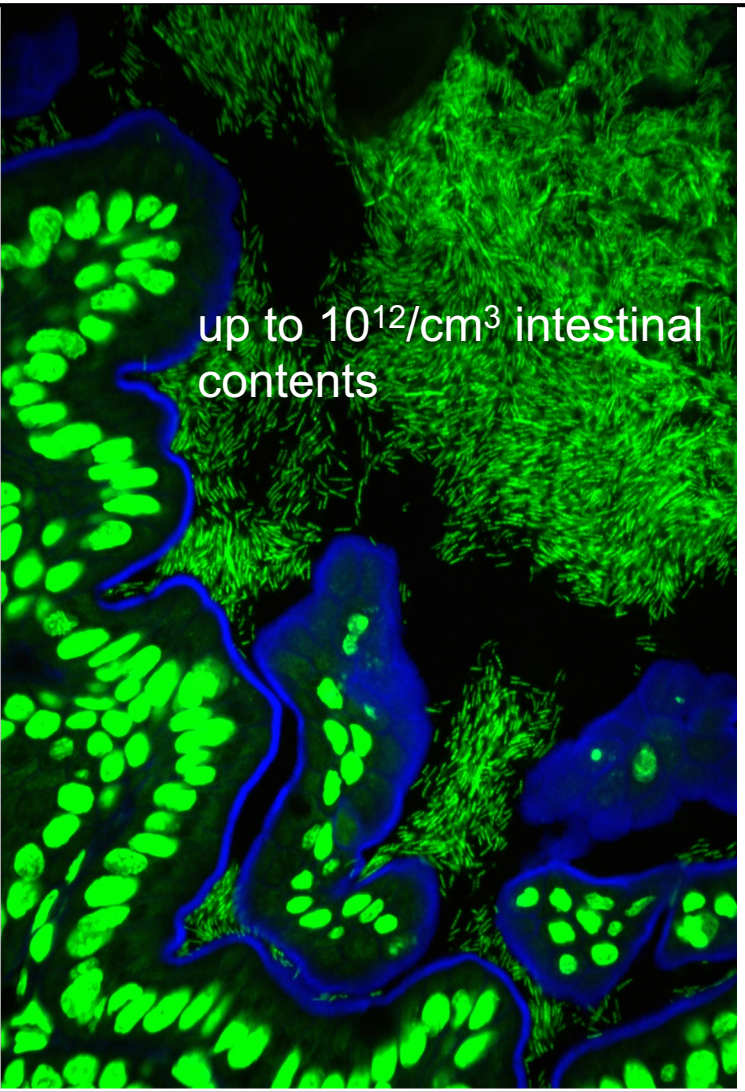
Inselspital, Universitätsspital Bern

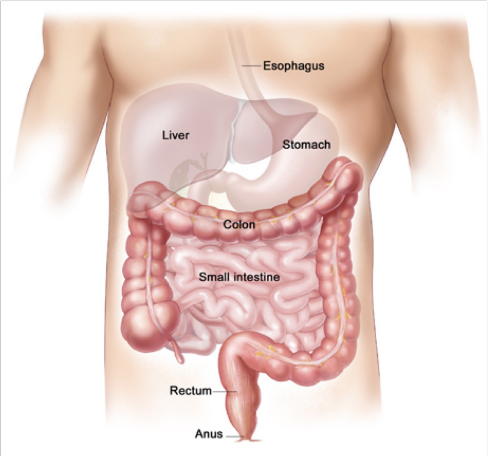
Übersicht

1. Wer lebt in unserem Darm?
2. Wie variabel ist unsere Mikrobiota?
3. Wie beeinflusst uns die Mikrobiota?
4. Wie beeinflussen wir unsere Mikrobiota?
5. Wie beeinflusst die Mikrobiota unsere Gesundheit?
6. Können wir die Mikrobiota verändern?

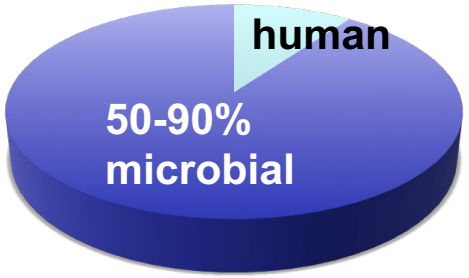
Mentimeter Frage 1

Wir sind mehr Fremd als Selbst

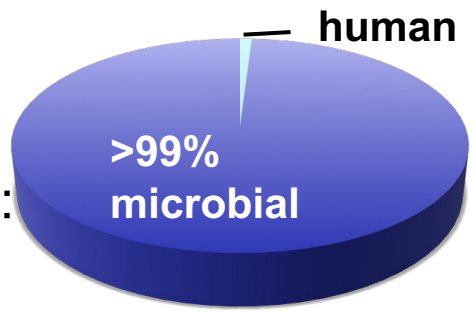




cells:



genes:

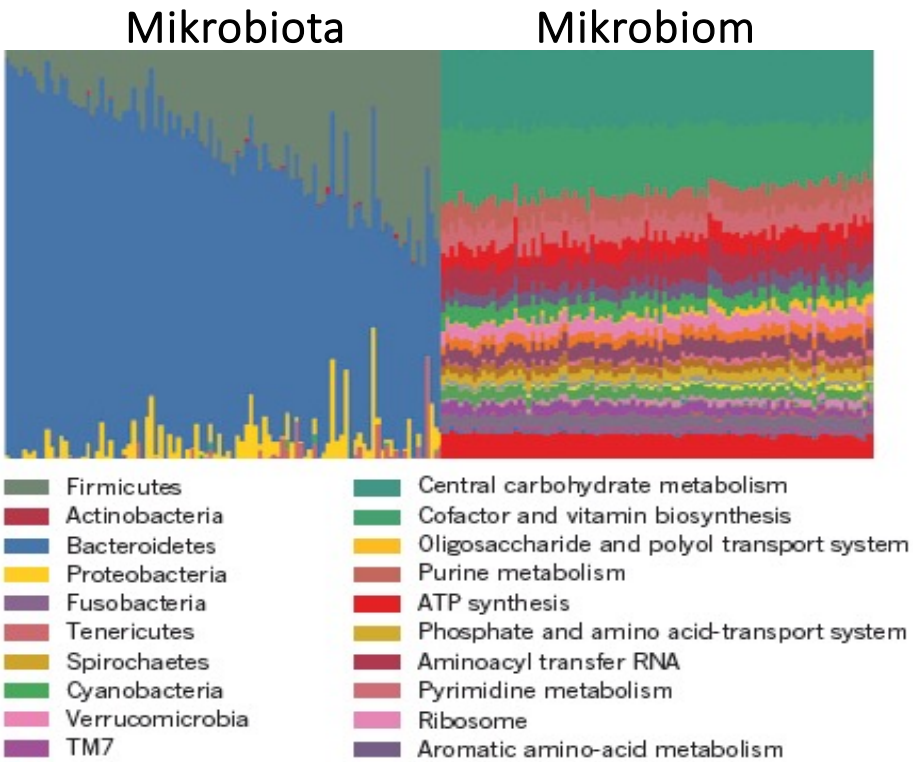


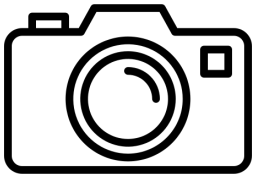
Wer lebt in unserem Darm?

Sequenzierung der mikrobiellen DNA lost das Problem der Kultivierbarkeit

- **16S rRNA sequencing** > Phylogenie (Spezies/Gruppen von Bakterien) > "Mikrobiota"
- **Metagenome sequencing** > gesamte genetische Information (Gene) > "Mikrobiom"

Inter-individuelle Variabilität

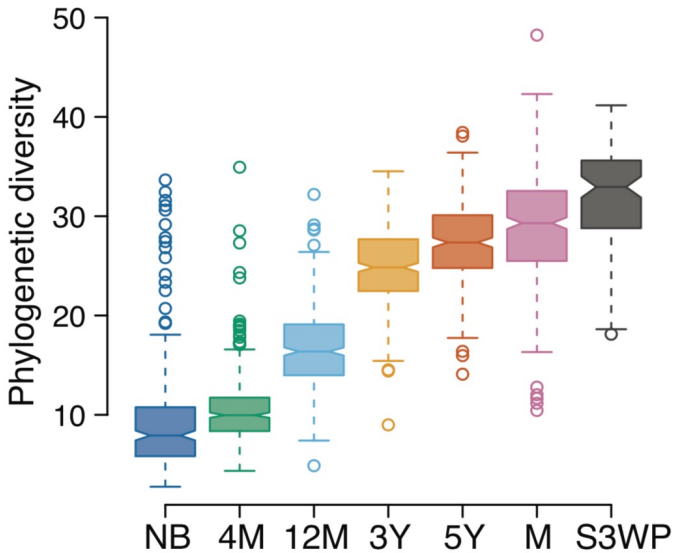


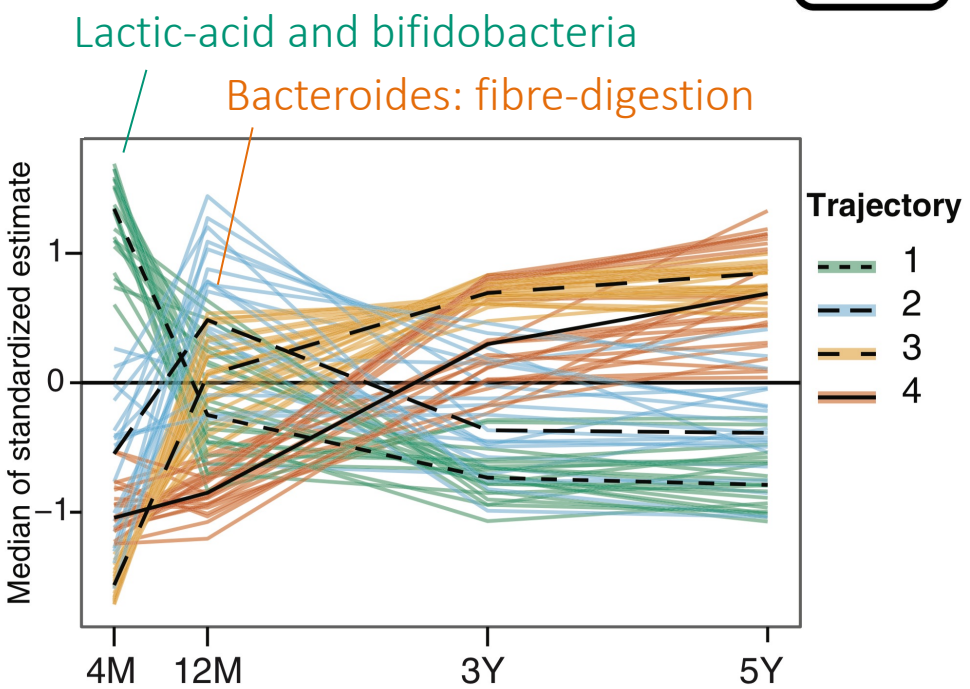


Human Microbiome Project Consortium. Nature 486, 207–214 (2012).

Wie variabel ist unsere Mikrobiota?

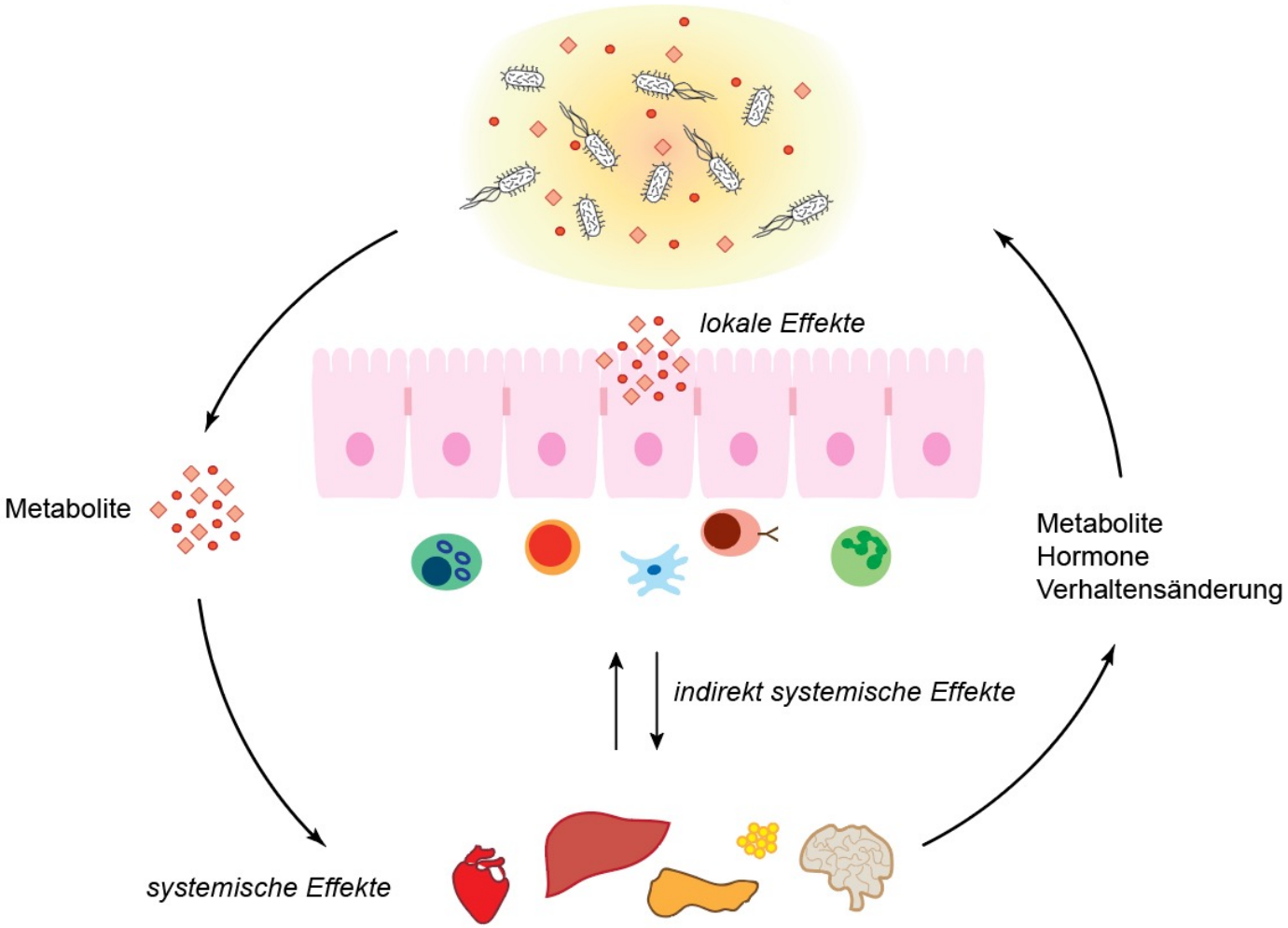
Entwicklung der Mikrobiota nach der Geburt: Intra-individuelle Variabilität





Cell Host & Microbe 29, 1-12 (2021)

Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und Mensch



Wie die Mikrobiota uns beeinflussen kann

1. Occupy the niche (“Dr Ender isch dr Gschwinder”)

   - Schutz vor Pathogenen

2. Verdauung von Nahrung

   - Nahrungsfasern

3. Produktion von Vitaminen und Metaboliten

   - Vitamin B12, SCFAs

4. Training und Reifung des Immunsystems

   - Helper T cell differentiation, IELs, ILCs…

Wie wir unsere Mikrobiota beeinflussen

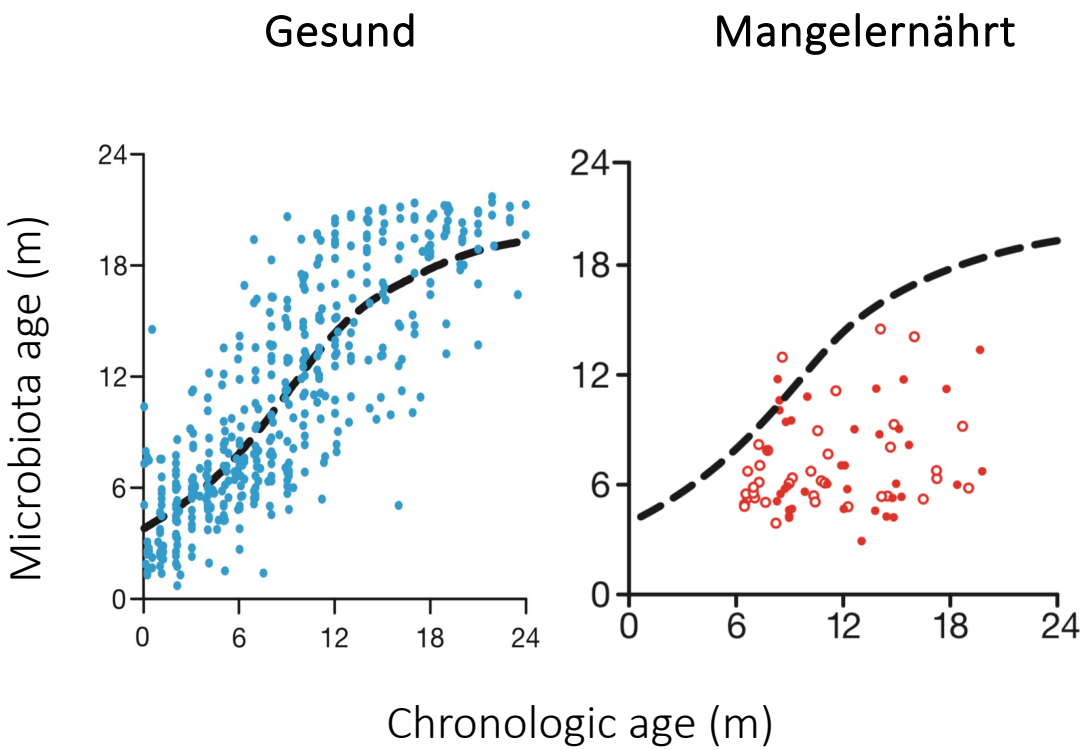
Ernährung

-> Veränderung in der Mikrobiota **Zusammensetzung** (reduzierte Diversität)

-> Veränderung in der Mikrobiota **Funktion** (metabolische Umgebung)

Wie wir unsere Mikrobiota beeinflussen

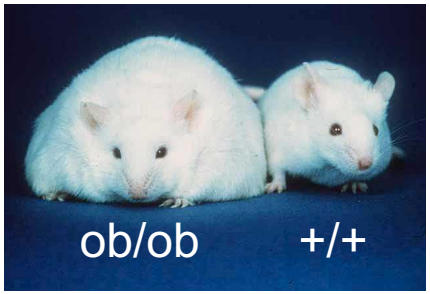
Ernährung

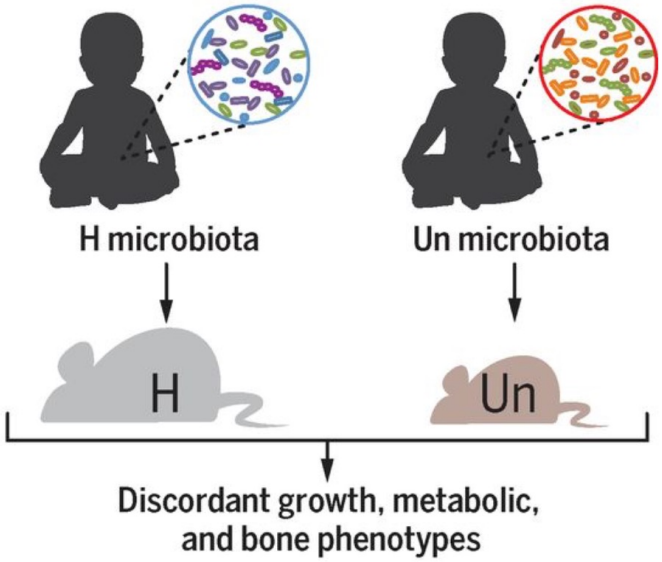


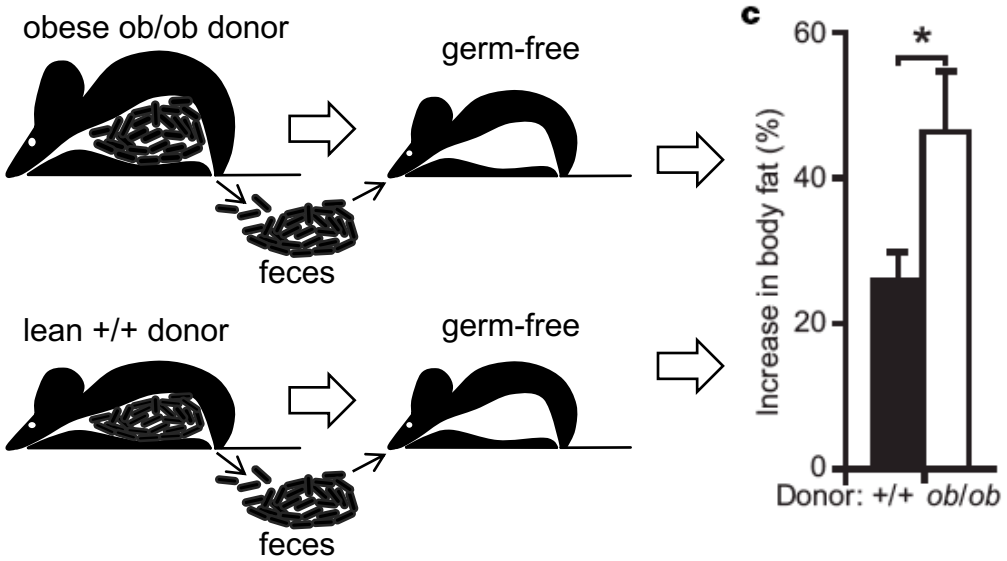
Subramanian et al., Nature volume 510, pages 417–421(2014)

Wie wir unsere Mikrobiota beeinflussen – oder sie uns?
Ernährung

Die Mikrobiota scheint eine kausale Rolle zu spielen!



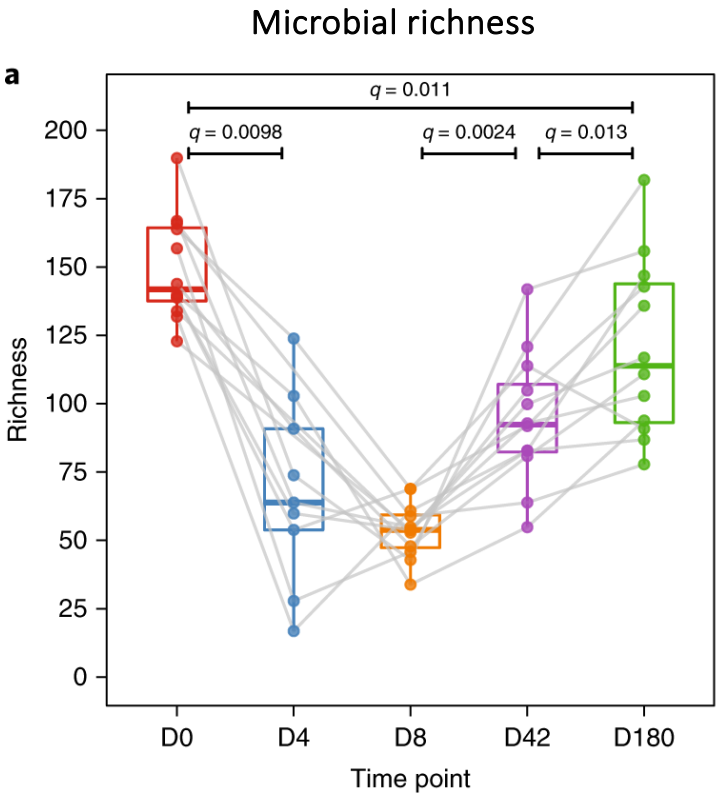




Blanton et al. Science 2016: Vol. 351, Issue 6275; Turnbaugh et al. 2006. Nature 444:1027–1031.

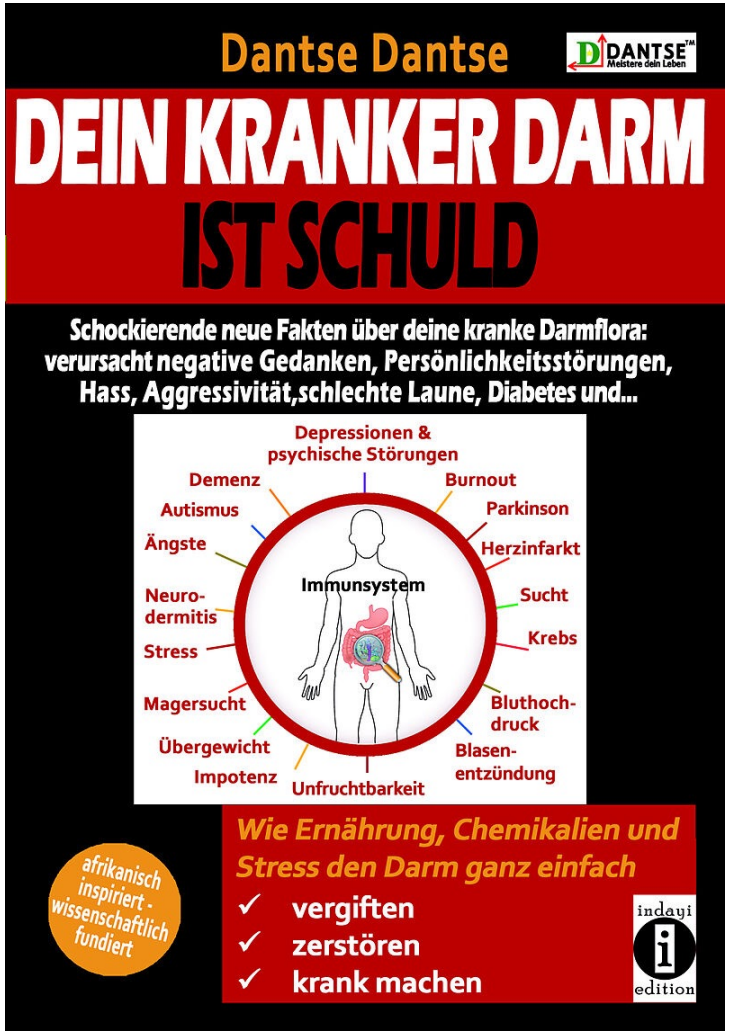
Wie wir unsere Mikrobiota beeinflussen Antibiotika

12 gesunde Männer, behandelt mit Meropenem, Gentamicin und Vancomycin



Nature Microbiology 2018, pages 1255–1265

Wie beeinflusst die Mikrobiota unsere Gesundheit?



© picture-alliance / akg-images

Wie beeinflusst die Mikrobiota unsere Gesundheit?

1. Short-chain fatty acids:

   - Acetat: Immunmodulation, Appetit-Regulation

   - Butyrat: Epithel-Integrität, Immunmodulation (Tregs), Insulin-Sensitivität, Schutz vor Asthma und Kolonkarzinom

   - Propionat: Immunmodulation, Schutz vor Multipler Sklerose

2. Aryl-hydrocarbon receptor (AhR) ligands:

   - Schutz vor Kolitis, Autoimmunität und Infektionen

3. Sekundäre Gallensäuren:

   - Resistenz gegen intestinale Infektionen, erhöhte GLP-1 Aktivität, verbesserte Glukose-Toleranz

Macht uns die Mikrobiota krank?

Ursache-Folge Studien praktisch unmöglich im Menschen -> Assoziationsstudien

1. **Lebererkrankungen:**

   - Endotoxin, Ethanol, Ammonium, Acetaldehyde

2. **Magen-Tumore:**

   - *H. pylori*

3. **Kolorektales Karzinom:**

   - Extrazelluläres Superoxide, DNA-Schäden, chronische Entzündung

4. **Metabolisches Syndrom:**

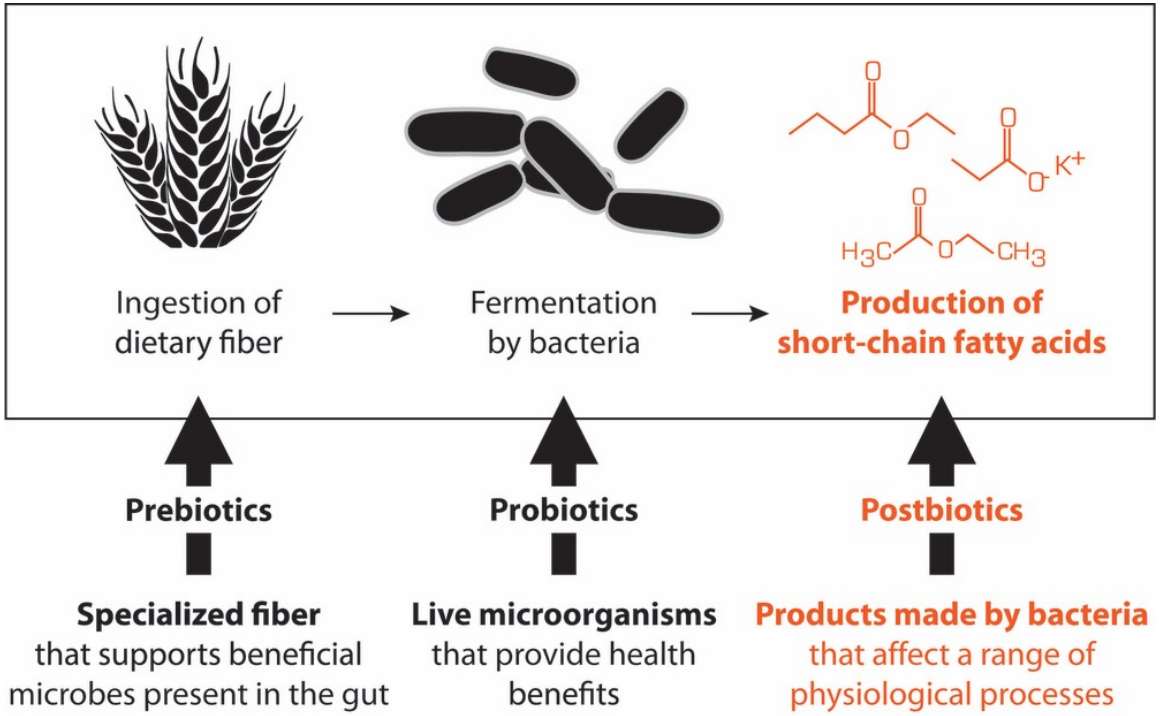
   - pro-inflammatorisch

-> **Schlussfolgerung**: die Mikrobiota spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung gewisser Erkrankungen, ist aber nur ein Aspekt von mehreren

Modulation der Darmflora?

Modulation der Darmflora?

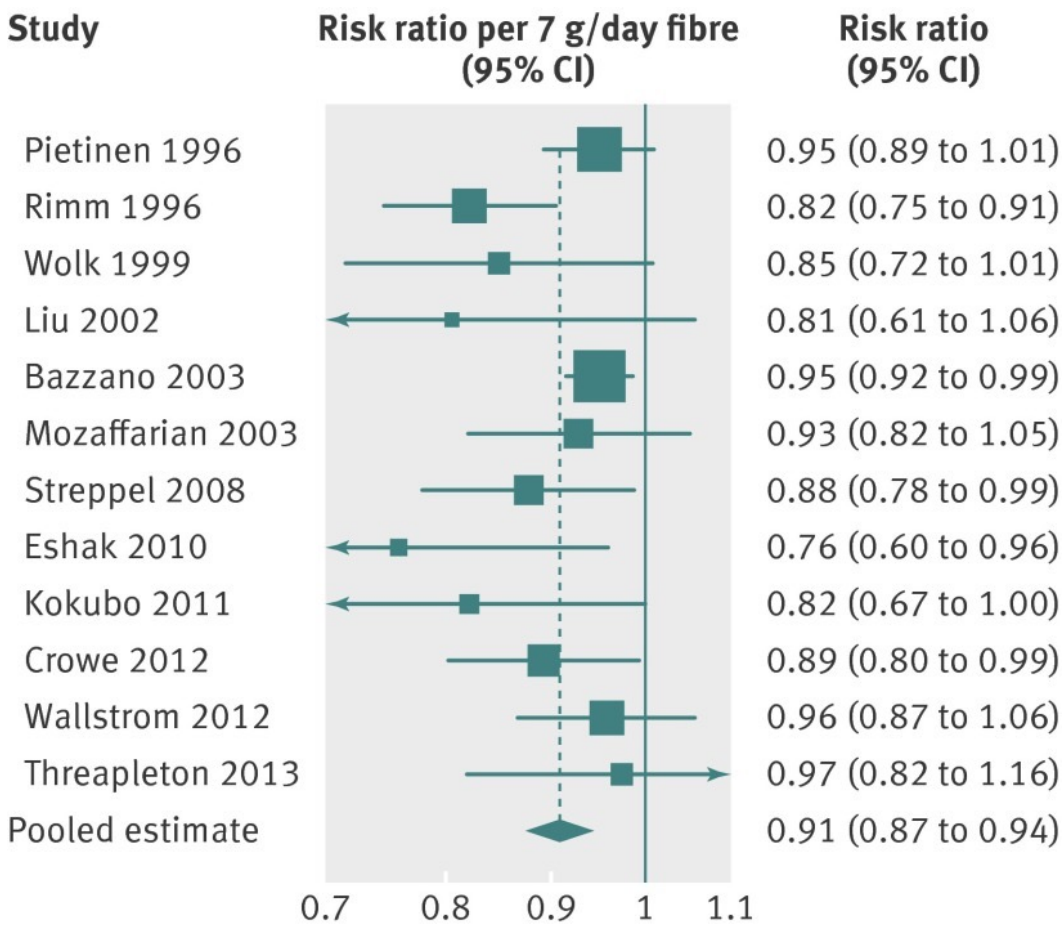
- Stuhl-Mikrobiota-Transplantation: Etabliert in *C. difficile* Infektion ✅
- Prä-, Pro-, Postbiotika:



usprobioticguide.com

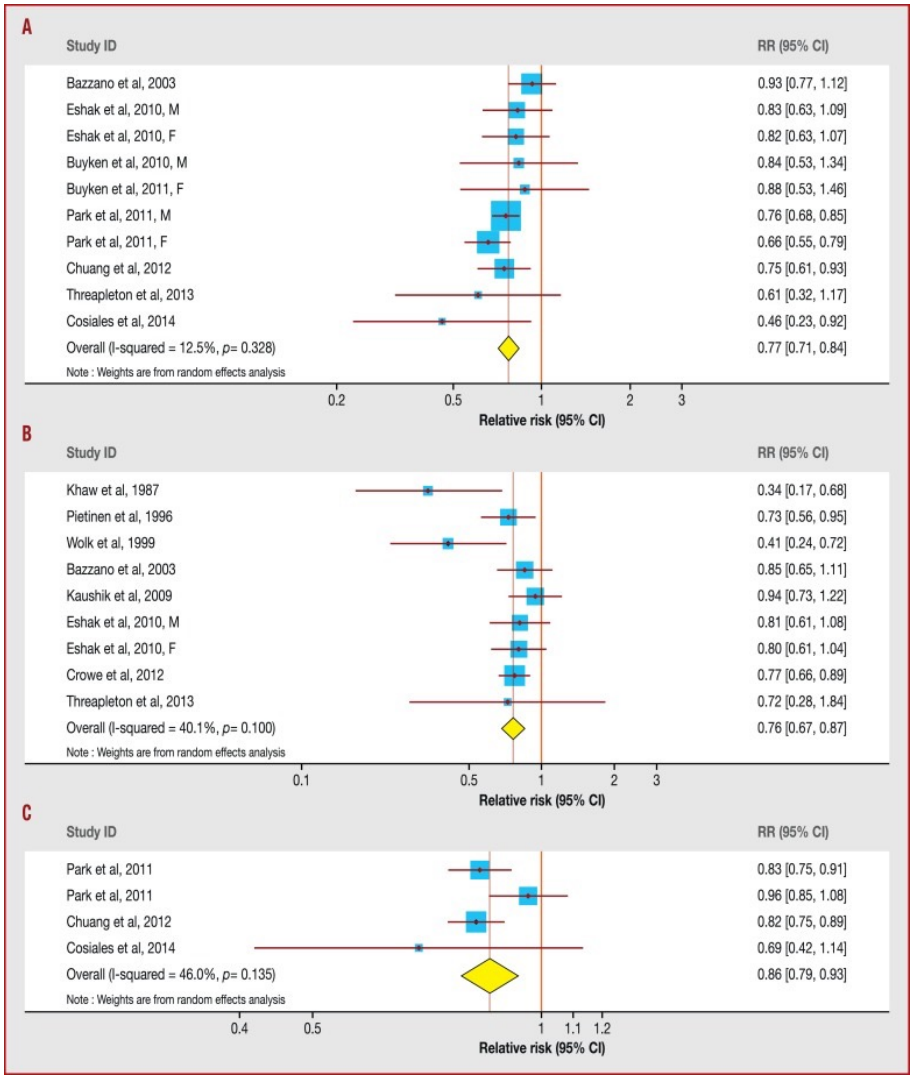
Präbiotika: Nahrungsfasern

Risk for coronary heart disease



Threapleton et al. 2013, BMJ

Präbiotika: Nahrungsfasern



Kardiovaskuläre Mortalität

Mortalität durch koronare Herzerkrankungen

Tumor-Mortalität

Kim et al. 2016, Arch Cardiovasc Dis

Präbiotika: Nahrungsfasern

Lebensmittel	Portionengrösse	Nahrungsfasern (in Gramm pro Portion)
Weissbrot	45 g (1 Scheibe)	1,6
Weizenvollkornbrot	**45 g (1 Scheibe)**	**3,0**
Teigwaren	200 g (gekocht)	3,0
Vollkornteigwaren	**200 g (gekocht)**	**6,8**
Cornflakes (allgemein)	40 g	1,6
Weizenvollkornflocken*	**40 g**	**4,1 (*3,9)**
Reis (weiss, poliert)	200 g (gekocht)	0,2
Naturreis	**200 g (gekocht)**	**1,8**
Apfel (ohne Schale)	150 g	2,7
Apfel (mit Schale)	**150 g**	**3,2**
Aprikose (frisch)	30 g	0,6
Dörraprikose	**30 g**	**5,3**

* (z.B.Nestlé Shreddies Original)

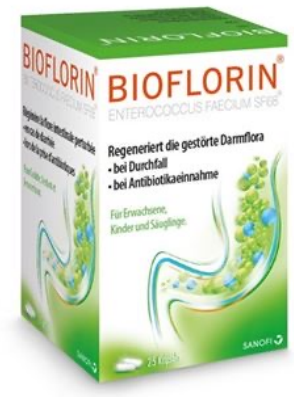
(Quelle: Schweizer Nährwertdatenbank)

Probiotika

«Probiotics are live microorganisms promoted with claims that they provide health benefits when consumed, generally by improving or restoring the gut flora.”

- Laktobazillen
- Bifidobakterien
- *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*
- Die Hefen *Saccharomyces boulardii* und *Saccharomyces cerevisiae*
- *Escherichia coli*

→ einige wenige Spezies



Mentimeter Frage

Probiotika - Kinder

- 886 children (8-86 months) presenting with gastroenteritis in emergency unit
- 5-day course of *Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus* 2x/d or placebo

-> no effect on outcome (length of diarrhea, vomiting etc.)

- 971 preschool children with diarrhea
- 5-day course of *Lactobacillus rhamnosus* 2x/d or placebo

-> no effect on outcome

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis

Stephen B. Freedman, M.D.C.M., Sarah Williamson-Urquhart, B.Sc.Kin., Ken J. Farion, M.D., Serge Gouin, M.D.C.M., Andrew R. Willan, Ph.D., Naveen Poonai, M.D., Katrina Hurley, M.D., Philip M. Sherman, M.D., Yaron Finkelstein, M.D., Bonita E. Lee, M.D., Xiao-Li Pang, Ph.D., Linda Chui, Ph.D., David Schnadower, M.D., M.P.H., Jianling Xie, M.D., M.P.H., Marc Gorelick, M.D., and Suzanne Schuh, M.D., for the PERC PROGUT Trial Group*

N Engl J Med 2018; 379: 2015–26
N Engl J Med 2018; 379: 2002–14

Probiotika - Erwachsene

Cochrane Database of Systematic Reviews | Review - Intervention

New search | Conclusions changed

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea

Shelui Collinson, Andrew Deans, April Padua-Zamora, Germana V Gregorio, Chao Li, Leonila F Dans, Stephen J Allen
Authors' declarations of interest

Version published: 08 December 2020 Version history
https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub4

Our findings do not support the use of probiotics for the treatment of acute infectious diarrhoea.

Cochrane Database of Systematic Reviews | Review - Intervention

New search | Conclusions changed

Probiotics for preventing gestational diabetes

Sarah J Davidson, Helen L Barrett, Sarah A Price, Leonie K Callaway, Marloes Dekker Nitert Authors' declarations of interest

Version published: 19 April 2021 Version history
https://doi.org/10.1002/14651858.CD009951.pub3

No effect of probiotics on the risk of GDM. However, increased risk of pre-eclampsia with probiotic administration.

Können Probiotika schaden?

Fallbeispiel:

- 61 jähriger Patient mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie
- Erhält Bactrim und Fluconazol als Prophylaxe (immunsuppressive Chemotherapie)
- Patient isst regelmässig Joghurt und Kefir, jetzt noch häufiger um den Darm «zu schützen».
- 2 Wochen nach Start der Chemotherapie entwickelt der Patient Fieber.

Blutkultur aerobe Flasche/ [redacted] **Endbefund**	*Time to positivity: 22 h 48 m* **Mikroskopie: Gramfärbung** Hefe **Keimidentifikation** Candida kefyr nachgewiesen *Für diese Spezies existieren bisher keine Interpretationskriterien.* Stritt

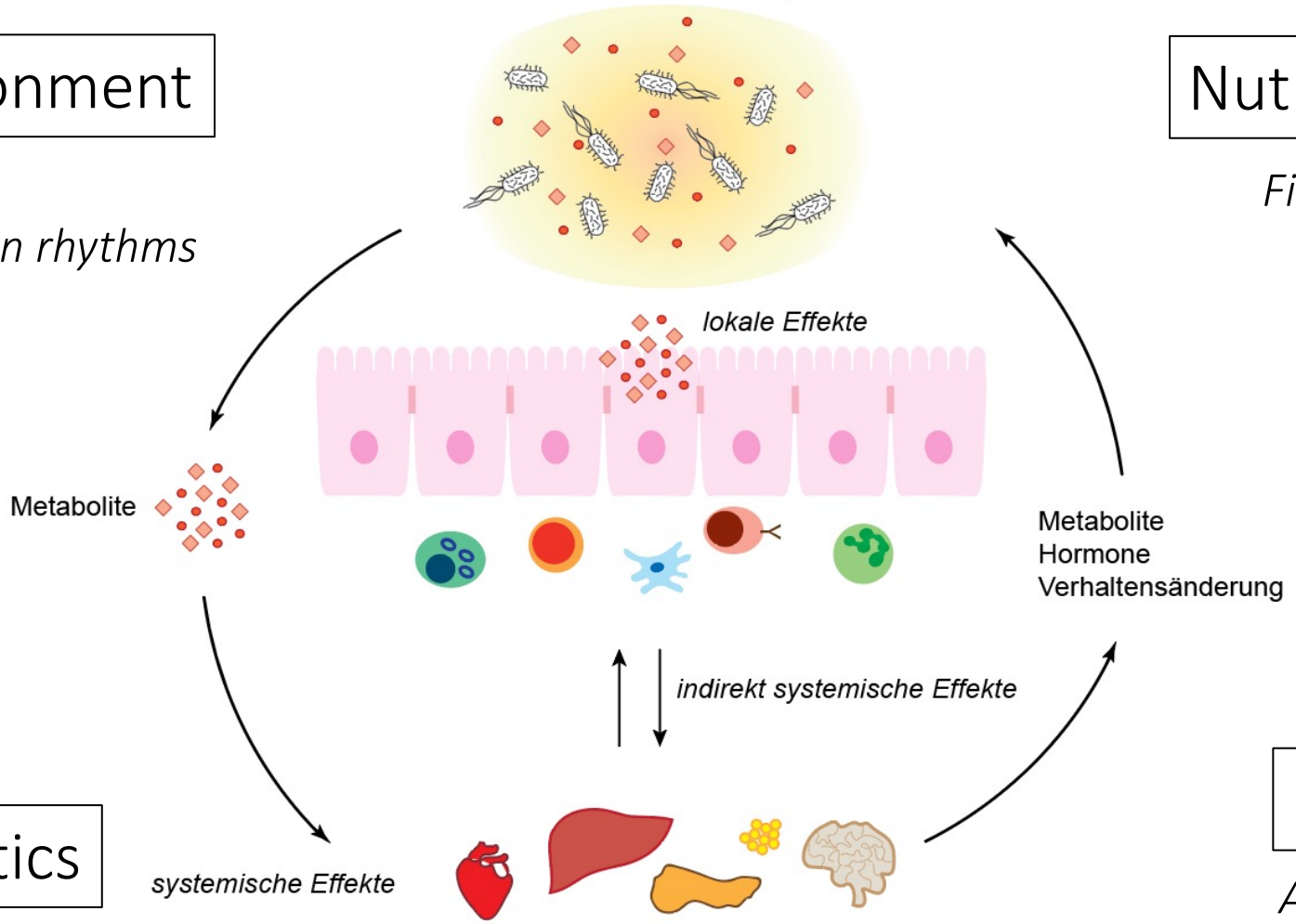
Summary

Environment

Exercise
Circadian rhythms
Hygiene

Nutrition

Fibres



Genetics

Drugs

Antibiotics

Offene Fragen

- Was ist eine gesunde Mikrobiota?
- Die relative Häufigkeit einer bakteriellen Spezies gibt uns keinerlei Informationen über ihre Stoffwechselaktivität
- Die Stoffwechselaktivität der Mitglieder der Mikrobiota kann von der Anwesenheit/Abwesenheit anderer bakterieller Mitglieder, der Ernährung, Bewegung, Genetik usw. abhängen.
- Die Analyse einer Stuhlprobe liefert uns nur einen Momentaufnahme. Wir kennen die Kinetik nicht, und wir wissen nicht, was in anderen Teilen des Darms vor sich geht.

➔ Ziel: personalisierte Mikrobiota-Interventionen zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten

- Stuhltransplantationen
- (Selektive) Antibiotika?
- (Rational gestaltete) Probiotika
- Gezielte Lebensmittelzusätze ("Präbiotika")

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

maria.balmer@unibe.ch