

Viren und das Darmmikrobiom

Das Mikrobiom

Der menschliche Körper wird von zahlreichen Mikroorganismen besiedelt. Dazu gehören Bakterien, Archaea, Viren, Pilze und Parasiten. Man geht von ca. 40 Billionen Bakterien aus, das sind nur knapp mehr als wir Zellen im Körper haben. Von diesen Bakterien befinden sich 99% im Darm [Sender et al, 2016]. Sie haben einen Einfluss nicht nur auf unsere Verdauung, sondern auch auf unsere allgemeine Gesundheit und sind daher seit einigen Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Seit es möglich ist, das Darmmikrobiom molekulargenetisch durch NGS-Sequenzierung zu analysieren, ist die Untersuchung dieser Bakterienvielfalt in den Fokus vieler Forschungsgruppen gerückt. Es werden Assoziationen zwischen der Zusammensetzung der Bakterien im Darm mit diversen Krankheitsbildern diskutiert. Auffällig ist, dass diese Krankheitsbilder meist mit einer Dysbiose und einer daraus resultierenden Entzündung der Darmschleimhaut einhergehen. Zu diesen Krankheitsbildern gehören neben den bekannten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) auch extraintestinale Erkrankungen wie z. B. Stoffwechselerkrankungen (Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Adipositas) und immunologische Erkrankungen (Allergien, Asthma) sowie neurologisch-psychiatrische Störungen (Depressionen, Autismus). Es werden immer mehr Zusammenhänge zwischen Krankheitsbildern und einer Dysbalance des Mikrobioms entdeckt, allerdings ist der kausale Zusammenhang meist noch unklar [Durack und Lynch, 2019].

Bekannt ist, dass eine ausgeglichene und diverse Darmflora von entscheidender Bedeutung für unsere Gesundheit ist. Die Funktionen des intestinalen Mikrobioms werden nur dann richtig erfüllt, wenn physiologische Bakterien-Spezies in optimaler Zusammensetzung auf der Darmschleimhaut siedeln und opportunistische oder pathogene Bakterien keine Chance bekommen sich zu vermehren. Ein ganz wichtiger Indikator ist die Diversität, da eine höhere Artenvielfalt Zeichen eines gesund funktionierenden Mikrobioms ist. Die Diversität ist am Höchsten je mehr unterschiedliche Arten vorhanden sind und je ausgewogener die Individuenzahlen zwischen den Arten verteilt sind. Eine Erhöhung der Artenzahl und somit der genetischen Vielfalt hat eine stabilisierende Wirkung und trägt vermutlich zum Schutz vor chronisch entzündlichen Erkrankungen bei. Eine niedrige Diversität oder Verschiebungen innerhalb der Zusammensetzung des Mikrobioms begünstigen die Schädigung und Fehlfunktion der intestinalen Barriere- und Immunfunktion und führen nicht selten zu subklini-

Dr. rer. nat. Sibylle Blumenthal

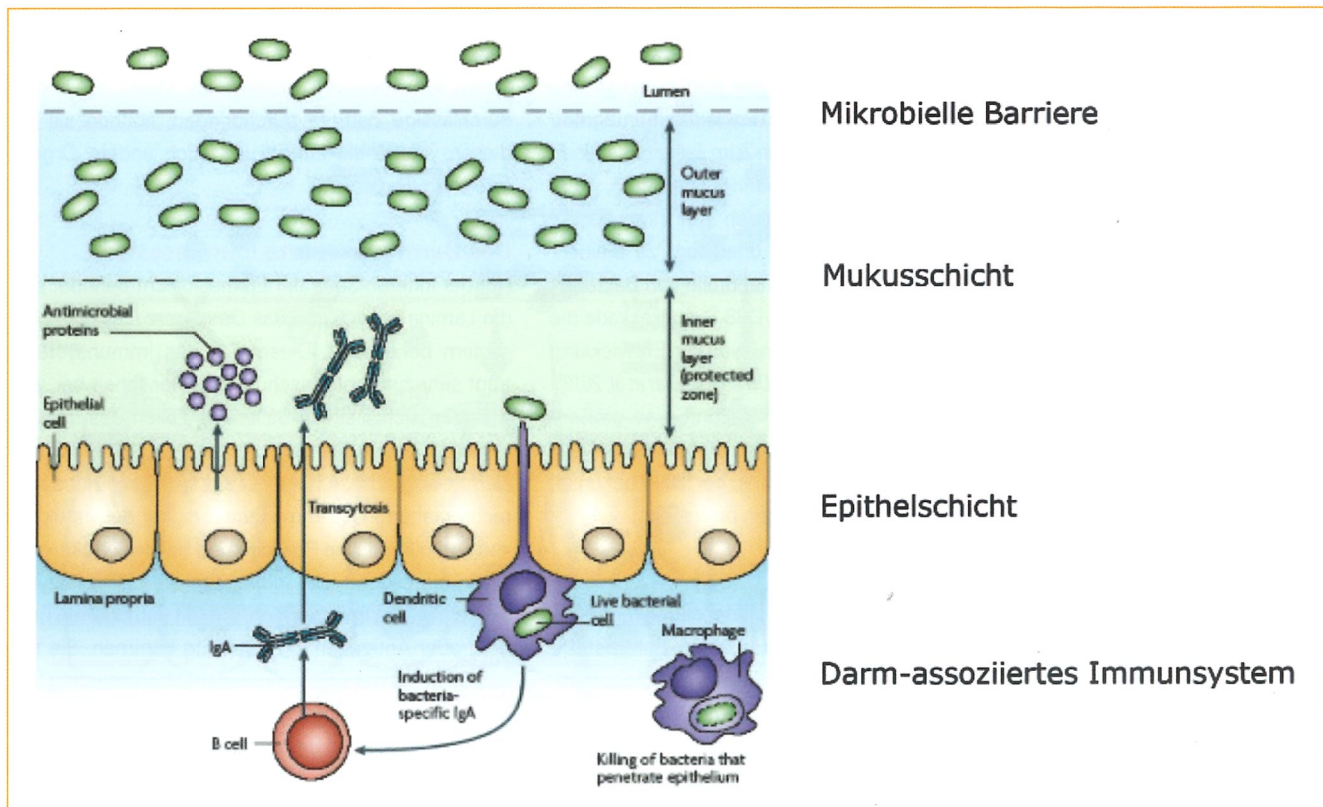


Abb. 1 Überblick über den Aufbau der Darmbarriere [Hooper, 2009]

schen Entzündungsreaktionen (silent inflammation) [Sommer et al, 2017].

Der virale Teil des Mikrobioms: das Virom

Es wird geschätzt, dass sich im Darm neben den ca. 40 Billionen Bakterien ein Vielfaches dessen an Viren bzw. VLPs (Virus-like particles) befinden. Kollektiv werden sie das Virom genannt. 90% dieser Viren gehören zur Gruppe der Bakteriophagen, der Rest besteht aus eukaryontischen Viren [Reyes et al, 2012]. Bakteriophagen sind Viren, die Bakterien befallen anstelle von tierischen oder pflanzlichen Zellen. Normalerweise denkt man bei Viren an pathogene Viren, die bei Mensch und Tier Krankheiten auslösen. Allerdings haben die im Darm lebenden Viren Gesundheitspotenzial und können sogar immunstimulierend wirken. Es wird postuliert, dass die Bakteriophagen die Darmbakterien derart beeinflussen können, dass diese dadurch ihre Funktionen bei der Aufrechterhaltung der Darmbarriere und der Unterstützung des Immunsystems besser ausüben können. Außerdem können Bakteriophagen an die Darmschleimhaut binden, die sogenannte Bakteriophagen-Adhärenz an Mucus (BAM). Hierbei konnte beobachtet werden, dass diese Bakteriophagen in der Mucinschicht eine antibakterielle Wirkung ausüben und somit zum Schutz vor Infektionen und Krankheiten beitragen [Barr et al, 2013]. Auf der anderen Seite nutzen pathogene Viren mit Hilfe von Darmbakterien Evasionsmechanismen, um der angeborenen und adaptiven Immunantwort auszuweichen. Da Viren über Schleimhäute in den Körper eindringen, kommen sie auch immer in Kontakt mit den kommensalen Bakterien, die dort beteiligt sind an der Aufrechterhaltung der Schleimhautintegrität/Barriere und der Immunabwehr. Zum Teil gibt es einen Abwehrmechanismus für eindringende Viren, aber andererseits können die Bakterien den Viren helfen, vom Immunsystem zunächst unerkannt zu bleiben. Viren können z. B. die LPS-Bestandteile von Bakterien dazu nutzen, über die TLR4/MyD88-Signalkaskade die IL-10-Produktion zu stimulieren, was zur Entwicklung einer Immuntoleranz beiträgt [Dominguez-Diaz et al, 2019]. Die Viromforschung könnte in Zukunft eine größere Rolle spielen, da es auf diesem Gebiet noch viele Unklarheiten gibt und die Funktion der Viren bei unserer Gesundheit noch viele Fragen offenlässt.

Die Darmbarriere

Zusätzlich zur Verdauung und Aufspaltung der Nahrung durch Abbau schwer verdaulicher Ballaststoffe ist eine der Hauptaufgaben des Darms eine Darmbarriere (Abb. 1) aufrechtzuerhalten, die nur für bestimmte Stoffe durchlässig ist und den Körper vor Eindringlingen, wie z. B. auch Viren, schützt. Die Darmschleimhaut wird durch Darmbakterien aufrechterhalten und gepflegt. Bakterienspezies wie beispielweise Akker-

mansia muciniphila, Ruminococcus und Bacteroides thetaiotaomicron können die Mucinschicht abbauen und setzen dadurch kurzkettige Fettsäuren (SCFA, short-chain fatty acids) wie Essigsäure und Propionsäure frei, die dann Faecalibacterium prausnitzii anregen Buttersäure zu produzieren, was wiederum dem Darmepithel als Nährstoff fungiert. Andere Bakterien haben die Aufgabe, pathogene Bakterien zu verdrängen und ein Milieu zu schaffen, in dem diese Spezies nicht überleben können. Das geschieht meist über eine Absenkung des pHs [Lopez-Siles et al, 2018; Wrzosek et al, 2013].

Unter der mikrobiellen Barriere liegt die innere Mucinschicht, in der anti-mikrobielle Substanzen und Antikörper zum Schutz vor Eindringlingen beitragen. Lactobacillus wirkt z. B. anti-inflammatorisch und unterstützt das Immunsystem auch durch die Bildung antimikrobieller Substanzen. Enterococcus produziert Bakteriocine, die effektiv gegen pathogene Bakterien und Fäulnisbakterien wirken.

Die innere und äußere Darmschleimhaut schützt die darunter liegende Epithelschicht, die bei Bedarf Substanzen wie Nährstoffe, Elektrolyten und Wasser durchlassen kann und in Fällen einer gestörten Darmbarriere für Eindringlinge wie Viren, bakterielle Toxine, Krankheitserreger, Nahrungsmittel oder anorganische Schadstoffe durchlässig wird. Bei einer beschädigten Barriere kann es dann zunächst zu einer lokalen Entzündung der Darmschleimhaut kommen, die sich als „silent inflammation“ zu einer chronischen Entzündung entwickeln kann oder zu dem sogenannten Leaky Gut Syndrom, das mit verschiedenen systemischen Krankheiten assoziiert ist. Wenn Viren eine durchlässige Barriere durchdringen, können sie auf diesem Wege die Lunge und auch andere Organe erreichen [Hooper, 2009].

Das Darm-assoziierte Immunsystem

Auf der inneren Seite der Epithelschicht befindet sich die Lamina propria, die das Darm-assoziierte Immunsystem beherbergt. Dieser Teil des Immunsystems trägt sehr zum Immunschutz des Menschen bei, z. B. befinden sich hier 70–80% aller Zellen des Immunsystems, die Antikörper produzieren. So spielt der Darm eine wichtige Rolle bei der Aktivierung und Aufrechterhaltung der Immunantwort, bei der Induktion von antimikrobiellen Peptiden und bei der Zytokin- und Antikörperbildung. Die intraepithelialen Lymphozyten sind die ersten Immunzellen, die mit pathogenen Erregern oder Antigenen in Berührung kommen. Sie setzen Zytokine frei und können zur Differenzierung von pro-inflammatorischen TH1- und TH17-Zellen oder anti-inflammatorischen regulatorischen T-Zellen (Treg) führen (Abb. 2).

Aber auch spezifische physiologische und pathogene Bakterien können dendritische Zellen und Makropha-

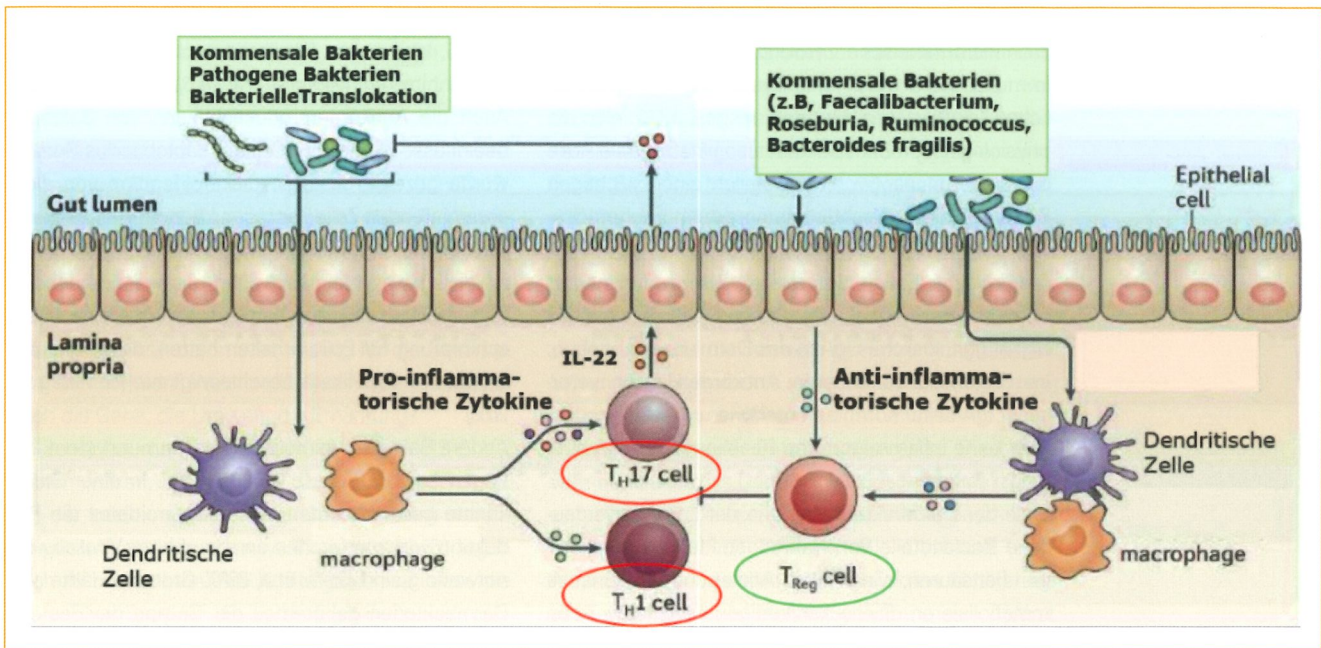


Abb. 2 Das Darm-assoziierte Immunsystem (GALT, gut associated lymphoid tissue) vereinfacht dargestellt [nach Kamada et al, 2013].

gen aktivieren, die ihrerseits dann Th17- und Th1-Zellen aktivieren, was durch die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen zu einem inflammatorischen Prozess führt. Eine besondere Rolle für die Integrität der Darmschleimhaut spielen die Th17-Zellen, die in keinem Gewebe so zahlreich vorhanden sind wie in der Lamina Propria. TH17-Zellen sezernieren IL-17, welches in der Lage ist, neutrophile Granulozyten und Makrophagen zu rekrutieren. Zusätzlich

kann IL-17 die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-6 und IL-8 stimulieren und somit bei bakteriellen Infektionen einschreiten. TH17-Zellen produzieren auch IL-22, welches antimikrobielle Peptide, wie β -Defensin, induzieren und außerdem die Proliferation und Regeneration von Darm-Epithelzellen fördern kann. Andere physiologische Bakterien aktivieren wiederum regulatorische T-Zellen (Treg), die im Gegenzug eine

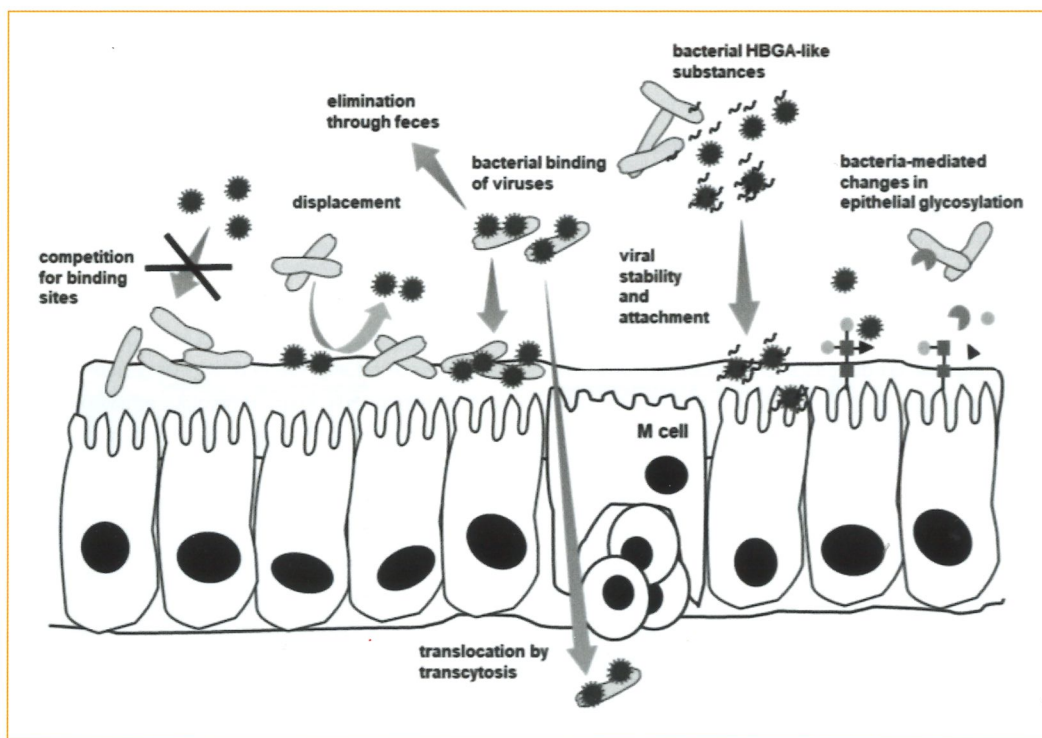


Abb. 3 Verschiedene Wege, wie Viren an der Darmschleimhaut abgewehrt werden bzw. sie durchdringen können [Monedero et al, 2018].

anti-inflammatorische Wirkung ausüben, indem sie anti-inflammatorische Zytokine sezernieren und die Immunantwort durch eine Hemmung der entzündlichen T-Helferzellen dämpfen. Insgesamt spielen die physiologischen Darmbakterien so eine zentrale Rolle bei der Immunantwort und stellen einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase dar.

Dendritische Zellen sezernieren als Immunantwort unter anderem TGF- β , welches den Plasmazellen das Signal gibt, lösliches IgA in das Darmlumen abgeben. Im Gegensatz zu anderen Antikörperklassen verursacht IgA keine Komplementaktivierung, es wird deshalb keine inflammatorische Reaktion durch IgA ausgelöst [Kamada et al, 2013].

Viele der Darmbakterien sind in der Lage, unverdauliche Bestandteile von Nahrungsmitteln zu kurzkettigen Fettsäuren, wie Butyrat, Acetat und Propionat zu metabolisieren. Diese kurzkettigen Fettsäuren üben eine anti-inflammatorische Wirkung an der Darmschleimhaut aus und tragen zur Aufrechterhaltung der Darmbarriere bei, werden aber auch über den Blutkreislauf verteilt und können so systemisch anti-inflammatorisch wirken [Oliphant und Allen-Vercoe, 2019].

Im Tierversuch wurde festgestellt, dass keimfreie Mäuse, die keine mikrobielle Darmbesiedlung haben, eine schwere Immundefizienz zur Folge haben. Mäuse, die mit Influenzaviren infiziert wurden und gleichzeitig mit Antibiotika behandelt wurden, waren immunologisch eingeschränkt. Sie hatten niedrigere Mengen von virus-spezifischen CD4- und CD8-T-Zellen und eine schwache Influenza-Antikörperproduktion [Ichinohe et al, 2011].

Antivirale Mechanismen

Darmbakterien haben verschiedene Mechanismen, wie sie mit Viren interagieren (Abb. 3). Hierbei gibt es Interaktionen, die vor einer Virusinfektion schützen, und solche, die den Viren helfen, in Zellen einzudringen. Zusätzlich können die Bakterien auch eine antivirale Immunantwort hervorrufen. Die Bakterien können den Eintritt des Virus in die Darmzellen verhindern, indem sie die Bindungsstellen blockieren oder die Viren verdrängen. Sie können an die Viren binden und dadurch entweder inaktivieren oder im Gegenteil die Bindung an die Mukosa oder sogar die Translokation ermöglichen. Bakterielle Substanzen, wie z. B. Lipopolysaccharide (LPS), können zur Stabilisierung von Viren und ihrer Bindung an Zellen beitragen [Monedero et al, 2018]. Einige Darmbakterien sezernieren antivirale Substanzen, Toxine oder Bacteriocine, die pathogene Erreger, auch Viren, inhibieren können. Ein Beispiel ist das von Streptomyces-Bakterien produzierte Bacteriocin Duramycin, das effizient das Eindringen von West Nile-, Dengue- und Ebola-Viren verhindern kann [Richard et al, 2015]. Andere Bacteriocine, wie z. B.

das von Enterococcus faecium produzierte Enterocin CRL35, können die Replikation von Herpes-Simplex-Viren inhibieren [Wachsmann et al, 2003].

Auch die Antikörperproduktion kann von Bakterien beeinflusst werden. Für einige Lactobacillus-Spezies wurde gezeigt, dass sie die Proliferation von sIgA-sezernierenden Zellen anregen können, was zu einem Anstieg des Schutzes durch lösliche IgA-Antikörper an der Darmschleimhaut führt. Es wurde beobachtet, dass Lactobacillus bei Personen, die eine Auffrischimpfung für Polio erhalten hatten, die Antikörperproduktion signifikant beschleunigt hat [de Vrese et al, 2005].

Andere Bakterien stimulieren das Immunsystem und tragen so zum Schutz vor Viren bei. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Bacteroidetes die Produktion von Interferonen anregt, die zur Virusabwehr notwendig sind [Stefan et al, 2020]. Grob die Hälfte aller Darmbakterien gehören zu der Gruppe der Bacteroidetes; wenn das Mikrobiom beeinträchtigt ist und sich die Verteilung der Bakteriengruppen in Richtung einer Dysbiose verschiebt, kann in diesem Beispiel die Virusabwehr nicht effizient stattfinden.

Butyrat, ein Metabolit, der durch seine anti-inflammatorischen Eigenschaften zur Gesundheit der Darmschleimhaut beiträgt, kann auch eine antivirale Wirkung ausüben. Es wurde beobachtet, dass Butyrat zu einer Aktivierung von CD8+ T-Zellen führen kann. Die Steigerung der CD8+ T-Zell-Aktivität korrespondierte mit einer erhöhten zytotoxischen Aktivität virusinfizierten Zellen gegenüber und einer schnelleren Viruselimination [Trompette et al, 2018].

In Mäusen wurde beobachtet, dass Probiotika wie Lactobacillus paracasei (z. B. in fermentierten Milchprodukten) und Lactobacillus plantarum (z. B. in fermentiertem Gemüse wie Kimchi) schon vor einer Influenzavirusinfektion zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und der Zunahme von Immunzellen, wie Killerzellen (NKs), Makrophagen und dendritischen Zellen, in der Lunge führen. Nach Infektion mit Influenza war in der Lunge eine niedrigere Viruslast vorhanden und es kam zu einer reduzierten Entzündungsreaktion im Vergleich zu den Kontrollmäusen, die keine Probiotika erhalten hatten. Somit können diese Bakterienspezies über die sogenannte „gut-lung axis“ die Immunantwort auf Influenzavirus auch in der Lunge beeinflussen [Park et al, 2013; Belkacem et al, 2017].

In Mäusen konnte auch gezeigt werden, dass Lactobacillus in vitro die Replikation des murinen Norovirus (MNV) durch die Erhöhung der Expression von IFN- β und IFN- γ inhibieren kann. In vivo wurde bei MNV-Mäusen beobachtet, dass während der Infektion die Mengen von Lactobacillus abnahmen, dies aber durch die Gabe von Retinsäure verhindert werden konnte. Es wird vermutet, dass der antivirale Effekt

von Vitamin A (und Retinsäure) durch die von *Lactobacillus* angeregte Produktion von Interferonen vermittelt wird [Lee, 2016].

Mikrobiom und SARS-CoV-2

Es konnten Korrelationen zwischen einer COVID-19-Infektion, Entzündungsmarkern und dem Darmmikrobiom beobachtet werden. Allerdings ist der kausale Zusammenhang noch unklar. Verändert sich das Darmmikrobiom als Reaktion auf die Infektion? Welcher Teil des Mikrobioms ist wichtig für die Bekämpfung der Infektion? Welchen Einfluss haben zusätzlich noch die Gene, die Umwelt, die Ernährung?

Zunächst hat man in Makaken, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, festgestellt, dass sie ab dem 10. Tag der Infektion ein verändertes Mikrobiom haben. Einige der Veränderungen waren auch nach 26 Tagen noch zu beobachten. Am Auffälligsten war, dass die bakteriellen Spezies, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, vermindert waren [Sokol et al, 2021]. Diese anhaltende Verschiebung der Zusammensetzung des Mikrobioms könnte eine Rolle bei den langfristigen Symptomen von Long-COVID und multisystemischem Entzündungssyndrom spielen.

Im Vergleich der Mikrobiome von 15 Patienten mit einer schweren COVID-19-Erkrankung und Patienten mit einer leichten Erkrankung war deutlich zu erkennen, dass bei den schwerer erkrankten Menschen opportunistische Bakterienspezies zugenommen hatten, wohingegen bei den nicht so schwer erkrankten Menschen die „gesunden“ Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, die Überhand hatten. Diese

unterschiedliche Zusammensetzung des Darmmikrobioms hielt bei den untersuchten Patienten auch noch an, nachdem das Virus nicht mehr detektierbar war [Zuo et al, 2021]. Eine weitere Studie mit 100 infizierten Patienten und 48 gesunden Probanden ergab ein ähnliches Bild. Die Menge der kommensalen Bakterien mit immunmodulierender Wirkung, wie z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und *Bifidobacteria*, war bei den erkrankten Personen deutlich niedriger als bei gesunden Kontrollpatienten. Gleichzeitig korrelierte die Schwere der Erkrankung und die Störung des Mikrobioms mit erhöhten Plasmakonzentrationen mehrerer inflammatorischer Zytokine, Chemokine und anderer Entzündungsmarker. Dies lässt vermuten, dass das Darmmikrobiom beim Krankheitsverlauf eine Rolle spielt, möglicherweise durch eine immunmodulierende Wirkung. Die Dysbiose nach Abklingen der eigentlichen Virusinfektion könnte mit ein Faktor für persistierende Symptome sein [Yeoh et al, 2021].

In einer weiteren Studie wurde auch beobachtet, dass bei schwer an COVID-19 erkrankten Menschen es zur Abnahme einer Reihe von symbiontischen Bakterien im Darm kam; gleichzeitig vermehrten sich opportunistische pathogene Bakterien (Abb. 4). Es resultiert eine Dysbiose, die auch noch lange nachdem kein Virus mehr detektierbar ist, zu gesundheitlichen Problemen beitragen kann. Die gesundheitsförderlichen *Bacteroides*, die bekannterweise in Mäusen die Expression von ACE2-Rezeptoren herunterregulieren, zeigen eine inverse Korrelation mit der SARS-CoV-2-Viruslast in COVID-19-Patienten. Bei einer Abnahme

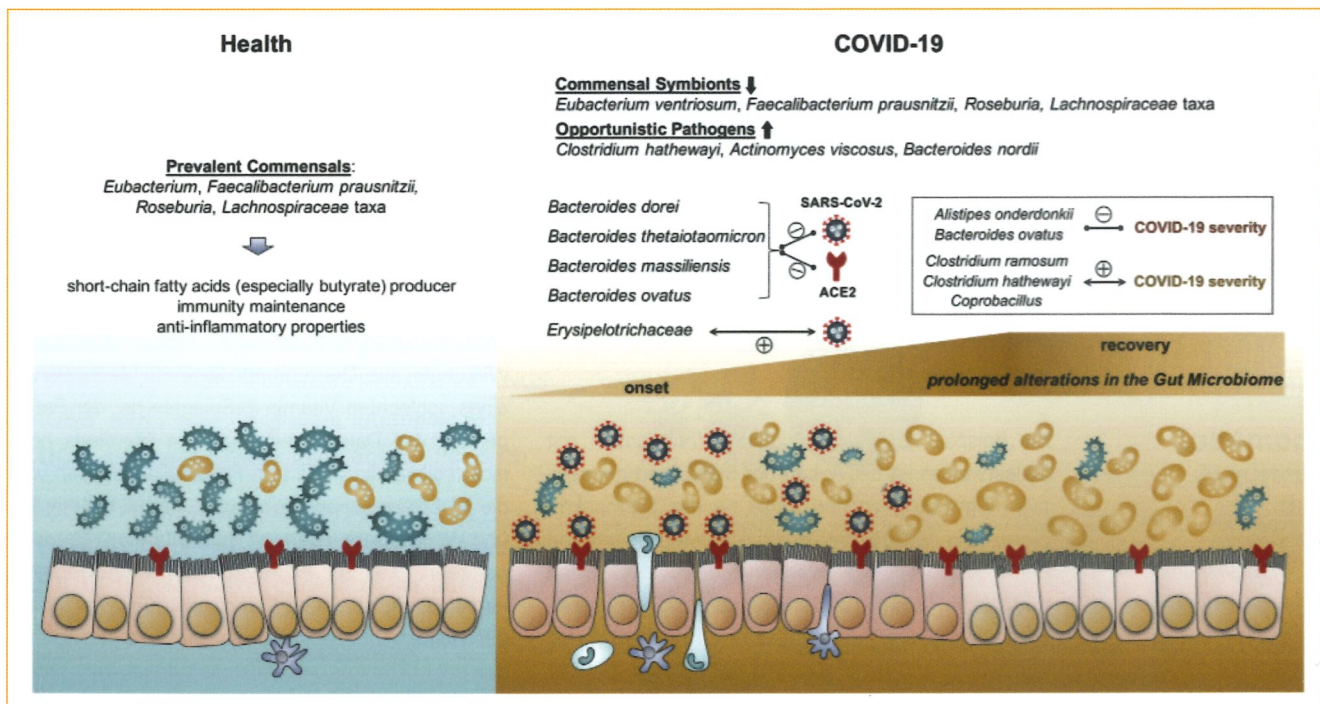


Abb. 4 Vergleich gesundes Mikrobiom und dysbiotisches Mikrobiom bei SARS-CoV-2 Infektion [Zuo et al, 2020].

an Bacteroides steigt die Expression von ACE2-Rezeptoren im Darm und die Viruslast kann zunehmen, da das SARS-CoV-2 Virus über den ACE2-Rezeptor in Zellen eindringt [Zuo et al, 2020].

Insgesamt deuten diese Daten darauf hin, dass die Zusammensetzung des Darmmikrobioms bei einer SARS-CoV-2-Infektion mit ausschlaggebend für die Anfälligkeit einer Person auf Erkrankung und Reaktion auf die Infektion sein kann.

Therapieoptionen zur Verbesserung des Mikrobioms im Darm und der Darmfunktionen

Schon in den 50er Jahren wurde bei Ernährungsstudien in Ostafrika bemerkt, dass das Einhalten einer traditionellen afrikanischen Ernährung, die täglich ca. 50–200 g Ballaststoffe enthält, keine entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere keinen Darmkrebs verursacht. Das waren die ersten Ansätze, die gesunde und schützende Rolle der faserreichen Ernährung zu erkennen.

Ernährungsumstellungen führen, wie wir heute wissen, zu Veränderungen in der mikrobiellen Zusammensetzung des Darms. In keimfreien Mäusen, die mit menschlichem Mikrobiom kolonisiert sind, konnte beispielsweise durch eine Umstellung der Ernährung von fettarm auf hohen Fettgehalt die mikrobielle Vielfalt innerhalb eines einzigen Tages verändert werden [Turnbaugh et al, 2009]. Und in vivo veränderte eine Ernährungsumstellung von pflanzenreicher (Getreide, Hülsenfrüchte, Obst, Gemüse) Kost zu einer Ernährung reich an tierischem Eiweiß (Fleisch, Eier, Käse) innerhalb von fünf Tagen die Zusammensetzung des Darmmikrobioms sogar deutlich [David et al, 2014]. Dasselbe geschieht, wenn zwischen fettreicher/faserarmer oder fettarmer/faserreicher Ernährung gewechselt wird. Allerdings blieb der Enterotyp – Bacteroides vorwiegend bei Probanden auf protein- und tierfettreichen Diäten und Prevotella in solchen auf kohlenhydratreichen und einfacher zuckerreicher Ernährung gefunden – stabil, was darauf hindeutet, dass doch eine langfristige Ernährungsumstellung notwendig ist, um eine Anpassung und langanhaltende Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms zu erreichen [Wu et al, 2011].

Ein Beispiel für eine präbiotische Intervention mit Ballaststoffen ist der Abbau der Stärke und die positiven Eigenschaften der Stärke für das Darmmikrobiom: Bis zu 20% der potenziell verdaulichen und der resistenten Stärke gelangen in den Dickdarm und durchlaufen eine zuckerspaltende, mikrobielle Fermentation. Beteiligte Bakterien sind hier Bacteroides spp., Lactobacillus spp. und Bifidobacterium spp. Der Prozess liefert Endprodukte wie kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) Acetat, Propionat und Butyrat; Gase wie

Kohlendioxid (CO₂), Wasserstoff (H₂), Methan (CH₄); und Ethanol [Cumming u. Englyst, 1991].

Probiotika dagegen enthalten lebensfähige Mikroorganismen, die positiven Einfluss auf Darm und Immunsystem haben. Zu ihnen zählen Bifidobakterien, Laktobazillen, Strepto-/Enterokokken, Escherichia coli-Subtypen, wenige Bacillus-Arten und Saccharomyces-Arten.

Bifidobakterien zum Beispiel gehören zum Phylum Actinobacteria, sind eine mengenmäßig große Bakteriengruppe im Darm und gehören zu den typischen Bewohnern des Darms. Sie bilden eine Reihe wichtiger sekundärer Metaboliten, die auch antibiotische Wirkung haben. Bifidobakterien bewältigen Stressbedingungen (Sauerstoff, Radikale etc.) durch Aktivierung eines Repertoires an molekularen Chaperonen, Gallenausflusstransportern, Gallensalzhydrolasen und ATPasen. Außerdem produzieren sie Exopolysaccharide, die vor der Bildung proinflammatorischer Zytokine wie IFN- γ , TNF- α und IL12 schützen. Probiotika konkurrieren mit entzündungsfördernden Bakterien des Mikrobioms um die Adhäsion an der Mukosa und regulieren das Darm-assoziierte lymphoide Immunsystem durch Toll-like Rezeptoren.

Metabolische Endprodukte der Bifidobakterien wie kurzkettige Fettsäuren, Vitamine, polyungesättigte Fettsäuren, z. B. die konjugierte Linolsäure, haben Einfluss auf die intestinale Funktionalität. Sie degradieren komplexe, pflanzliche Kohlenhydrate, die sich dem Abbau durch den Wirt entziehen würden. Das macht man sich durch die zusätzliche Gabe von Präbiotika zunutze, die besonders das Wachstum der Probiotika Bifidobakterien und Laktobazillen verbessern und die kurzkettigen Fettsäuren im Darm steigern können [Ferrares et al, 2018].

Vitamin D und sein Vitamin-D-Rezeptor regulieren die Integrität der Darmbarriere und steuern sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität im Darm. Andererseits regulieren Metaboliten der Darmmikrobiota auch die Expression von Vitamin-D-Rezeptors. Vitamin D beeinflusst das Darmmikrobiom und übt entzündungshemmende und immunmodulierende Wirkungen aus. Der zugrunde liegende Mechanismus eines schlechten Vitamin D-Spiegels bei der Pathogenese von Darmerkrankungen ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. In Paneth-Epithelzellen wird die NOD2-Transkription durch 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃ und Wechselwirkungen mit dem Vitamin D-Rezeptor gefördert, was zur Expression der antimikrobiellen Peptide Defensin 2 und Cathelicidin führt. Ein Verlust der Vitamin D-Rezeptorfunktion führt zu Veränderungen der Mikrobiota und senkt die Wirtsabwehr, indem die Produktion von Cathelicidin, Lysozym und Auto-phagieproteinen reduziert wird. Vitamin D unterstützt

die Integrität der Epithelbarriere durch Erhöhung der Expression von Vitamin D-Rezeptor-assoziierten intrazellulären Verbindungsproteinen wie Occludin, Claudin und die Zonula occludens (ZO-1, ZO-2), die die Verbindungsstellen zwischen Epithelzellen bilden. Eine probiotische Behandlung kann zudem die Vitamin D-Rezeptorexpression und -aktivität im Wirt erhöhen und so Darmentzündungen hemmen [Singh et al, 2020].

Ausblick

Das Zusammenspiel der Bakterien des Darmmikrobioms mit Viren und anderen Erregern ist komplex und bedarf noch weiterer Forschung. In den letzten Jahren wurden hauptsächlich die Bakterien des Darmmikrobioms und deren Wirkung auf die Gesundheit untersucht. Da das Mikrobiom aber auch noch aus Viren, Bakteriophagen, Protozoen und Pilzen besteht, und deren Beteiligung am Gesundheitsgeschehen noch wenig geklärt ist, wird es spannend zu beobachten, welche weiteren Erkenntnisse über unser Darmmikrobiom in den nächsten Jahren erworben werden.

Die Billionen von Bakterien in unserem Darm unterstützen unser Immunsystem, die Verdauung und liefern wertvolle Vitamine und Metabolite. Sie spielen somit eine zentrale Rolle bei unserer Gesundheit und auch bei der viralen Immunabwehr. Es wird weiterhin sehr viel geforscht, um die Rolle einzelner Bakterienarten besser zu verstehen und um dann auch gezielter zu Therapien greifen zu können.

Man weiß mittlerweile, dass nicht nur unsere Ernährung die Zusammensetzung unserer Darmflora beeinflusst, sondern auch unser Lebensstil, Bewegung und Sport. Vielseitige und vor allem

ballaststoffreiche Kost fördert die Vermehrung von gesunden Bakterien und sorgt somit dafür, dass unsere Darmbarriere intakt bleibt und die Bakterien unser Immunsystem stabil halten können. Dadurch haben wir dann die besten Voraussetzungen, eine Virusinfektion zu bekämpfen. Gerade im Fall von COVID-19 legen die Erkenntnisse der bisherigen Mikrobiomstudien nahe, dass ein Aufbau des Darmmikrobioms mit Hilfe von Prä- und Probiotika eine unterstützende Strategie im Kampf gegen das Virus sein kann und auch bei der Genesung eine positive Rolle spielen kann.

Dr. rer. nat. Sibylle Blumenthal
Karlstraße 46
80333 München | Deutschland

Literatur

- Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, Stotland A, Wolkowicz R, Cutting AS, Doran KS, Salamon P, Youle M, Rohwer F. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):10771-6. doi: 10.1073/pnas.1305923110. Epub 2013 May 20. PMID: 23690590; PMCID: PMC3696810.
- Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, Derrien M, Boucinha L, Couesnon A, Cerf-Bensussan N, Gomperts Boneca I, Di Santo JP, Taha MK, Bourdet-Sicard R. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976.
- Cummings JH and Englyst HN. Measurement of starch fermentation in the human large intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1991, 69(1), 121–129.
- David LA et al., Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome, *Nature*, 2014, 505(7484), 559–563.

Lab4gut - Labor für die Darmgesundheit

Lab4more

mehr als nur ein Labor

Darmmikrobiom - NGS Analyse

- Diversität *Quantitative molekulare Keimanalyse - NGS*
- Dysbiose *Intestinales Ökogramm, Intestinale AP*
- Infektion *Pathogene Keime, virale Erreger, Parasiten*

Darmassoziiertes Immunsystem

- Fehlregulation *SCFAs, sIgA, P-Elastase, Gallensäuren*
- Entzündung *Calprotectin, α 1-Antitrypsin, intestinale AP*
- NM-Unverträglichkeiten *Histamin, EDN, Anti-Gliadin-sIgA, Anti-Transglutaminase sIgA*

Mucosaschicht

- Darmpermeabilität *β -Defensin, Zonulin, I-FABP, F-Aktin-Ak, mukonutritive Darmflora (NGS)*
- Bakterielle Translokation *LBP, TNF α , IL10, F-Aktin-Ak, I-FABP*



Lab4more GmbH

Augustenstraße 10

Bavariahaus

80333 München

Tel +49 (0)89 543 217 0

info@lab4more.de

www.lab4more.de

- de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr.* 2005 Oct;44(7):406–13.
- Domínguez-Díaz C, García-Orozco A, Riera-Leal A, Padilla-Arellano JR, Fafutis-Morris M. Microbiota and Its Role on Viral Evasion: Is It With Us or Against Us? *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jul 18;9:256.
- Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):20–40.
- Ferrares, R et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018, 22, 7588–7605.
- Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol.* 2009 May;7(5):367–74.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):321–35.
- Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 29;108(13):5354–9.
- Lee H, Ko G. Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep.* 2016 May 16;6:25835.
- Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldegue X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Sep 7;8:281.
- Monedero V, Buesa J, Rodríguez-Díaz J. The Interactions between Host Glycobiology, Bacterial Microbiota, and Viruses in the Gut. *Viruses.* 2018 Feb 24;10(2):96.
- Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome.* 2019 Jun 13;7(1):91.
- Park MK, Ngo V, Kwon YM, Lee YT, Yoo S, Cho YH, Hong SM, Hwang HS, Ko EJ, Jung YJ, Moon DW, Jeong EJ, Kim MC, Lee YN, Jang JH, Oh JS, Kim CH, Kang SM. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One.* 2013 Oct 4;8(10):e75368.
- Reyes, A., Semenkovich, N., Whiteson, K. et al. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 10, 607–617 (2012).
- Richard AS, Zhang A, Park SJ, Farzan M, Zong M, Choe H. Virion-associated phosphatidylethanolamine promotes TIM1-mediated infection by Ebola, dengue, and West Nile viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Nov 24;112(47):14682–7.
- Sender R, Fuchs S, Milo R (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 14(8): e1002533.
- Singh P et al. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Scientific Reports,* 2020, 10, Art. 21641
- Sokol H, Contreras V, Maisonnasse P, Desmons A, Delache B, Sencio V, Machelart A, Brisebarre A, Humbert L, Deryuter L, Gauliard E, Heumel S, Rainteau D, Dereuddre-Bosquet N, Menu E, Ho Tsong Fang R, Lamaziere A, Brot L, Wahl C, Oeuuvray C, Rolhion N, Van Der Werf S, Ferreira S, Le Grand R, Trottein F. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1–19.
- Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017 Oct;15(10):630–638.
- Stefan KL, Kim MV, Iwasaki A, Kasper DL. Commensal Microbiota Modulation of Natural Resistance to Virus Infection. *Cell.* 2020 Nov 25;183(5):1312–1324.e10.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, Lopez-Mejia IC, Riva E, Pernot J, Ubags N, Fajas L, Nicod LP, Marsland BJ. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c- Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8+ T Cell Metabolism. *Immunity.* 2018 May 15;48(5):992-1005.e8.
- Turnbaugh PJ et al., The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice, *Sci. Transl. Med.,* 2009, 1(6), 3000322.
- Wachsman MB, Castilla V, de Ruiz Holgado AP, de Torres RA, Sesma F, Coto CE. Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2003 Mar;58(1):17–24.
- Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013 May 21;11:61.
- Wu GD, et al., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes, *Science,* 2011, 334(6052), 105–108.
- Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Apr;70(4):698–706.
- Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC, Tso EY, Yeoh YK, Chen Z, Boon SS, Chan FK, Chan PK, Ng SC. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Feb;70(2):276–284.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):944–955.e8.