



Der Einfluss des Mikrobioms bei Immunerkrankungen

Immunologisch-Allergologisches Symposium

Deutsche Selbsthilfe angeborene Immundefekte (DSAI) & UKM

20. November 2021

Univ.-Prof. Martin A. Kriegel

Leiter der Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie

Medizinische Klinik D, Universitätsklinikum Münster

Leiter der Abteilung Translational Rheumatologie und Immunologie

Institut für Muskuloskeletale Medizin, WWU Münster

Adjunct Associate Professor, Yale School of Medicine

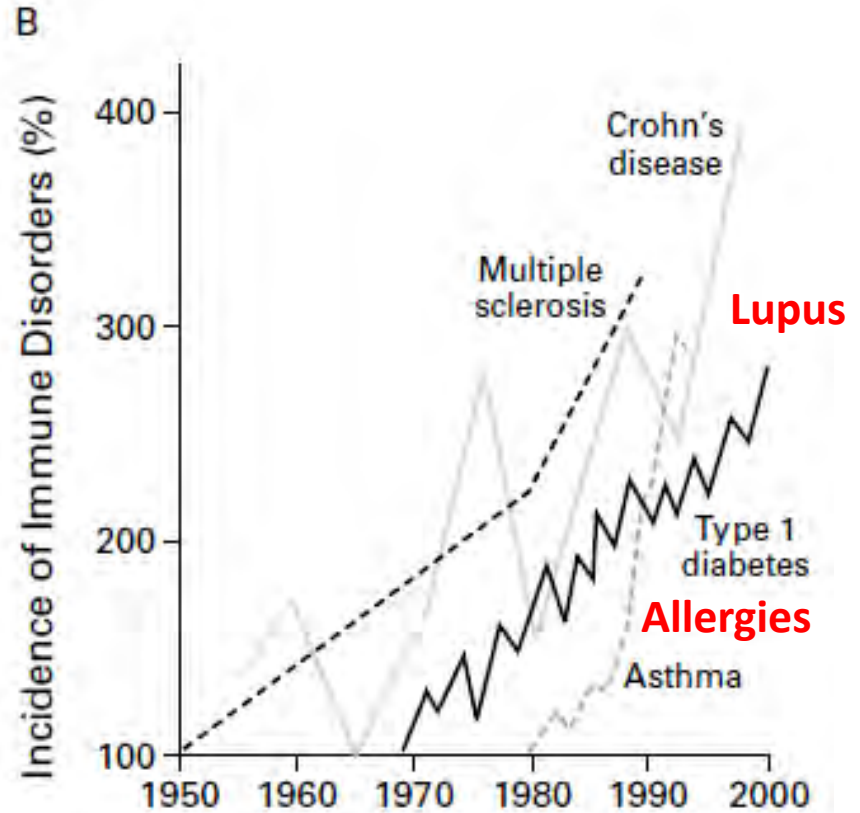
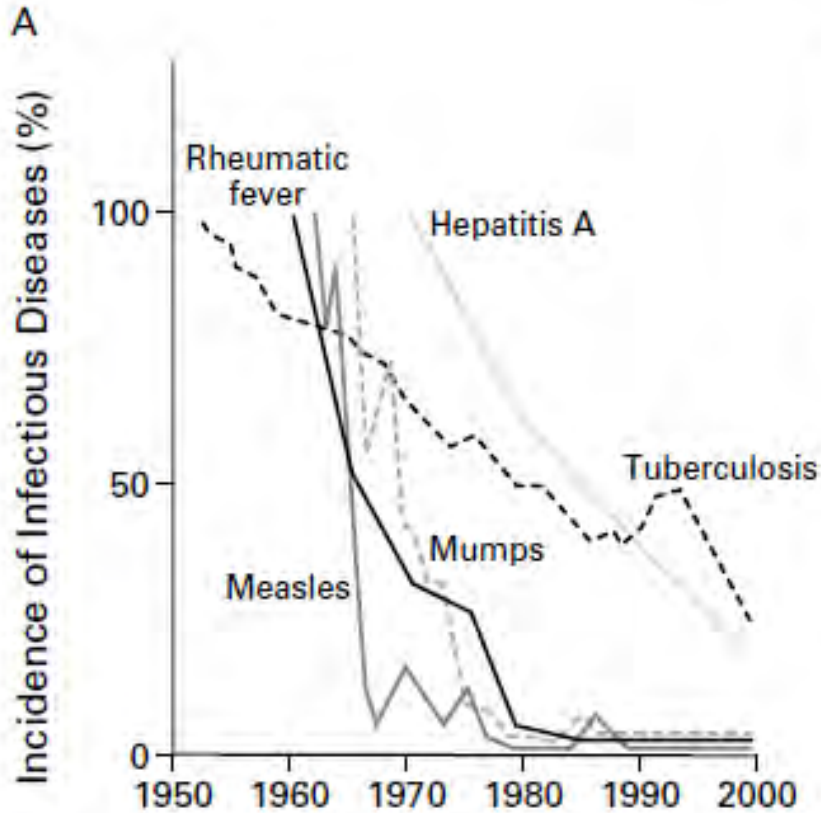


Darlegung potentieller Interessenkonflikte

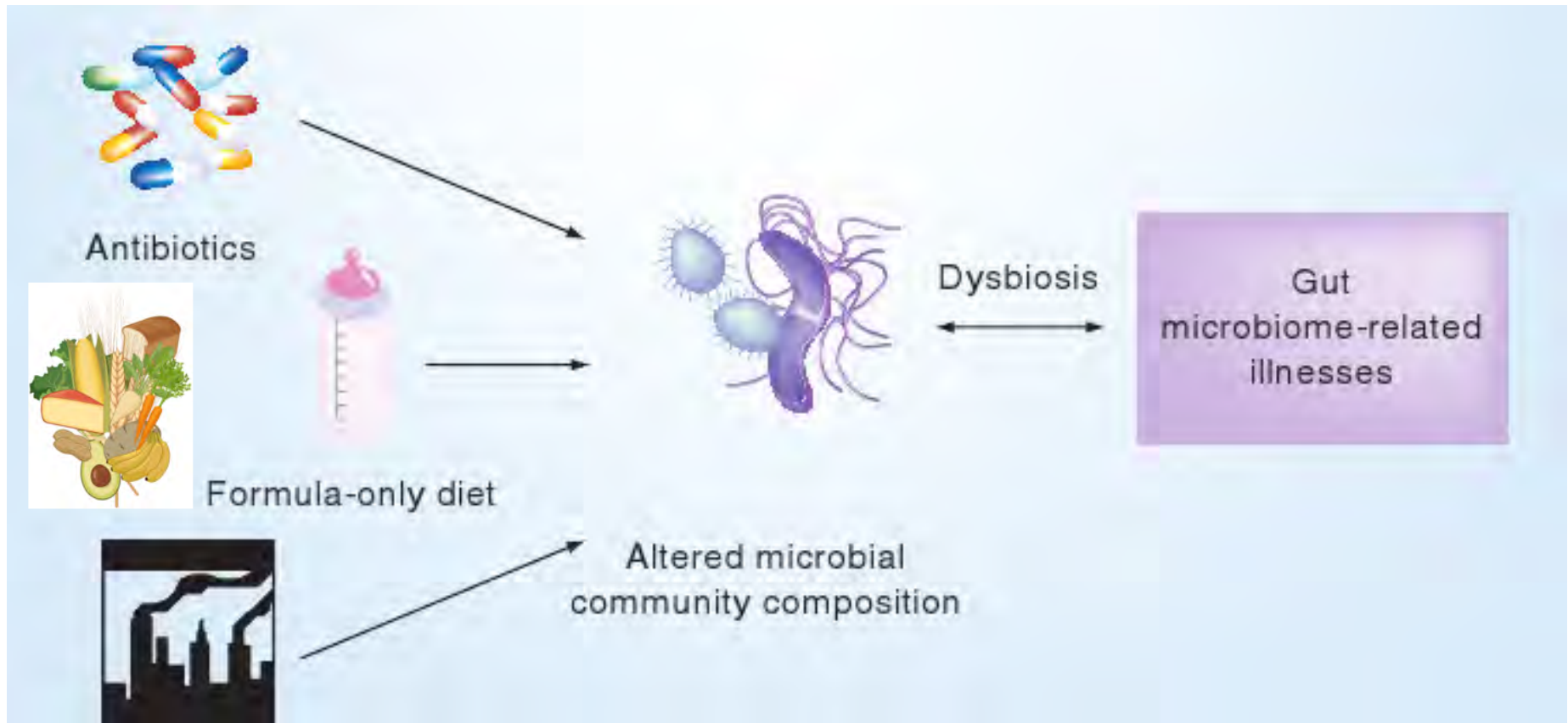
Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit. Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sein könnten. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

GSK, Novartis, BMS, Eligo Biosciences
(Honorare für Beratertätigkeiten); AbbVie
(Forschungsgelder); Roche (Gehalt für vorige
Angestelltentätigkeit); Yale Universität
(Patent/Geld aus Tantiemen)

Hygiene-Hypothese

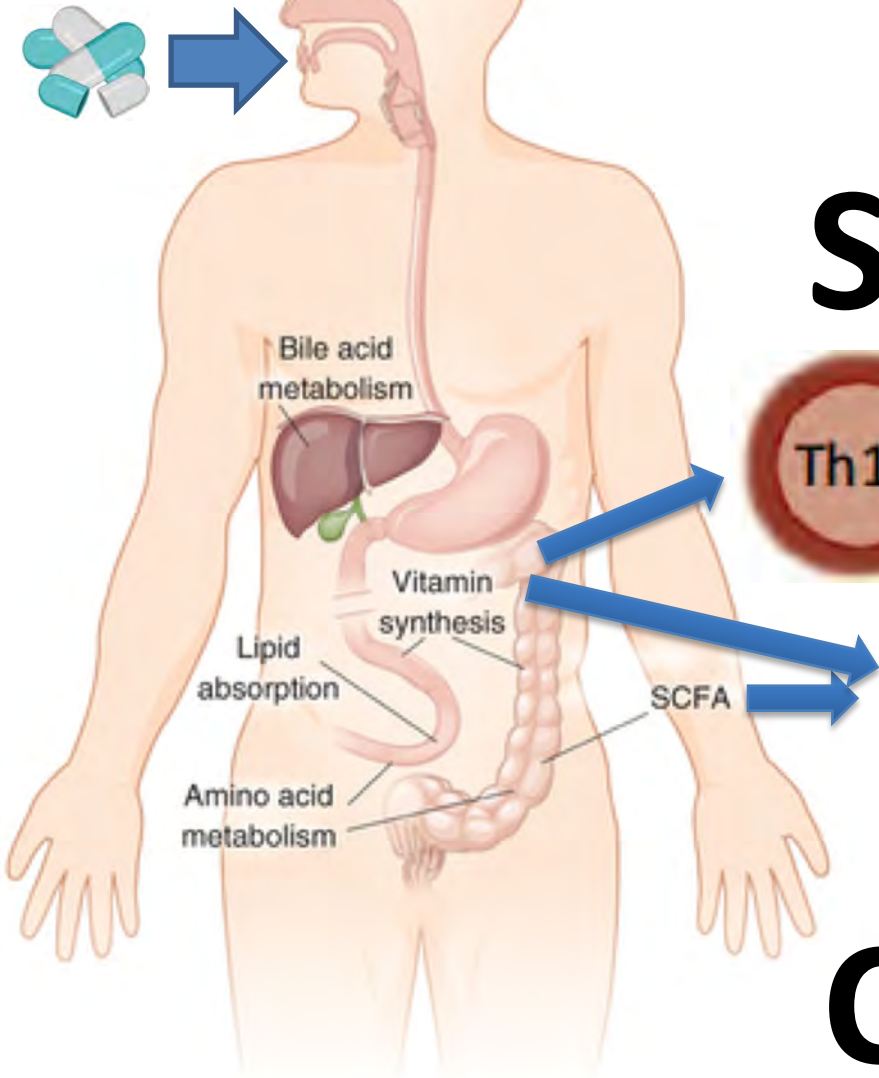


Moderne Einflüsse auf unser Mikrobiom



**Darmwandveränderungen
Innates & Adaptives Immunsystem**

Darmmikrobiom -> Adaptives IS



SLE/RA



Enterococcus gallinarum

Vieira et al, Science 2018

Prevotella copri

Maeda et al, Arthritis Rheum 2016



Bifidobacteria

Konieczna et al, Gut 2012

Veiga et al, PNAS 2010

Clostridia

Atarashi et al, Nature 2013

Smith et al, Science 2013

CED/Allergien

Brestoff & Artis, Nat Immunol 2013

Ruff et al, Trends Mol Med 2015

Ruff et al, Nat Microbiol 2020

**Antibiotika -> Darmmikrobiom ->
Immunsystem**



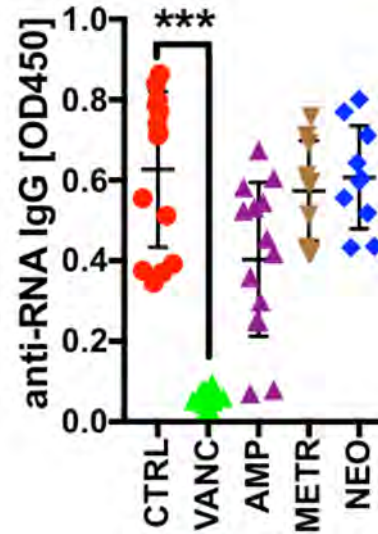
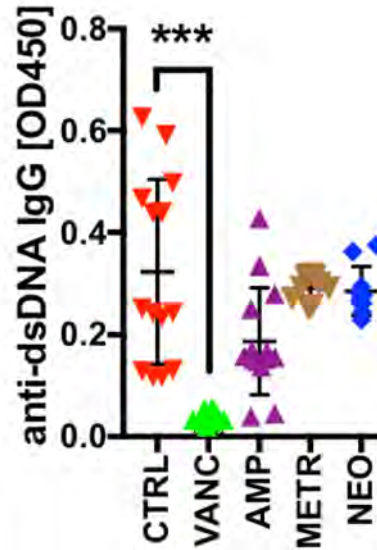
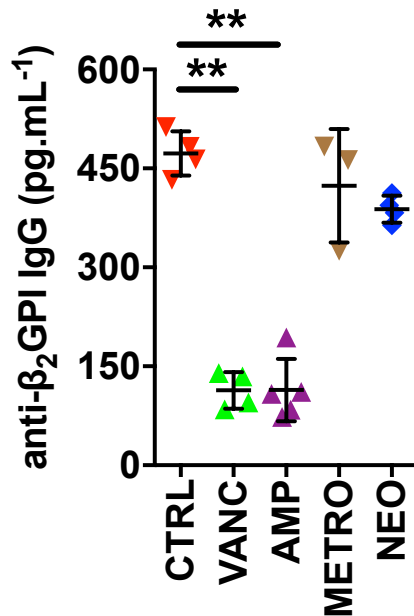
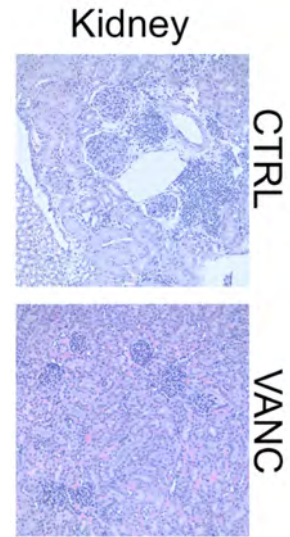
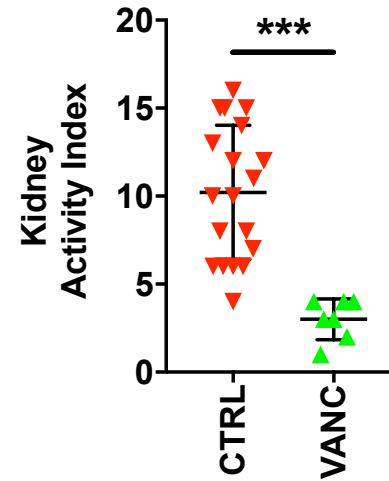
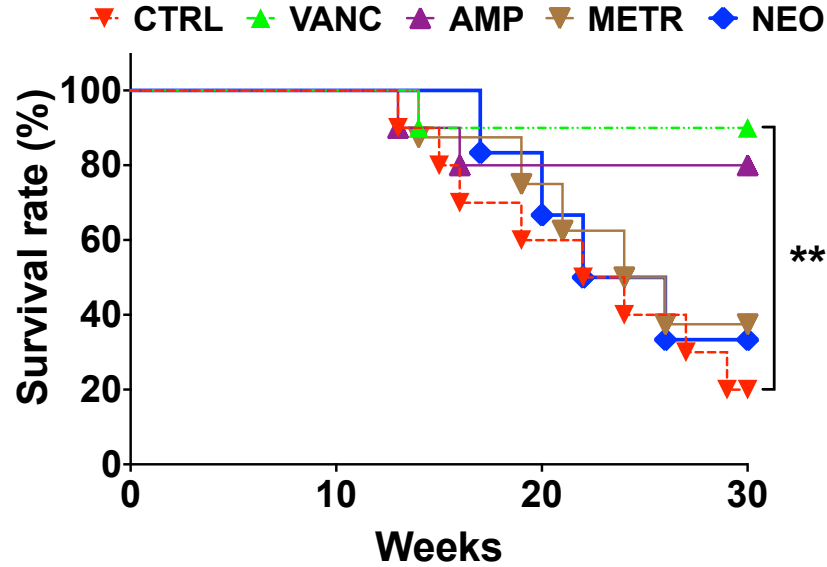
Vancomycin



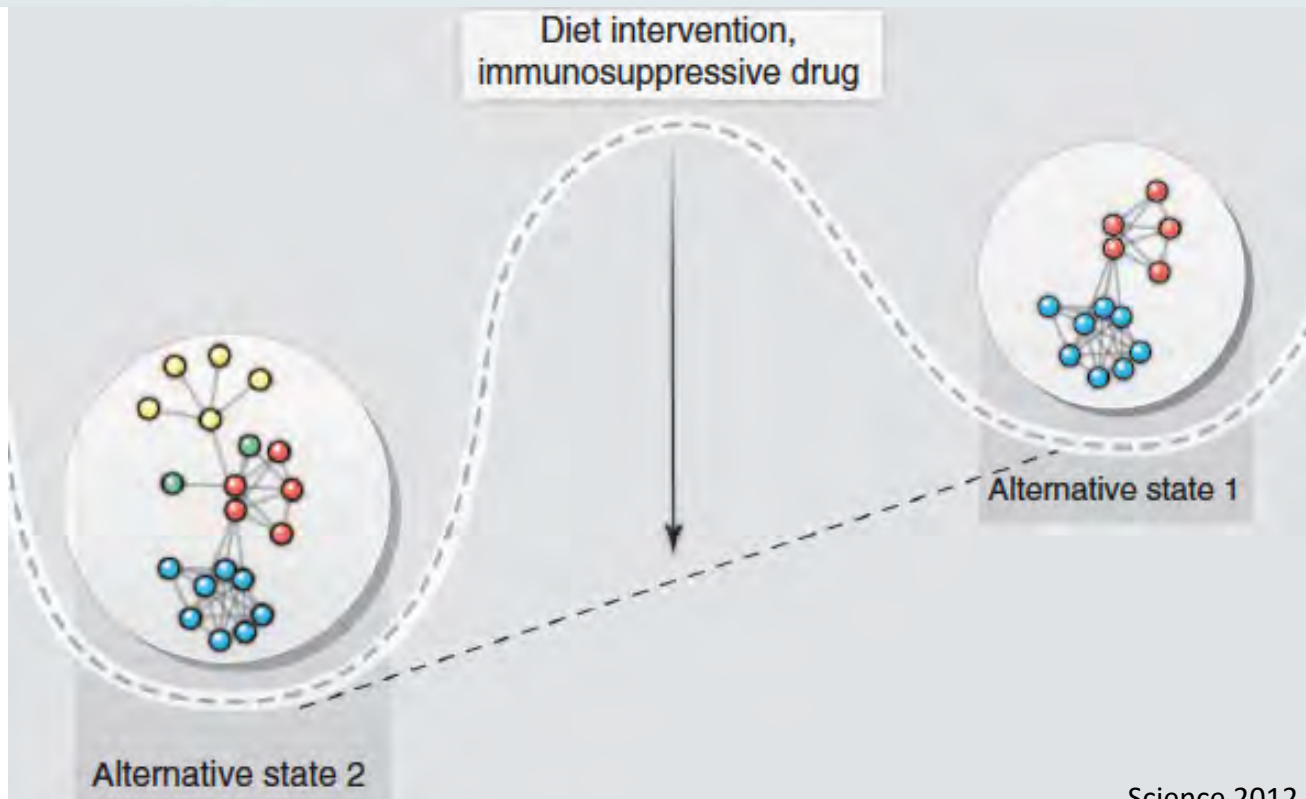
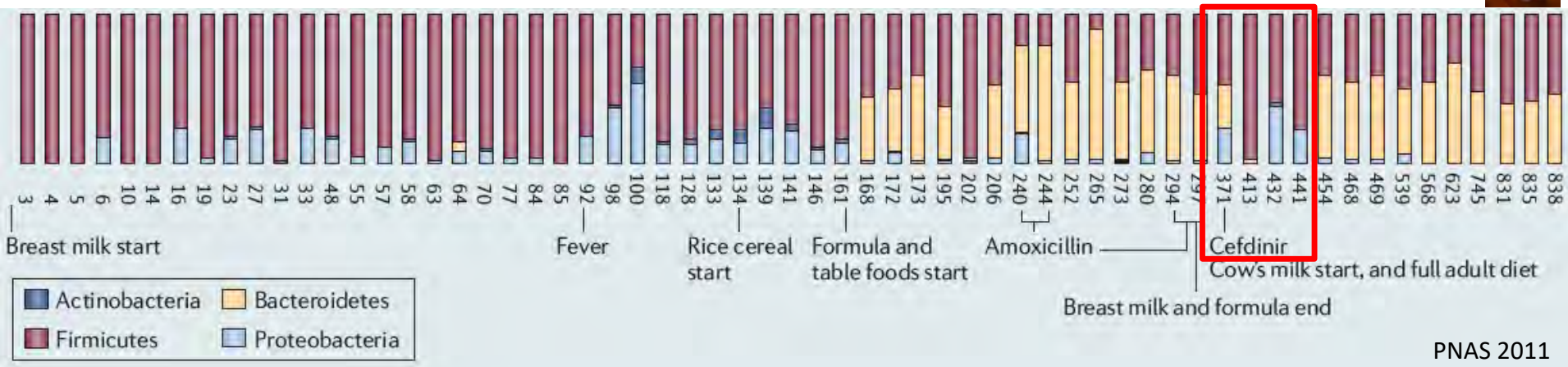
Asthma

Lupus

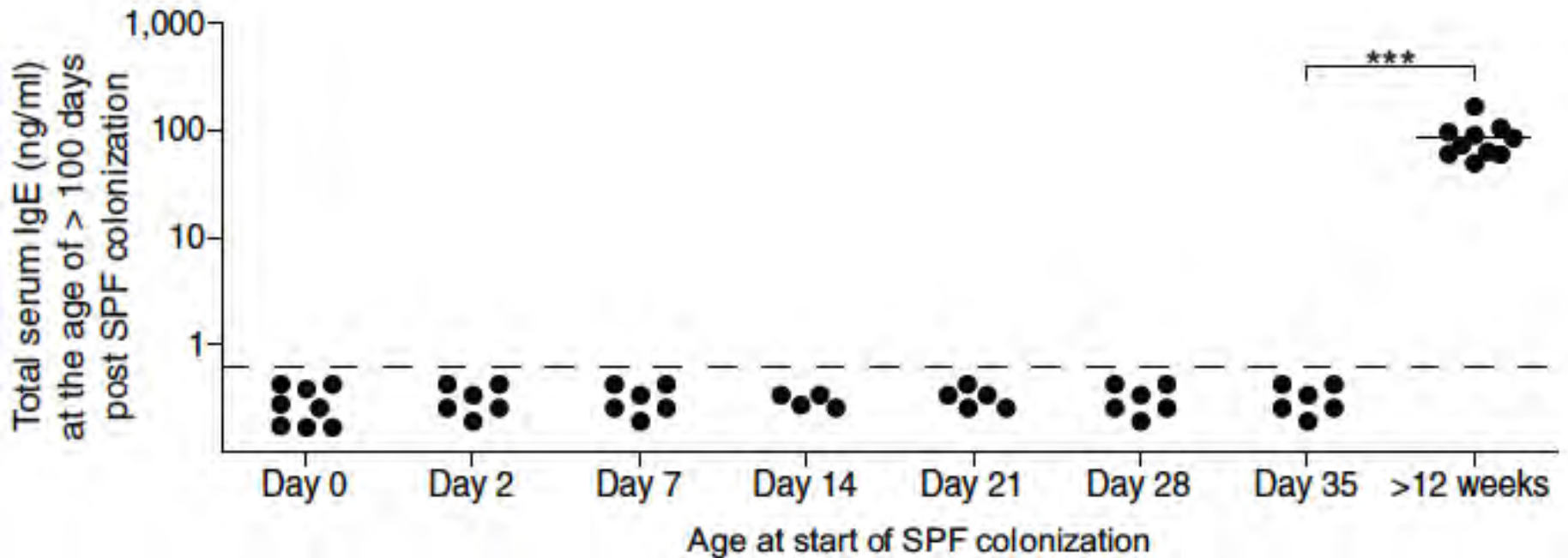
Vancomycin im Lupus Modell



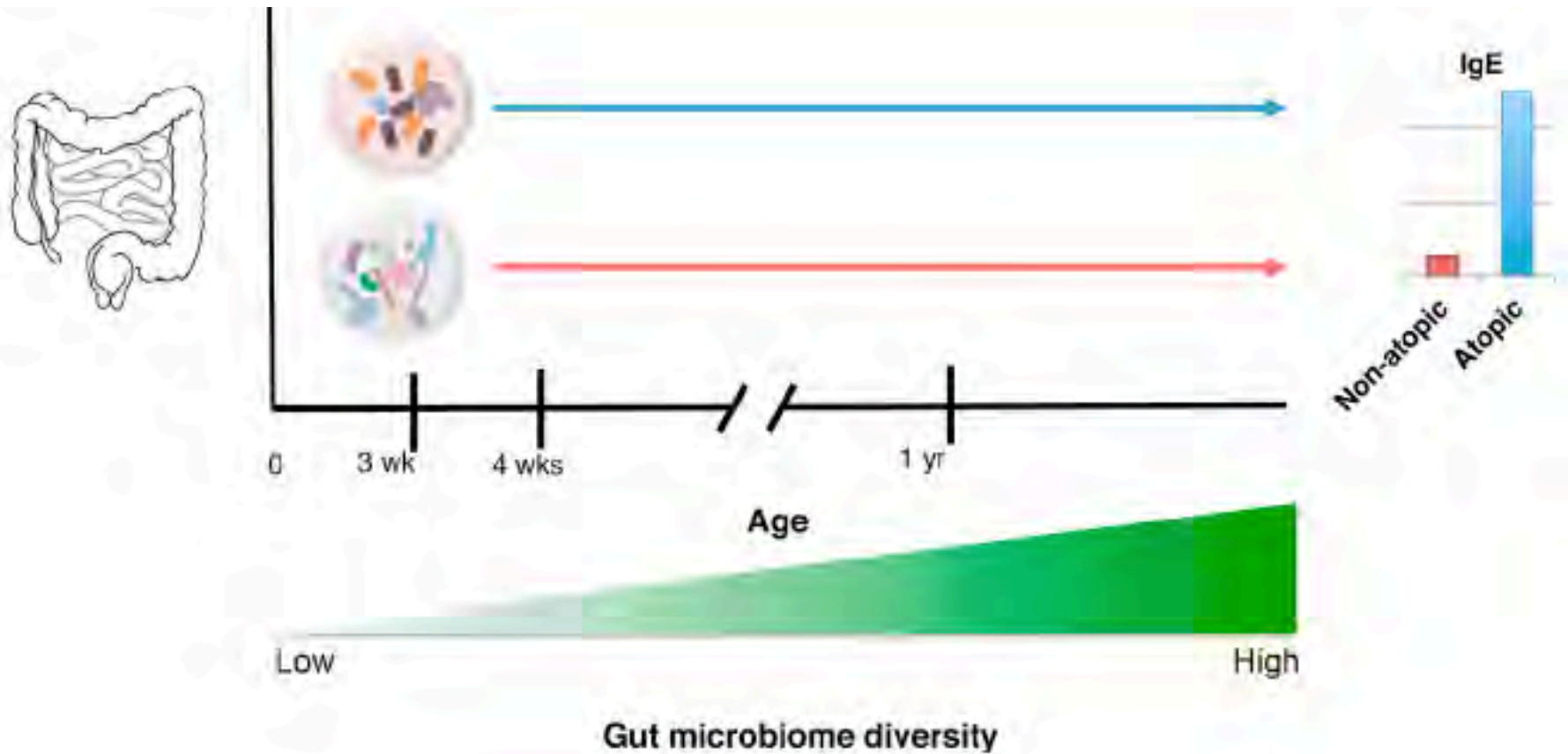
Antibiotika in Neugeborenen



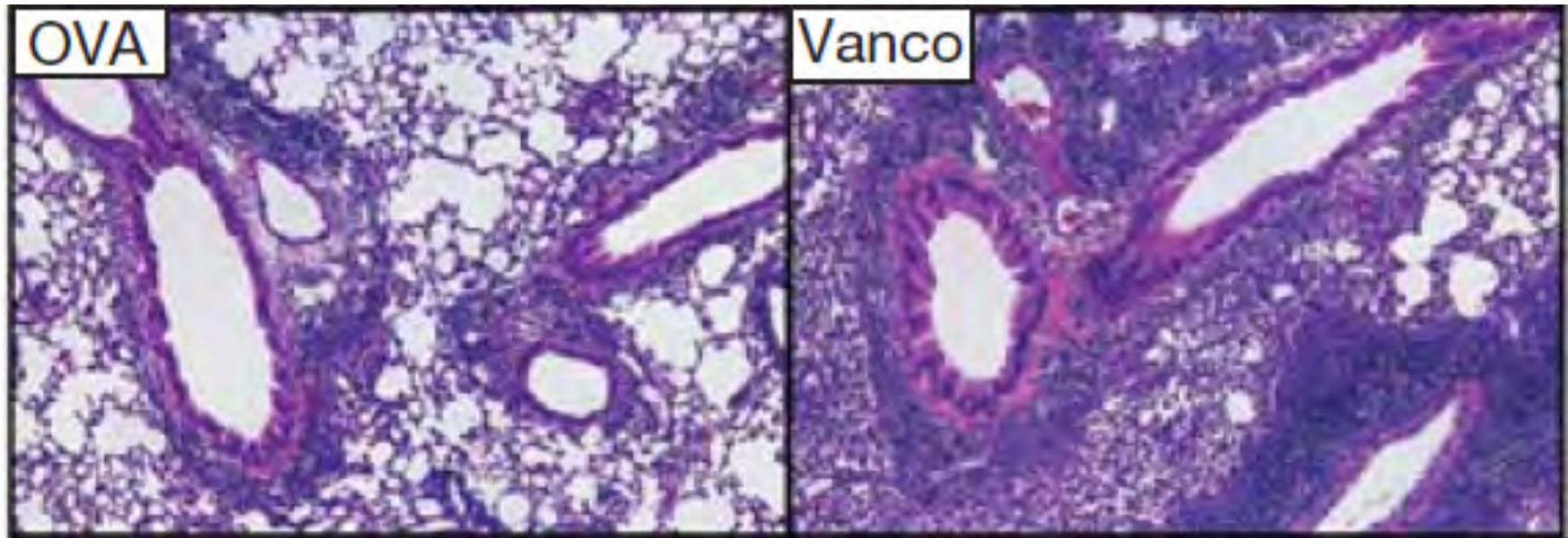
Frühe Darmkolonisierung keimfreier Mäuse verhindert IgE Überproduktion



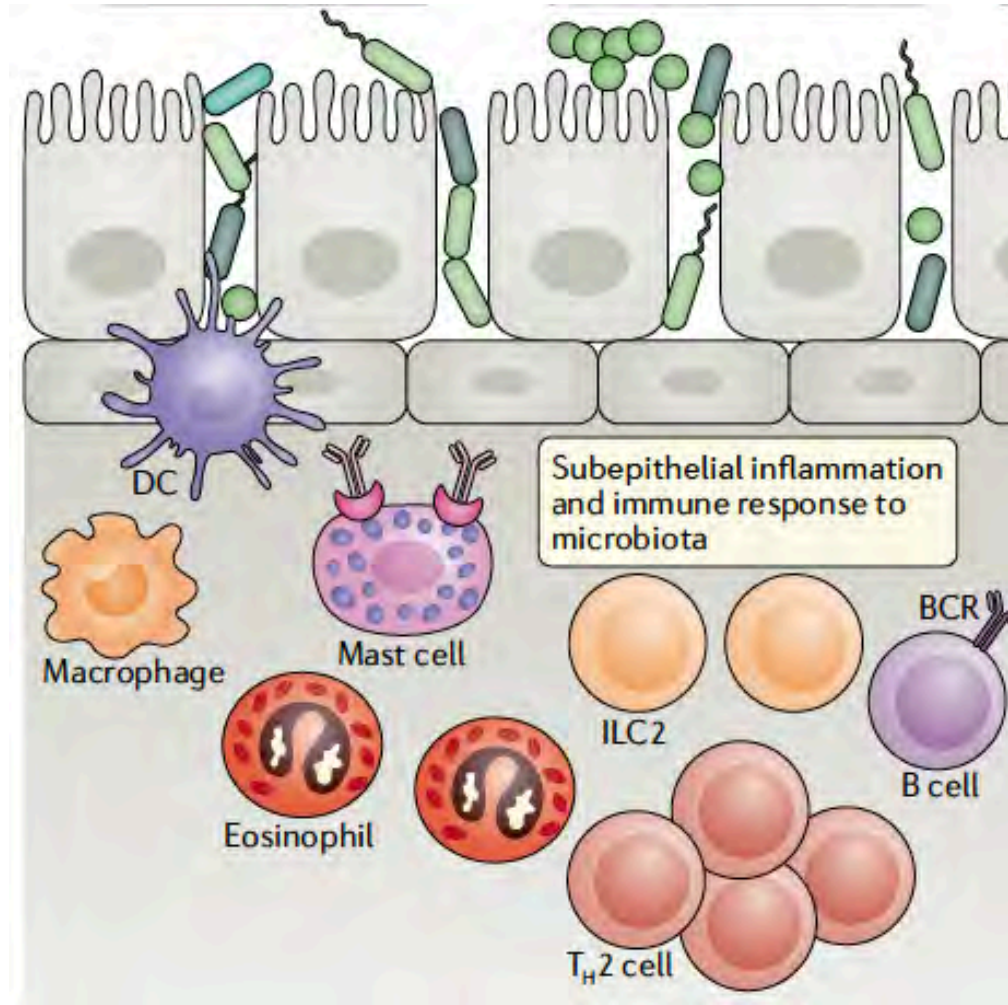
Mikrobiota Spezifitäten & Atopie



Neonatales **Vancomycin** -> Asthma

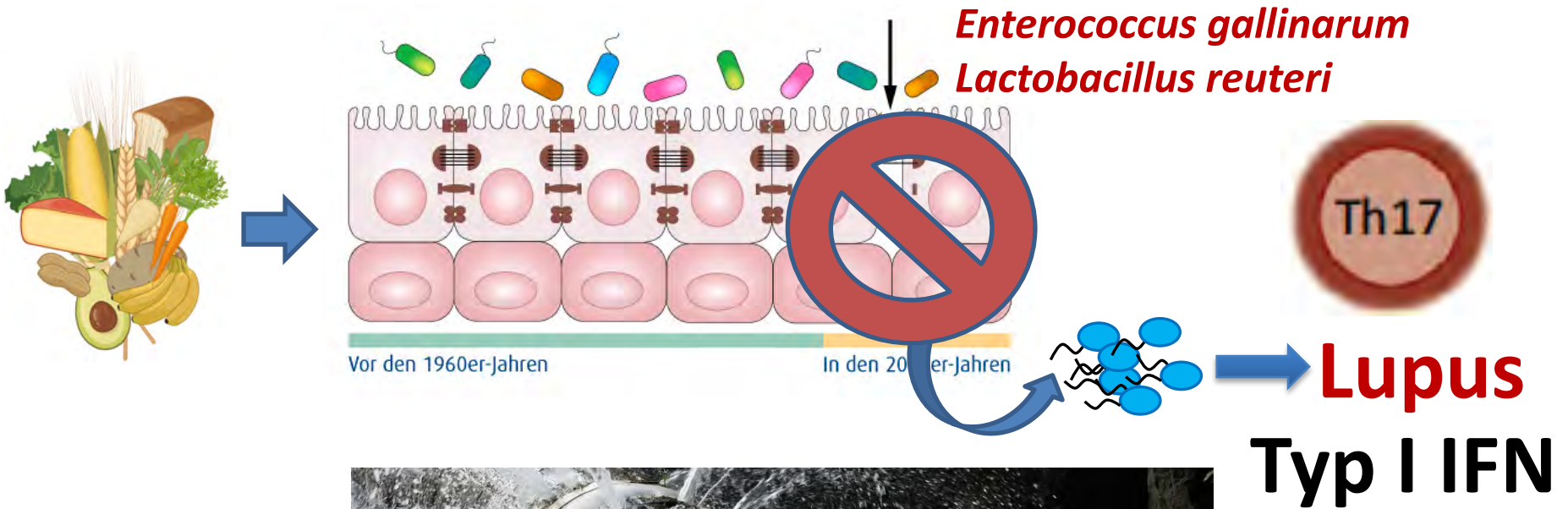


Keimarmut & Darmwanddurchlässigkeit?

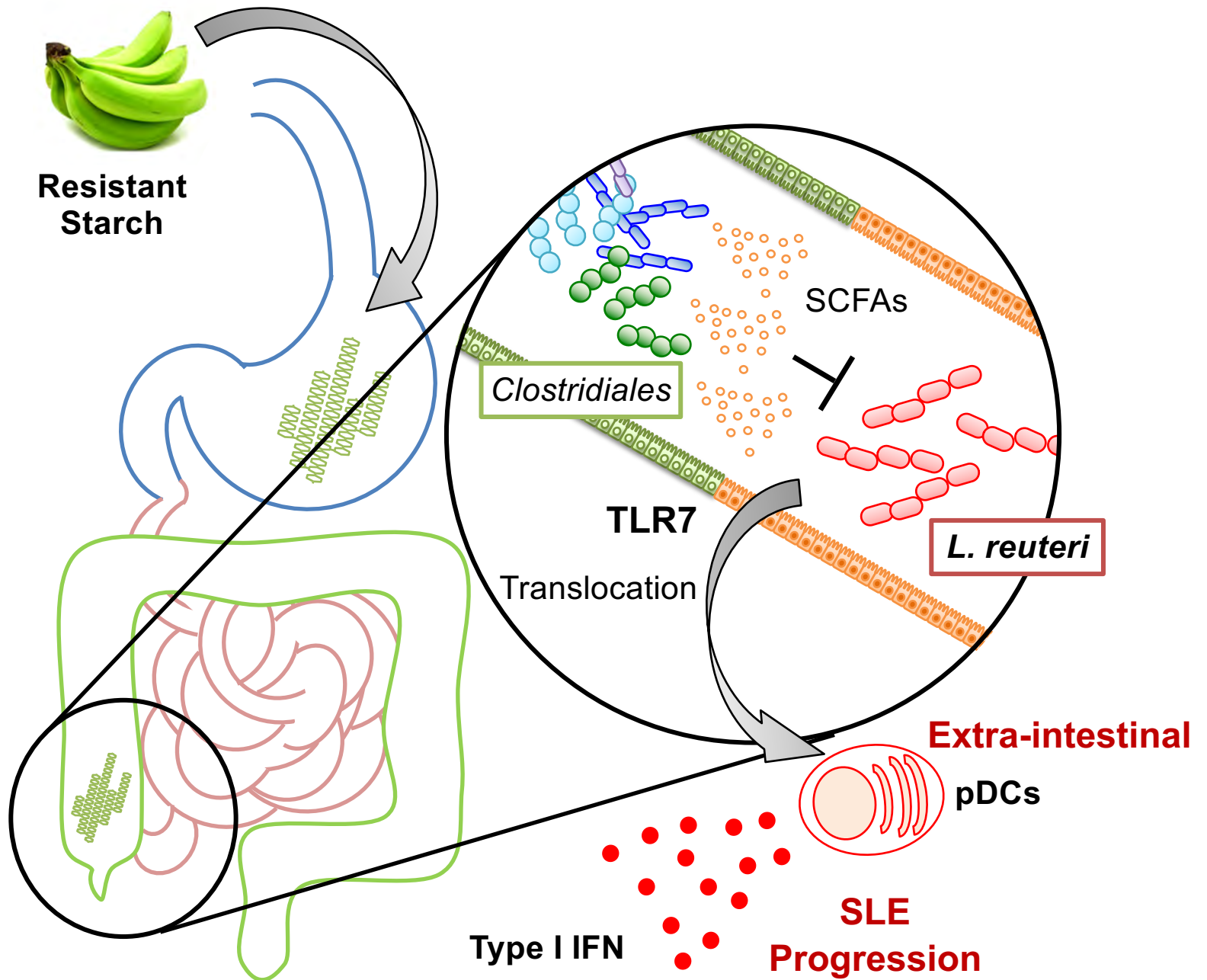




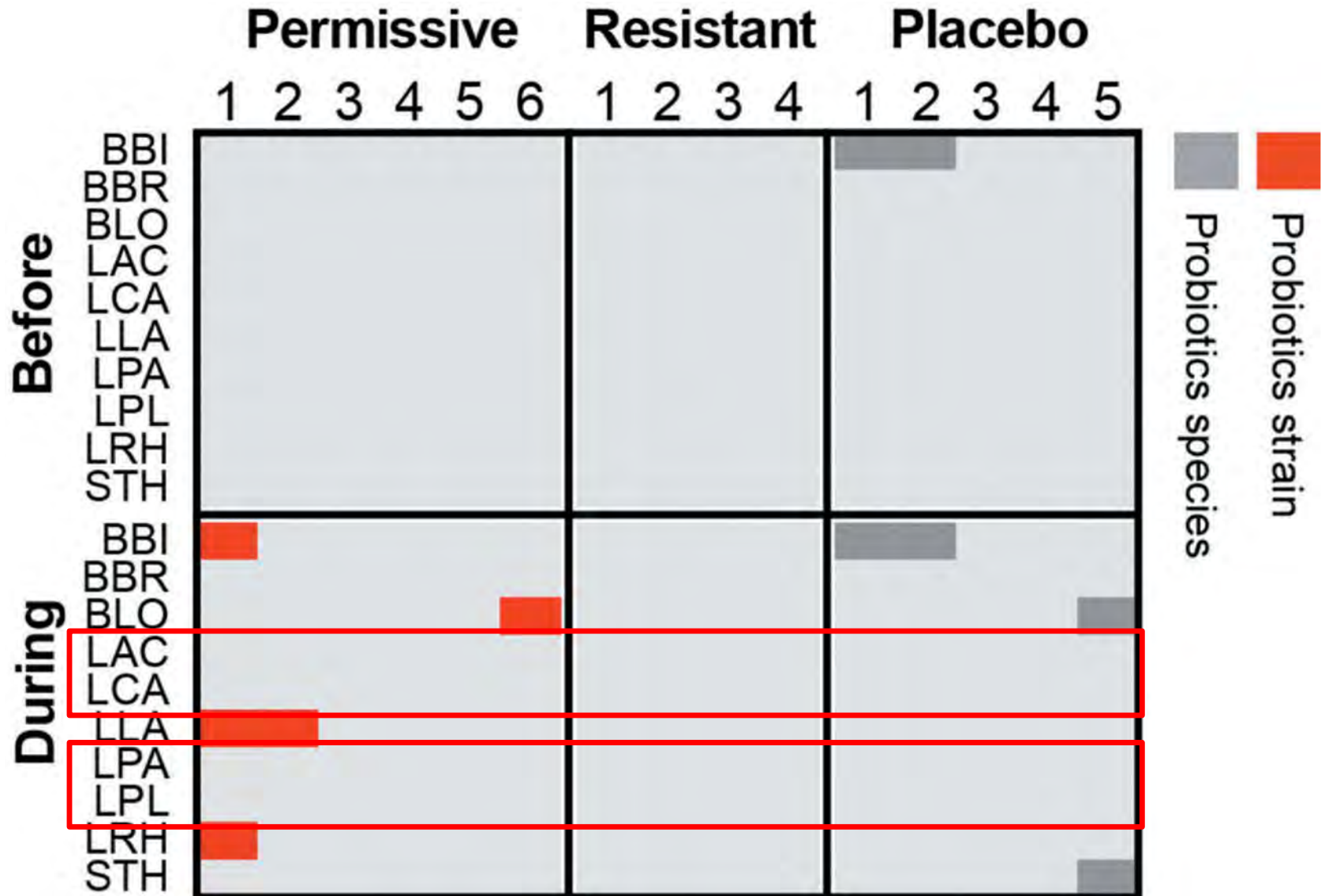
Darmdurchlässigkeit bei Rheuma



Vieira et al, *Science* 2018
Zegarra Ruiz et al, *Cell Host Microbe* 2019
Ruff et al, *Nat Rev Micro* 2020

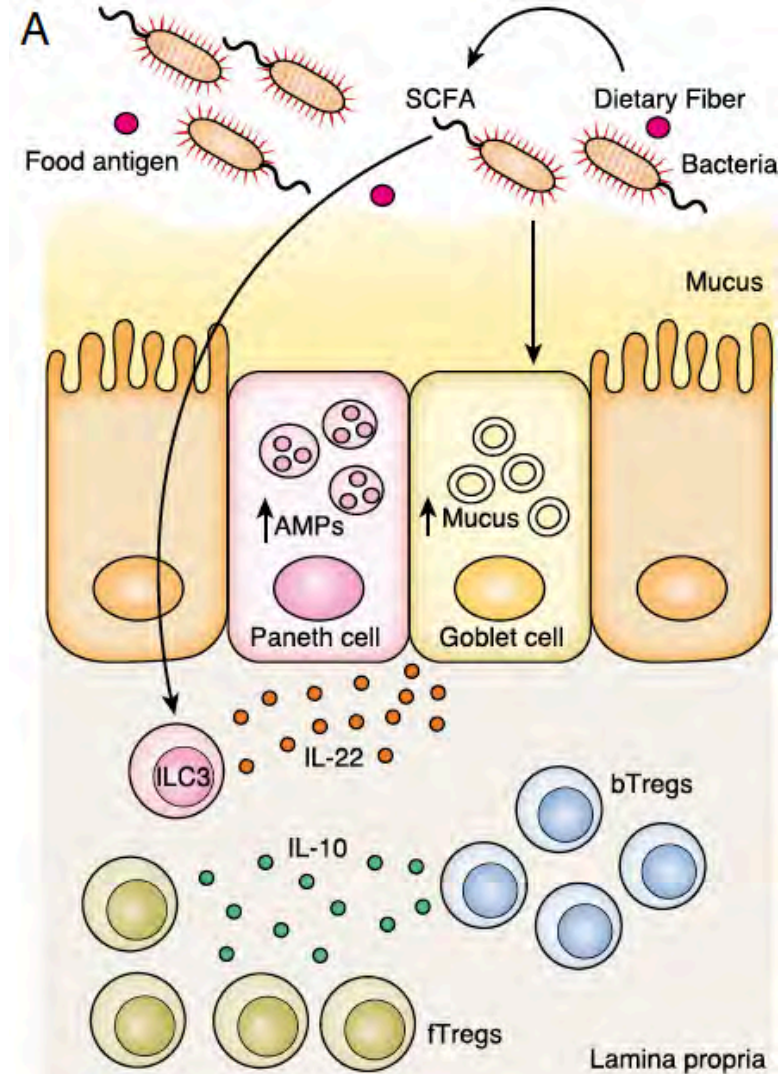
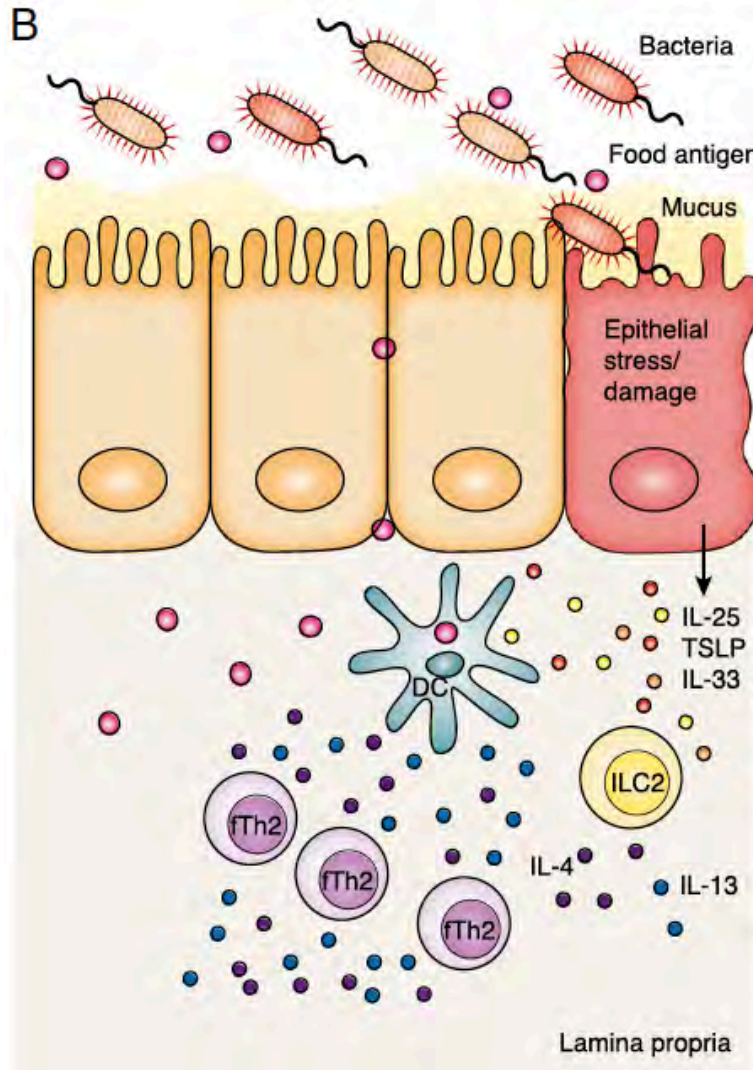


Lactobacilli in Probiotika

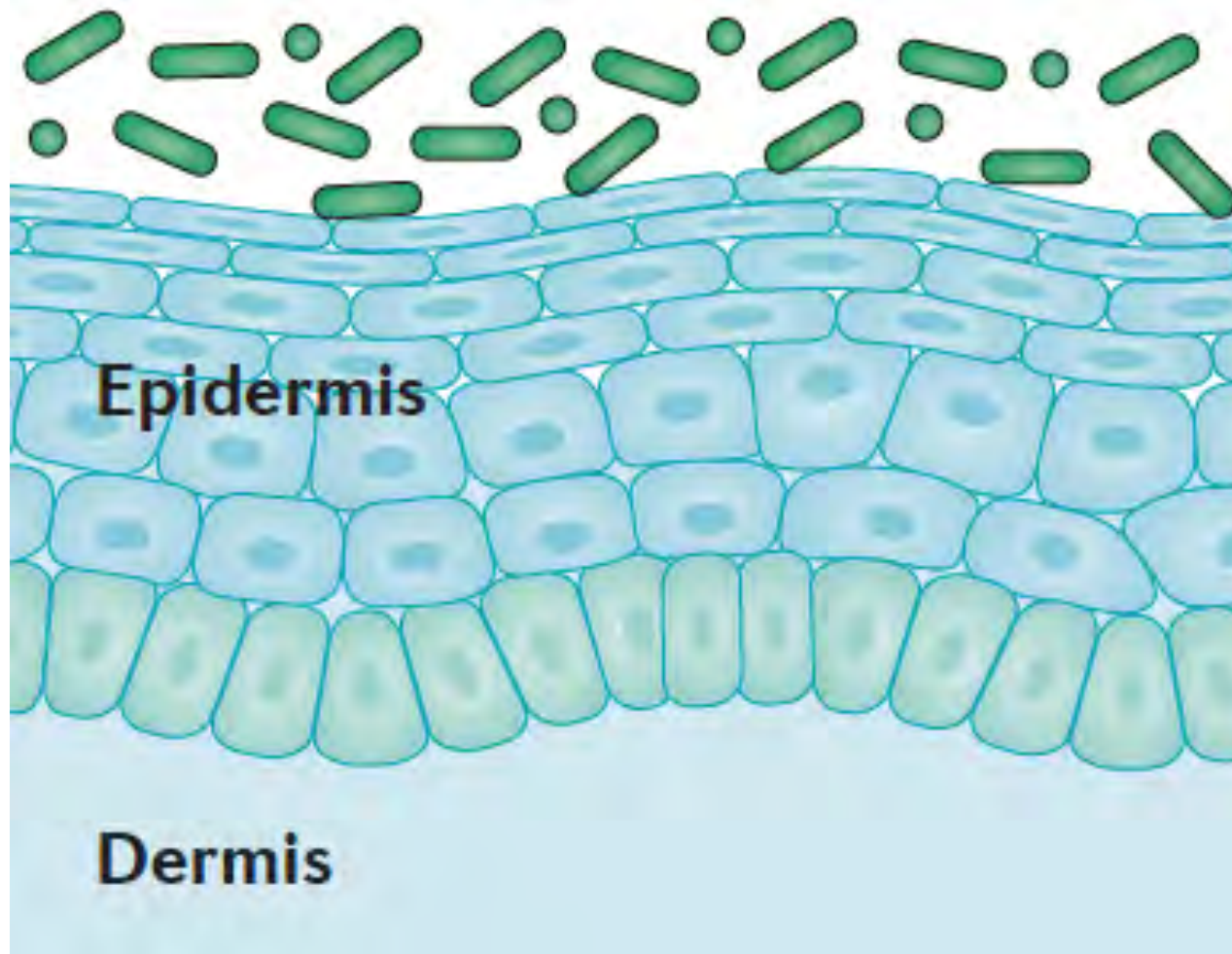




Faserreiche Ernährung & Allergien

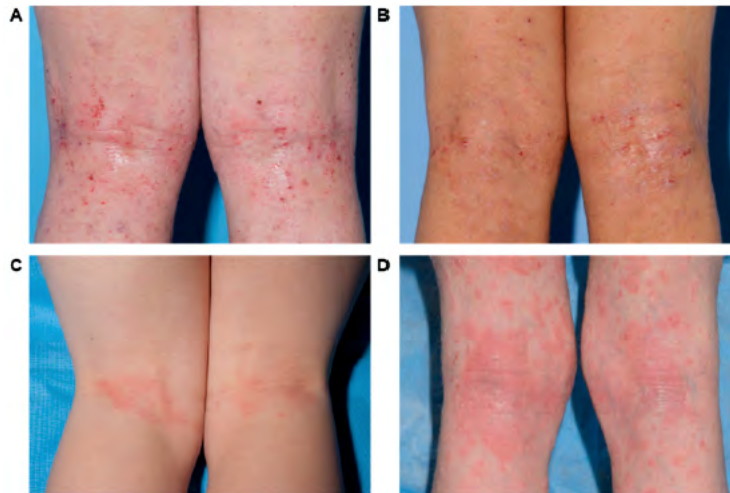


Das Hautmikrobiom

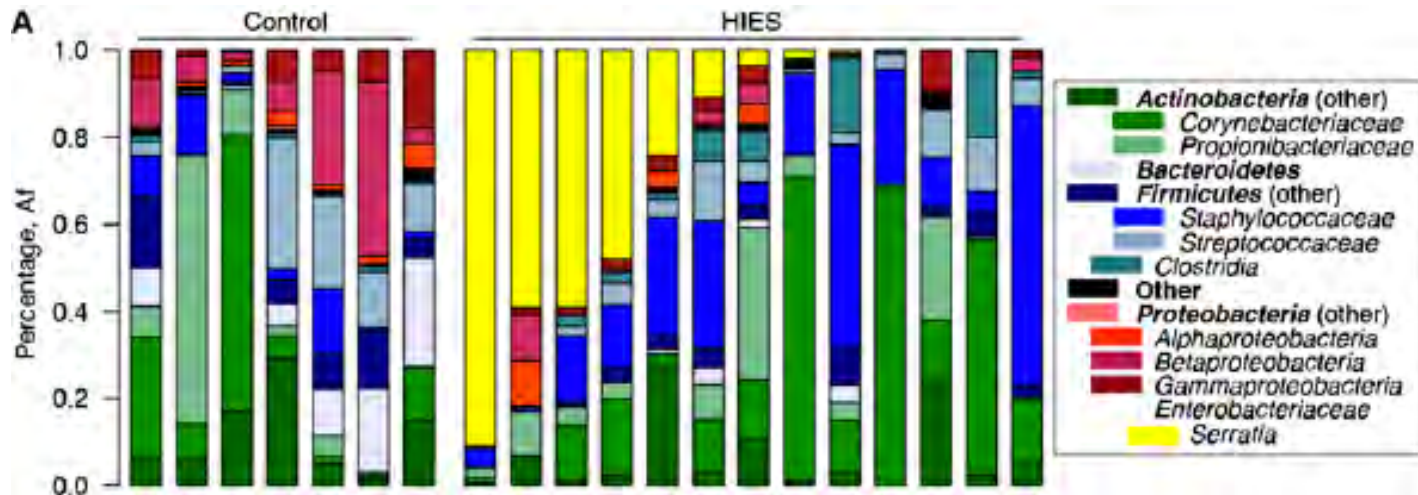


The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies

Julia Oh,¹ Alexandra F. Freeman,² NISC Comparative Sequencing Program,³ Morgan Park,³ Robert Sokolic,¹ Fabio Candotti,¹ Steven M. Holland,² Julia A. Segre,^{1,5,6} and Heidi H. Kong^{4,5,6}



(A) Atopic dermatitis
(B) Hyper IgE syndrome
(C) Wiskott-Aldrich
(D) DOCK8 deficiency



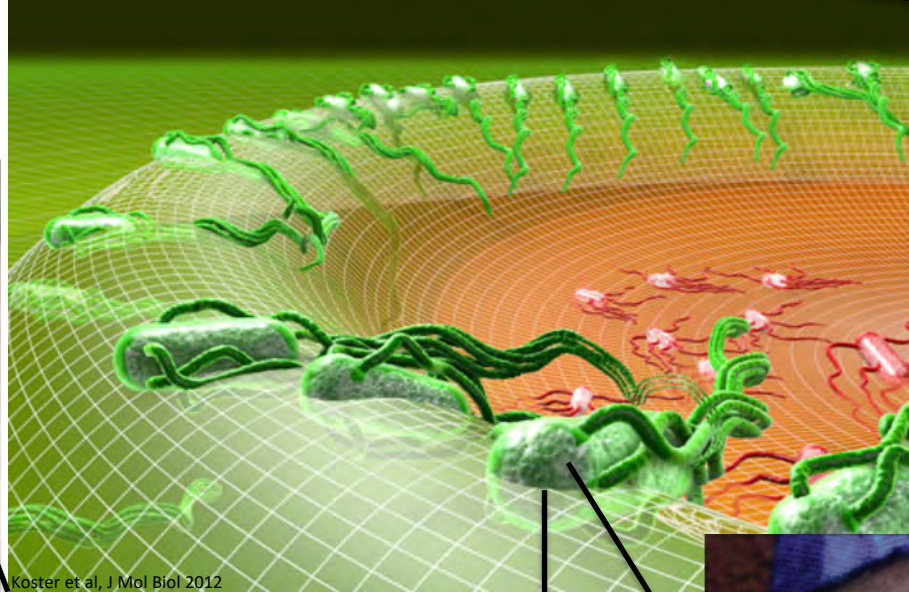


Courtesy of
R.A. Vleugels

Ro60 Ortholog+ Bakterien in SCLÉ Patienten



Courtesy of R.A. Vleugels



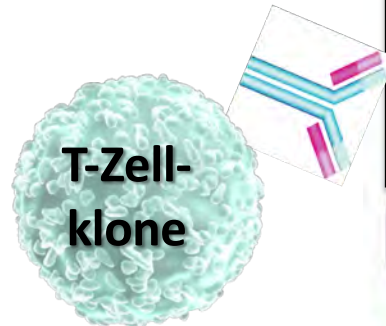
Koster et al, J Mol Biol 2012

NLE?



Lupus Image Bank Greiling et al, Sci Transl Med 2018

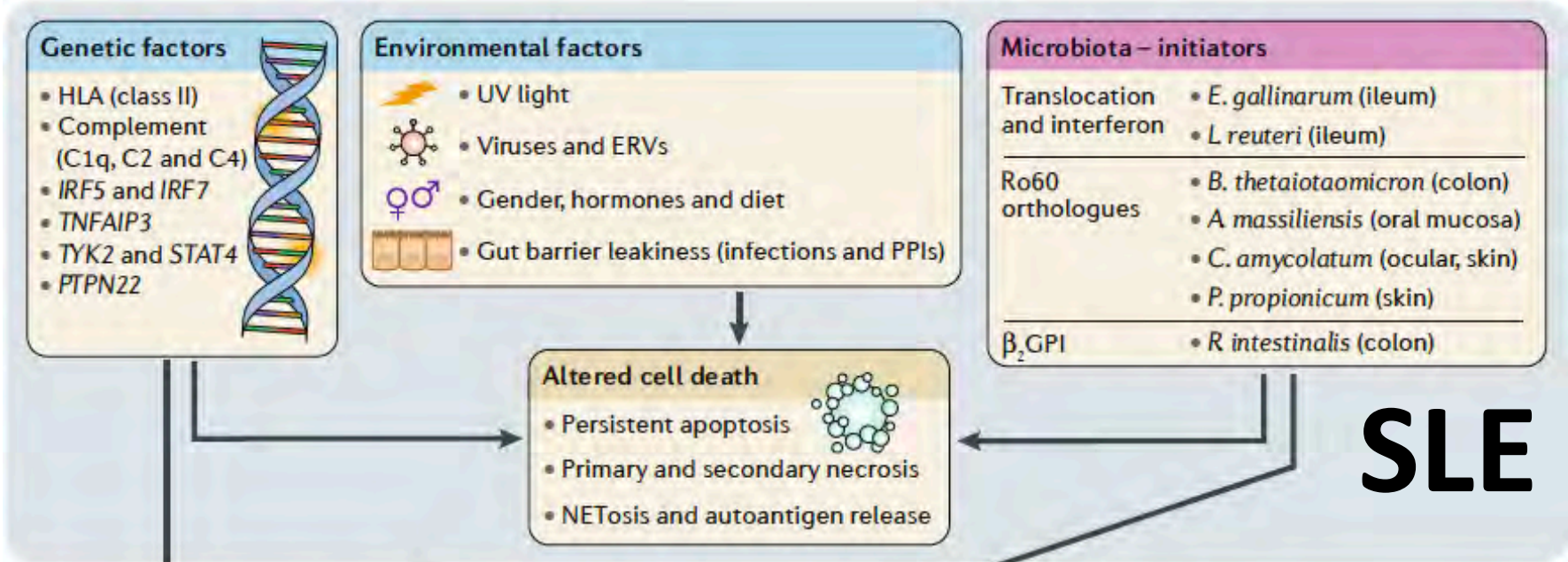
Anti-Ro60 Autoimmunität



T-Zell-
klone



Ro60

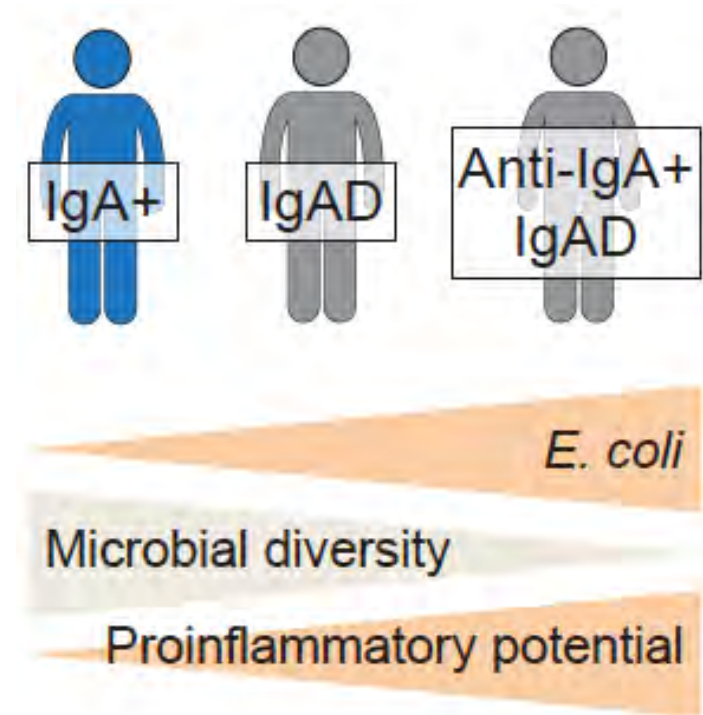
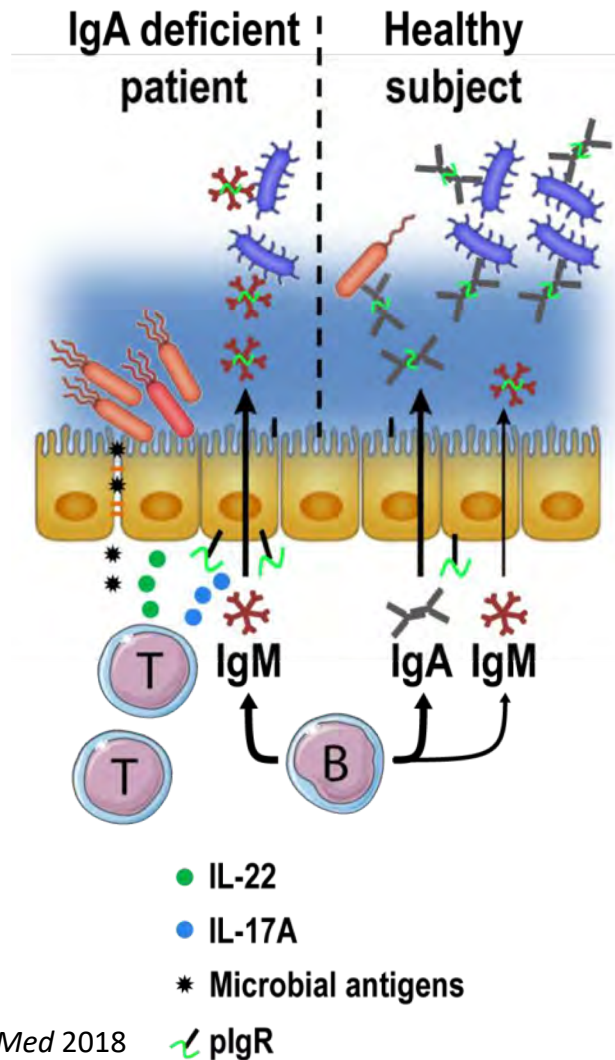


Immundefizienz & Autoimmunität

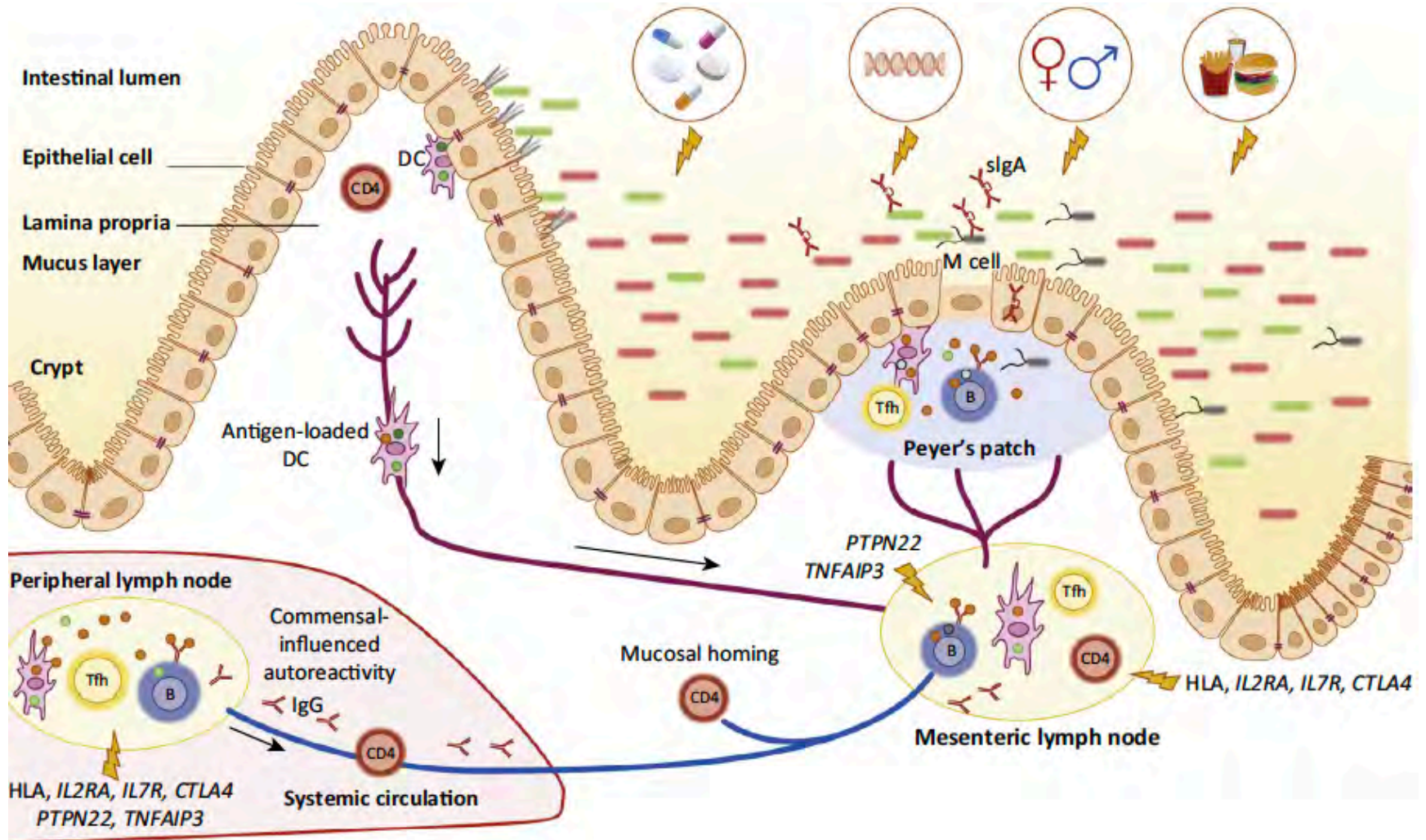
(IgAD & SLE = 1:77)

Year	Reference	Country	Age (years)	Sample size	IgAD (prevalence)	Criteria (g/L)
1969	53	USA	NM	87	4 (1:22)	Undetectable
1972	54	Mexico	NM	106	1 (1:106)	Traces
1976	55	USA	NM	114	3 (1:38)	<0.10
1983	56	UK	NM	138	4 (1:35)	<0.05
1985	57	Turkey	9-66	96	3 (1:32)	<0.05
1988	58	France	NM	72	3 (1:24)	<0.10
1990	59	Spain	NM	130	1 (1:130)	<0.05
1991	60	USA	NM	75	3 (1:25)	NM
1997	61	UK	NM	96	5 (1:19)	<0.5
2007	62	USA	Children	77	4 (1:19)	<0.01
			Adults	152	8 (1:19)	Absent
2010	63	Brazil	Adults	189	11 (1:17)	<0.05
Total				1,332	50 (1:27)	
Present study						
		Sweden	Adults	706	11 (1:64)	<0.07
		UK	Adults	844	5 (1:111)	<0.07
		USA	Adults	874	20 (1:41)	<0.07
		China	Adults	964	8 (1:121)	<0.07
Total				3,388	44 (1:77)	

IgA Defizienz -> Mikrobiota



Genetik/Umwelt -> Mikrobiota -> Immunerkrankungen



“Take Home Points”

UMWELT:

1. Umweltfaktoren → Mikrobiom
2. Antibiotika, Ernährung, UV Licht
3. Diversität des Darmmikrobioms
4. Keimfreiheit bei Geburt → IgE

DARMWAND:

1. Die Darmwand ist durchlässig in Immunerkrankungen
2. Darmbakterien können auswandern und Autoimmunantworten induzieren

ERNÄHRUNG:

1. Faserreiche Ernährung kann die Darmwand stärken
2. Probiotika sollten besser vermieden werden

Fragen?

Martin.Kriegel@ukmuenster.de

