Mikrobiom und seine Bedeutung für die Niere

Britta Siegmund
Charité, Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik m.S.
Gastroenterologie/ Rheumatologie/ Infektiologie
Berlin

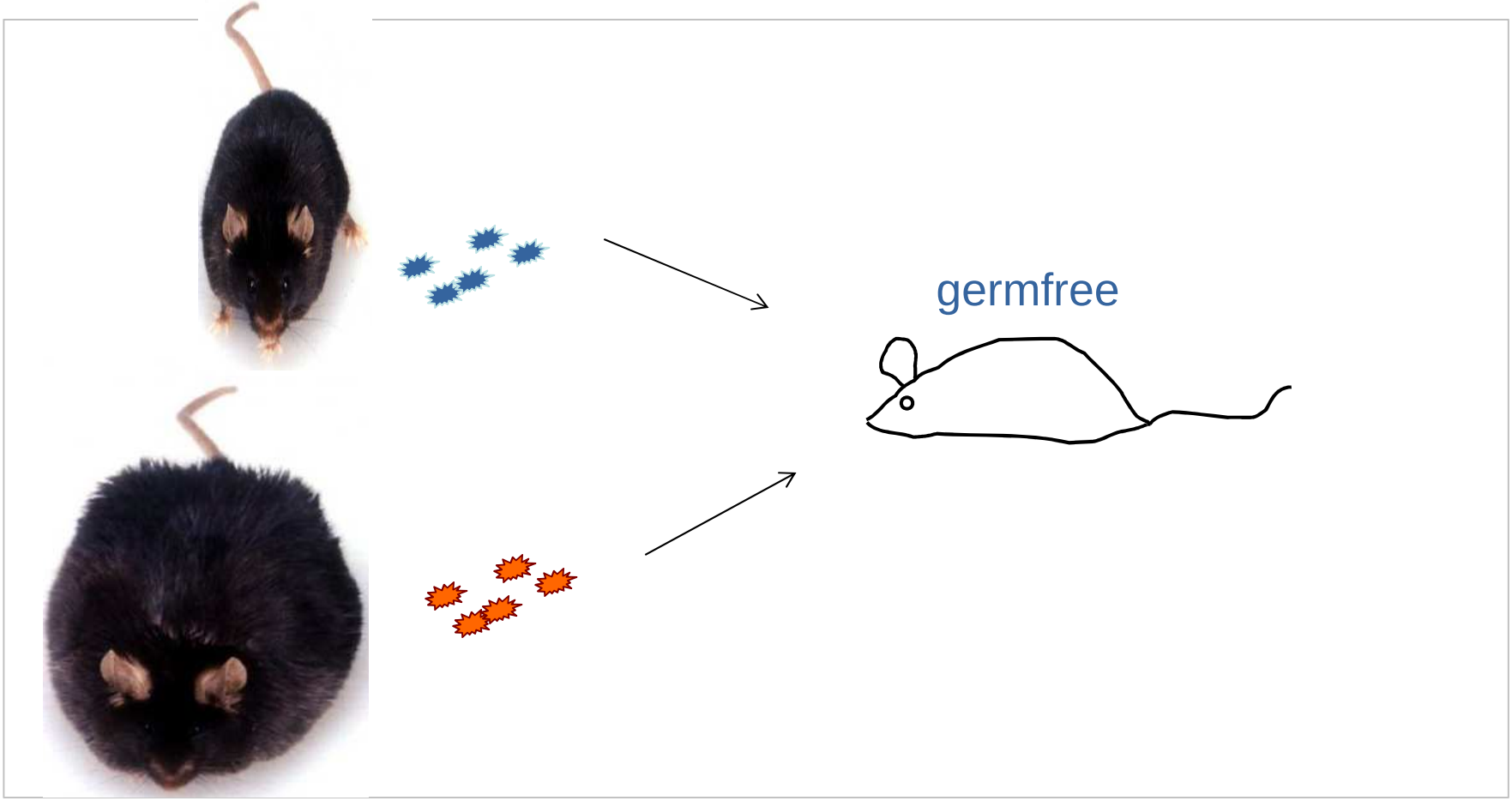
Mikrobiota

Darm Metagenom
Genetische Material das aus Stuhlproben isoliert werden kann (16S rDNA, Sanger, Pyrosequencing;...).

Das humane „Darm-Metagenom“ umfasst mindestens 100x mehr Gene als das Genom des Menschen.

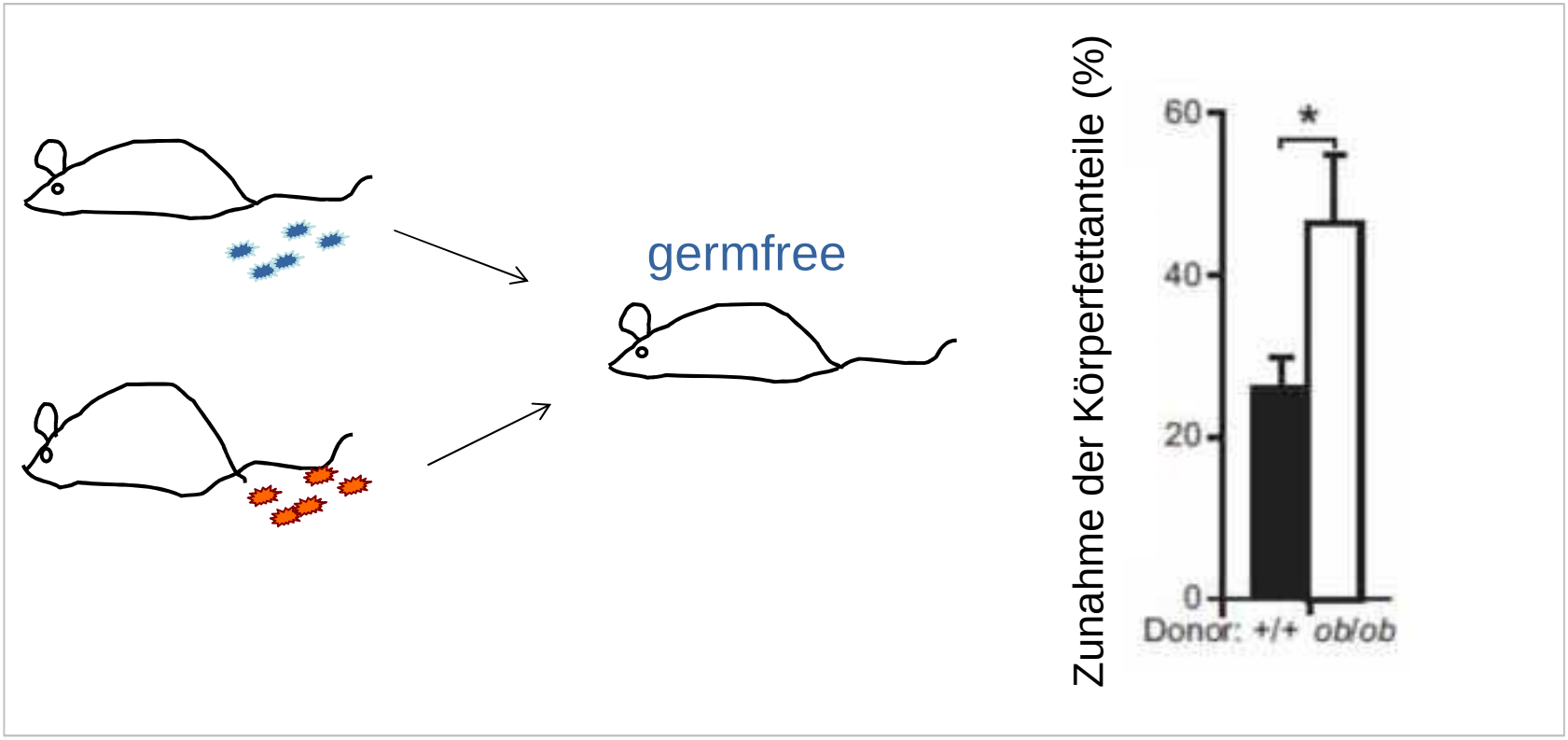
Gill SR et al. *Science* (2006) 312:1355-9

Darm Mikrobiota – von Bedeutung?



Turnbaugh PJ *Nature* (2006) 444:1027-31

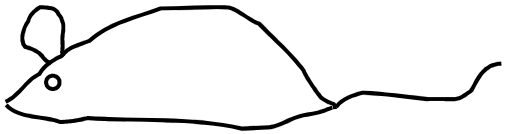
Darm Mikrobiota – von Bedeutung?



Turnbaugh PJ *Nature* (2006) 444:1027-31

Darm Mikrobiota – von Bedeutung?

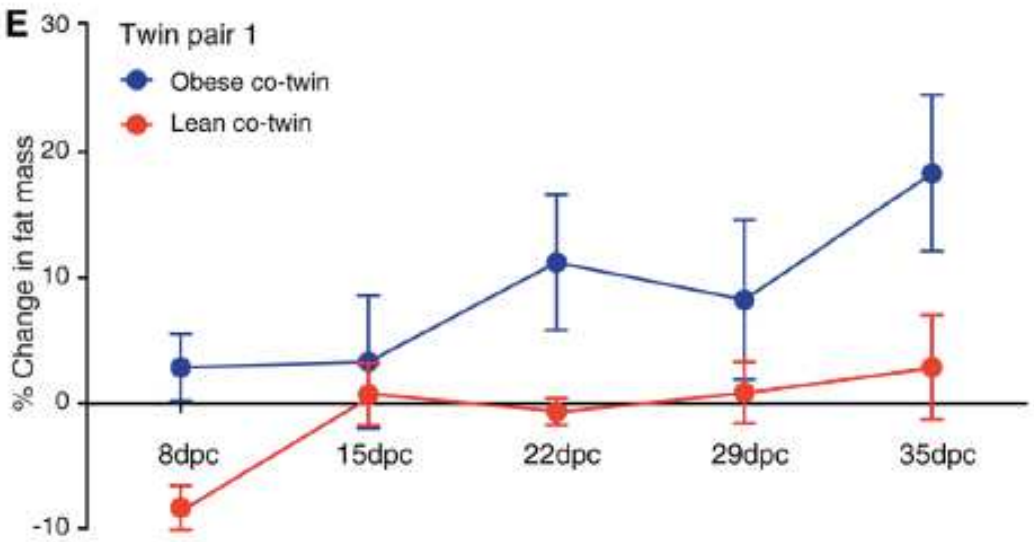
germfree



Ridaura VK et al. *Science* (2013) 341:6150

Darm Mikrobiota – von Bedeutung?

germfree

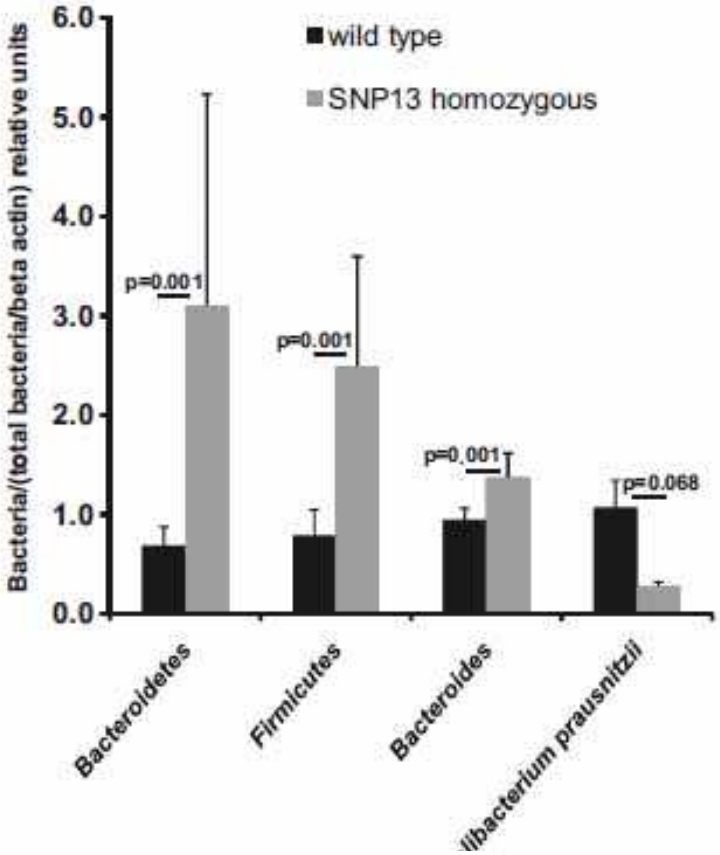


Ridaura VK et al. *Science* (2013) 341:6150

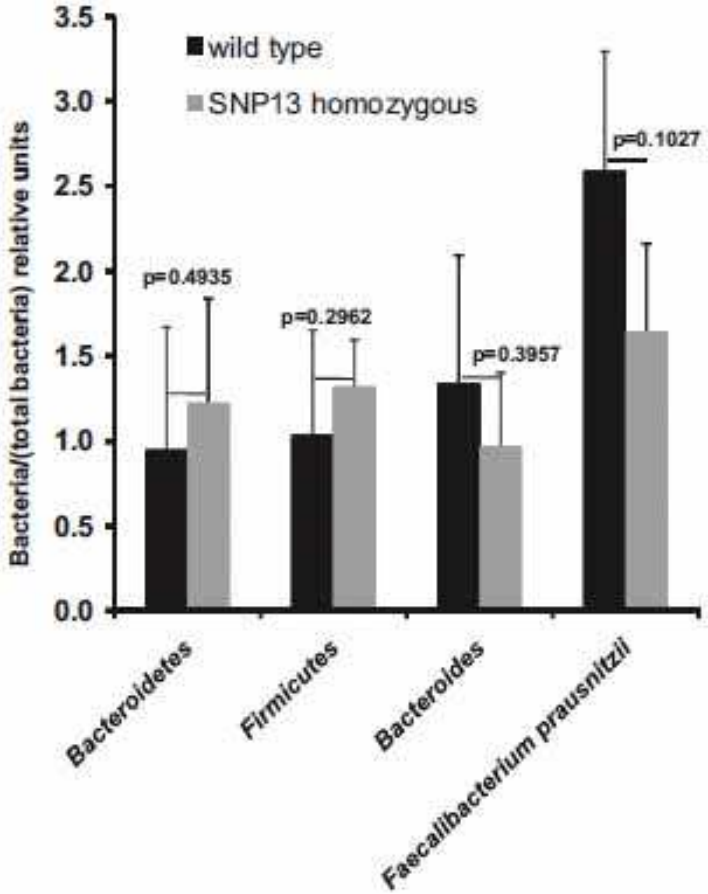
Genotyp - Mikrobiota?

Mikrobiota Zusammensetzung: Erwachsenen

Ileumbiopsien



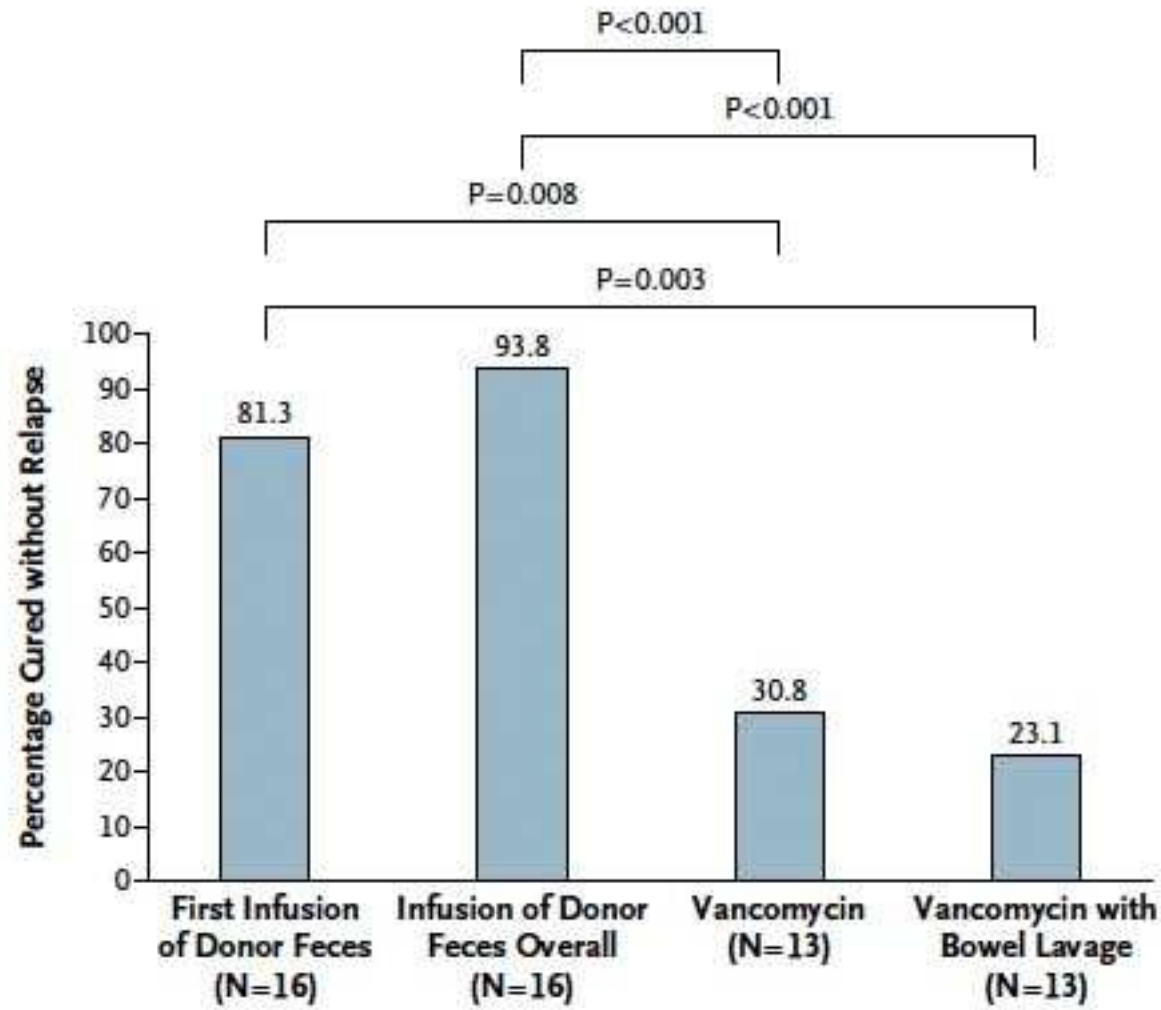
Stuhlproben



Rehmann A et al. *Gut* (2011) 60:1354-62

Therapeutische Optionen?

Therapierefraktäre *Clostridium difficile* Colitis

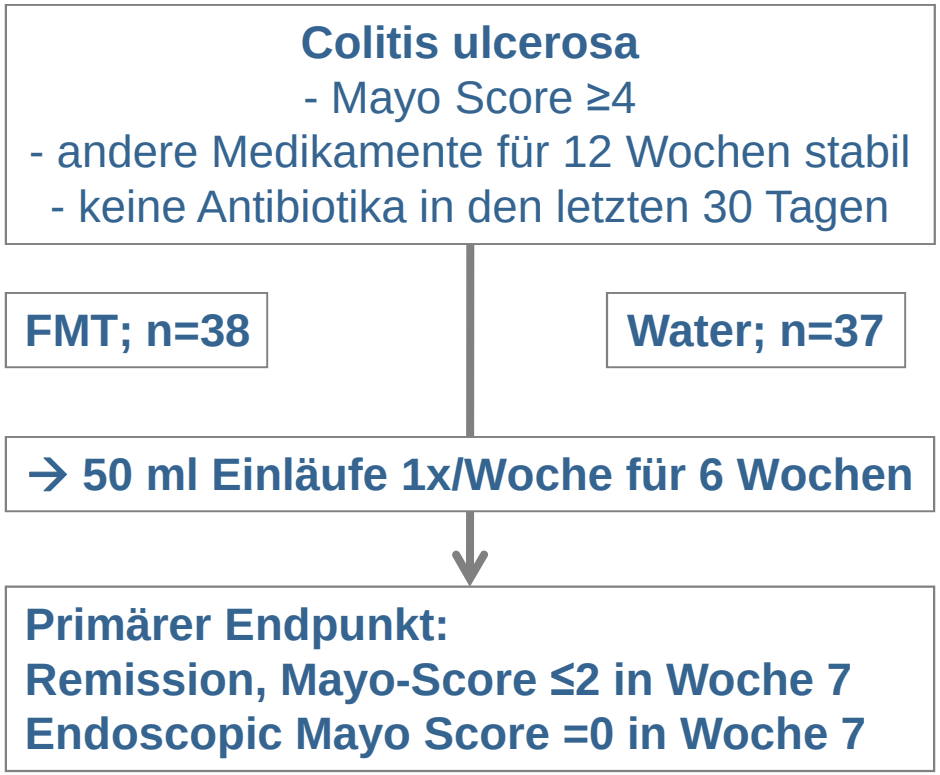


Van Nood E. et al. *NEJM* (2013) 368:407-15

Stuhltransplantation was kann ich beeinflussen?

- Übertragung Entzündung
- Übertragung metabolischer Eigenschaften
- Übertragung kanzerogener Eigenschaften
- ....

Stuhltransplantation und Colitis ulcerosa



Moayyedi P. et al. *Gastroenterology (2015)*

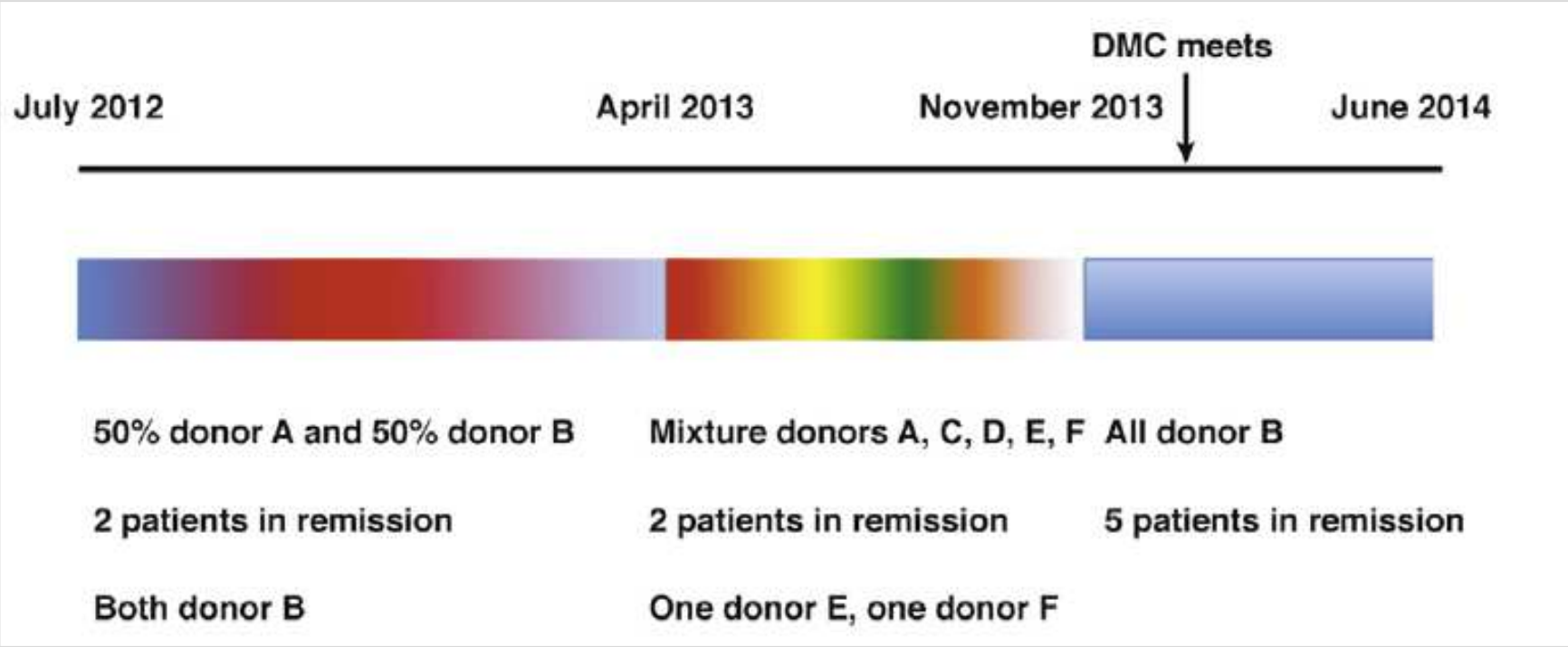
Stuhltransplantation und Colitis ulcerosa

Table 2. Outcome Measures Comparing Fecal Microbial Transplantation With Placebo

Outcome	Placebo (n = 37)	FMT (n = 38)	*P* value
Clinical remission,[a] n (%)	2 (5)	9 (24)	.03
Clinical response,[b] n (%)	9 (24)	15 (39)	.16
Full Mayo score	6.34	6.09	.42
IBDQ score	149.38	152.13	.44
EQ-5D score	70.07	68.52	.99
CRP, *mg/L* (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	3.3 ± 3.4	4.9 ± 5.9	.38
ESR, *mm/h* (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	13.1 ± 11.2	15.9 ± 17.0	.59
Proportion with high ESR, n (%)	4 (24)	3 (20)	1.0
Proportion with high CRP, n (%)	5 (29)	2 (13)	.40
Patients with serious adverse events n (%)	2[c] (5)	3[d] (8)	1.0

Moayyedi P. et al. *Gastroenterology* (2015)

Stuhltransplantation und Colitis ulcerosa



Moayyedi P. et al. *Gastroenterology* (2015)

Und die Nieren?

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

- Bereits 1965 zeigten Einheber und Carter, dass „anephrische“ keimfreie Mäuse länger leben als „anephrische Mäuse mit einem intakten Mikrobiom (*J Exp Med* 1966; 1232:239-50)
- Die intestinale Mikrobiota trägt wesentlich zur Produktion mehrerer urämischer Toxine bei
- Plasmaproben von HD-Patienten ohne Kolon zeigten für viele dieser Stoffe eine niedrigere Konzentration (*J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1769-76)

HD-Patienten

Mitbewohner — Metabolom →

Kontrollen

Ähnlichkeiten zwischen HD-Patienten und Mitbewohner → Veränderungen eher der Diät als der Niereninsuffizienz zu zuschreiben (*J Am Soc Nephrol* 2016; 27:1389-99)

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

Beispiel 1

Ammonia and urea	Ammonia, the end product of protein catabolism is converted to urea by ornithine-urea cycle. Gut bacteria expressing urease cleave urea into ammonia and carbon dioxide.[22]	Epithelial cell injury by increasing the pH of surrounding environment[23]	Some ammonia is used for microbial synthesis of amino acids[24]
Creatinine, Guanidine and Uric acid	Up to 60% of creatinine is excreted by routes other than urine in kidney failure.[25] Colonic bacteria degrade creatinine in the gut. Guanidine is produced by creatinine metabolism by *Pseudomonas stutzeri*.[26] Intestinal organisms can degrade urate, generating allantoin, allantoic acid, urea and ammonia[27]	Guanidine accumulation in CKD[28] increases mortality noticed in animal studies[28]	

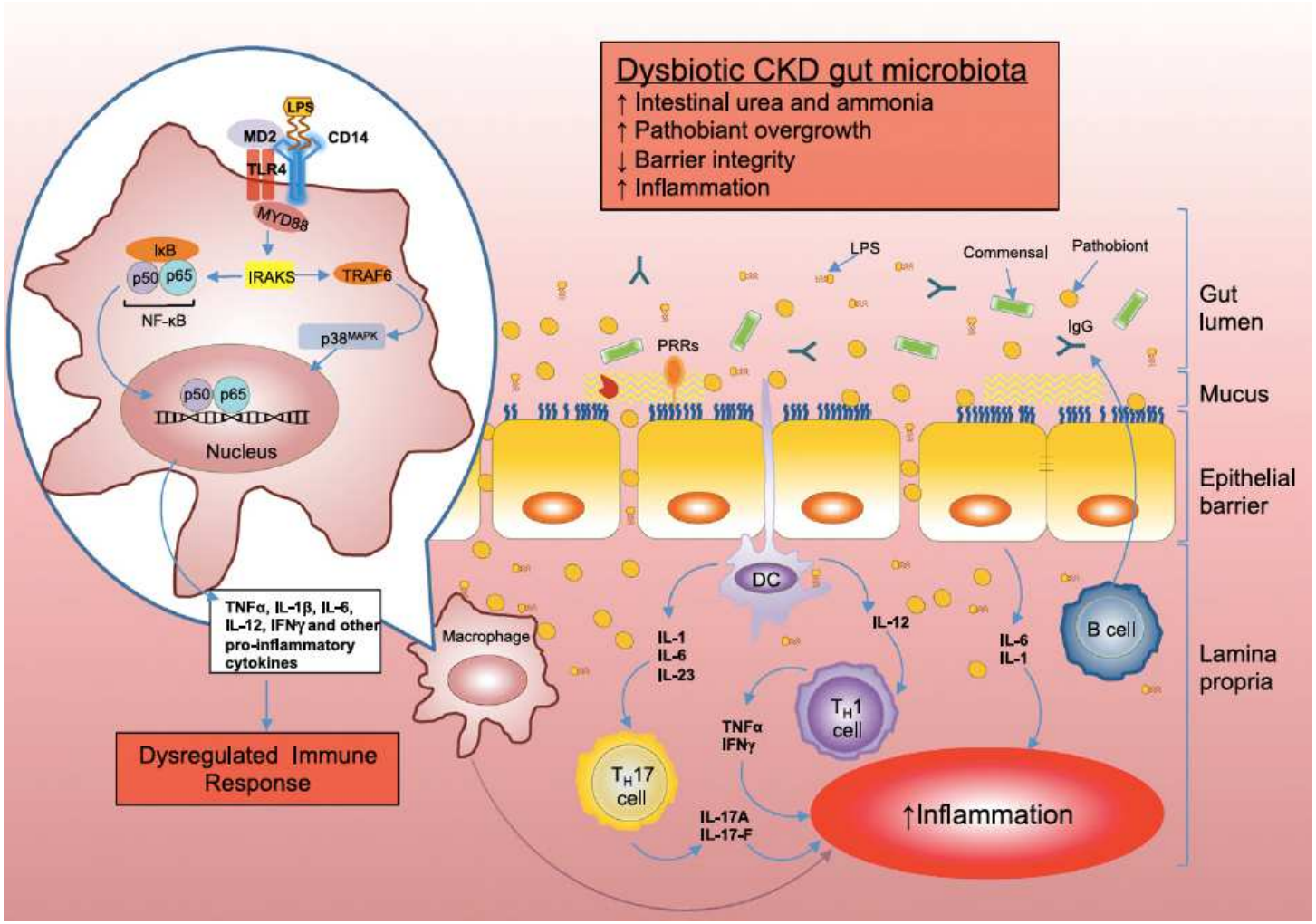
Translational Research (2016) *in press*

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

Beispiel 1

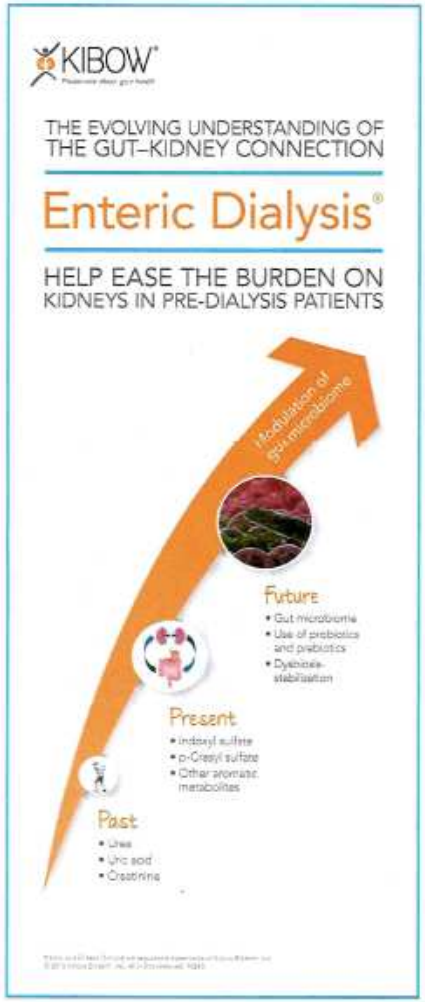
- Urämie erhöht die intestinale Permeabilität → TJ werden zerstört
  (*Nephron* 1990; 56:306-11; *Gut* 1991; 32:754-9; *Am J Nephrol* 2012; 36:436-43; *Am J Nephrol* 2013;37:1-6)
- Bei CKD werden histologische Veränderungen beobachtet: verkürzte Zotten, elongierte Krypten und pro-inflammatorische Zellinfiltrate in der Lamina propria (*J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:479-97)

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?



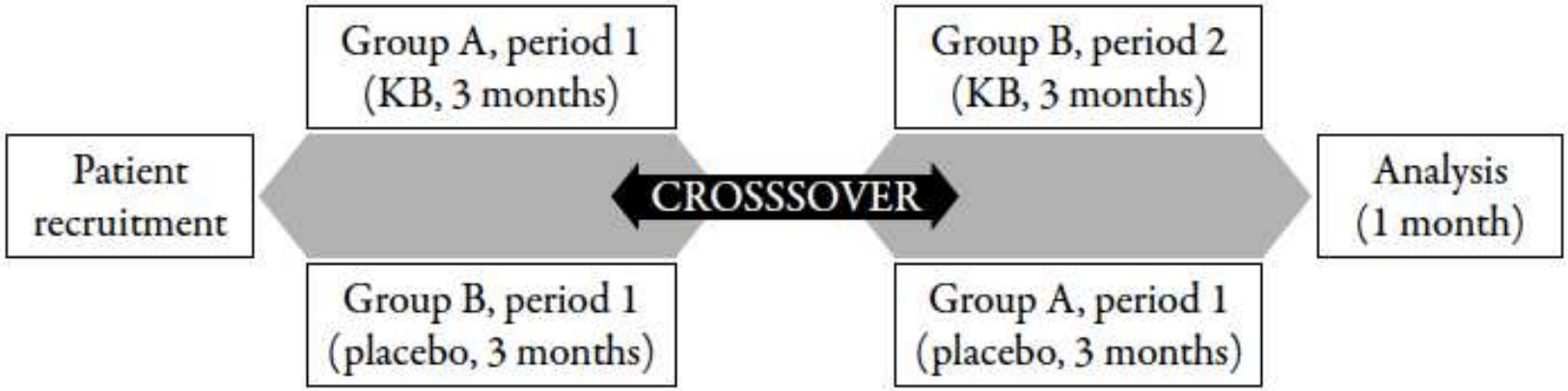
J Am Soc Nephrol (2014) 25:657-70

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?



Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

Clinical study design. KB=Kibow Biotics.



Adv Ther (2010) 27:634-7

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

Table 2. Cumulative average levels by treatment period at all four sites (biochemical parameters expressed in µmol/L).

	Average age, years	Age group	Sex		D/ND		Creatinine (range)			Uric acid (range)			BUN (range)		
			M	F	D	ND	KB	PL	KB-PL	KB	PL	KB-PL	KB	PL	KB-PL
USA, *n*=10	64.3	40-76	7	3	7	3	278.9 (186 to 357)	284.0 (186 to 357)	47.2 (−111 to 49)	508.3 (323 to 672)	510.9 (351 to 639)	90.3 (−214 to 89)	18.7 (10.5 to 32.3)	19.3 (9.5 to 32.3)	2.3 (−4.2 to 3.2)
Canada, *n*=13	53.7	40-70	9	4	2	11	422.6 (217 to 783)	428.8 (218 to 729)	85.9 (−137 to 153)	524.8 (325 to 748)	499.6 (375 to 692)	47.8 (−35 to 140)	23.1 (15.7 to 43.8)	25.2 (14.5 to 38.1)	3.6 (−8.5 to 5.7
Argentina, *n*=8	57.5	21-74	6	2	4	4	312.0 (254 to 461)	314.4 (236 to 439)	20.7 (−35 to 22)	465.9 (389 to 593)	457.9 (335 to 547)	62.2 (−56 to 111)	41.0 (28.9 to 65.1)	43.8 (27.7 to 86.6)	9.4 (−21.5 to 5.6)
Nigeria, *n*=15	49.8	28-68	9	6	6	9	472.9 (143 to 1534)	571.2 (135 to 2178)	235.1 (−643 to 120)	543.7 (432 to 724)	523.4 (438 to 630)	77.9 (−119 to 159)	18.7 (8.5 to 43.1)	21.3 (7.3 to 57.4)	8.9 (−29.1 to 4.9)

BUN=blood urea nitrogen; D=diabetic; F=female; KB=Kibow Biotics; M=male; ND=nondiabetic; PL=placebo.

Adv Ther (2010) 27:634-7

Probiotika – der Ersatz für die Dialyse?

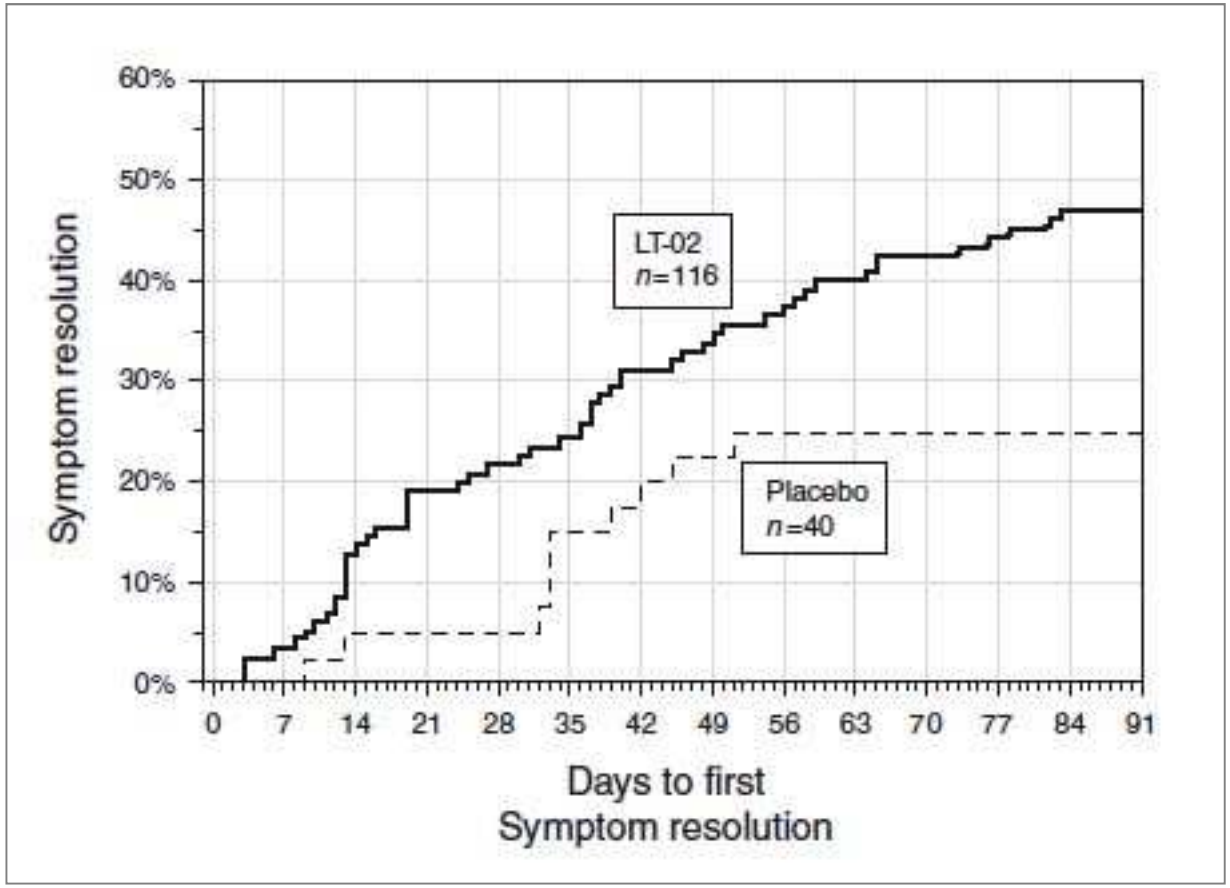
Beispiel 2

Trimethylamine-N-oxide (TMAO)	Choline is catabolized by intestinal microbiota to trimethylamine gas, which is metabolized by liver to TMAO. Dietary carnitine is also a substrate for gut flora to produce TMAO.[76] Promotes atherosclerosis by promoting foam cell formation and increasing scavenger receptors on macrophage[76-78]	Associated with higher long-term mortality.[76-78] Levels are high in CKD.[79]

Translational Research (2016) *in press*

Phosphatidylcholin - TMAO

Colitis ulcerosa - Symptomfreiheit



Karner M. et al. *Am J Gastroenterol* doi:10.1038/ajg.2014.14

Phosphatidylcholin - TMAO

Phosphatidylcholin – intestinaler Metabolismus

Phosphatidylcholin → intestinaler Metabolismus → proartherogene TMAO (Trimethylamin-N-Oxid)

- Einfluss des intestinale Metabolismus auf TMAO
- kardiovaskuläre Ereignisse im Menschen

Tang WHW. et al. *NEJM* 2013, 368:1575-84

Phosphatidylcholin - TMAO

Phosphatidylcholin – intestinaler Metabolismus

2 gekochte Eier + Deuterium
Markiertes Phosphatidylcholin

vor/nach Antibiose →

TMAO Plasma und Urin
Plasmacholin

Nüchtern TMAO
(n=4007 Patienten)

3 Jahre →

Tod, MI, Apoplex

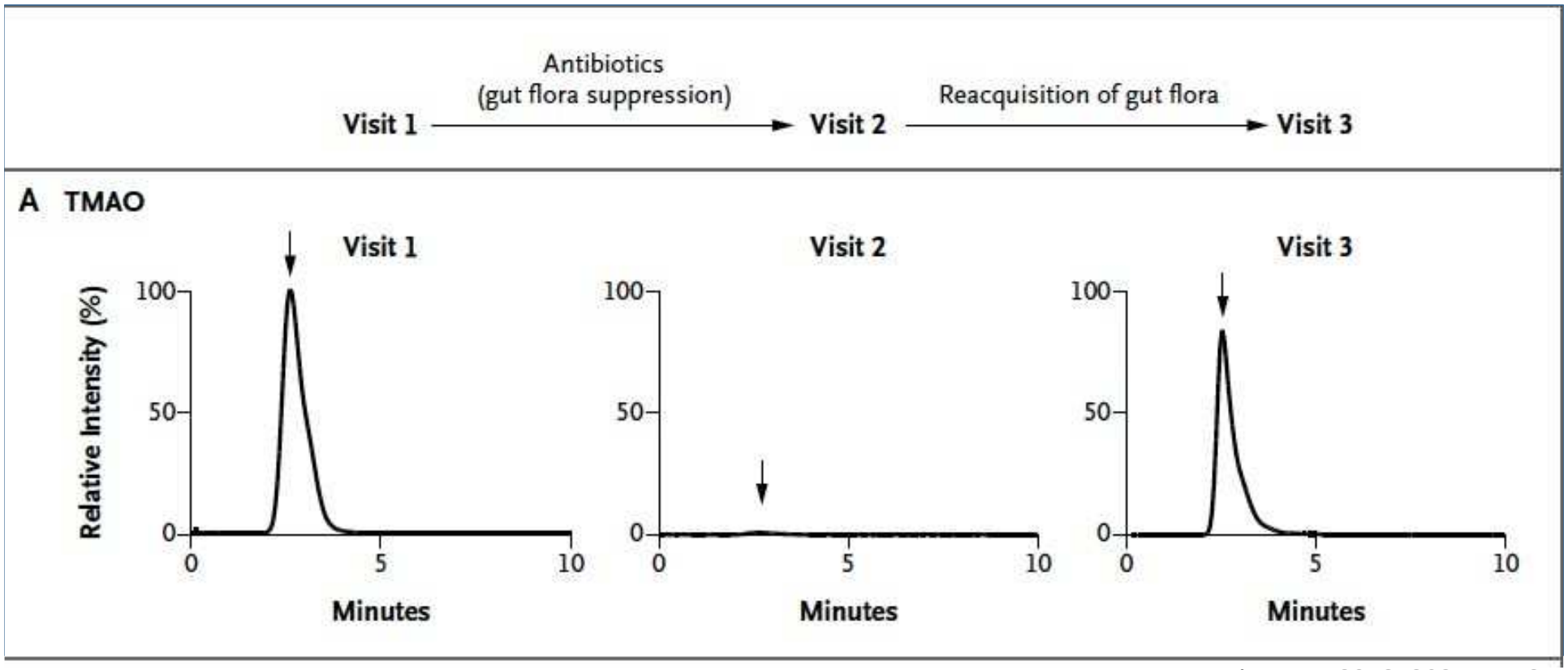
Tang WHW. et al. *NEJM* 2013, 368:1575-84

Phosphatidylcholin - TMAO

2 gekochte Eier + Deuterium
Markiertes Phosphatidylcholin

vor/nach Antibiose →

TMAO Plasma und Urin
Plasmacholin



Tang WHW. et al. *NEJM* 2013, 368:1575-84

Phosphatidylcholin - TMAO

Nüchtern TMAO (n=4007 Patienten) —3 Jahre→ Tod, MI, Apoplex

Table 2. Risk of a Major Adverse Cardiovascular Event at 3 Years, According to Quartile of TMAO Level.*

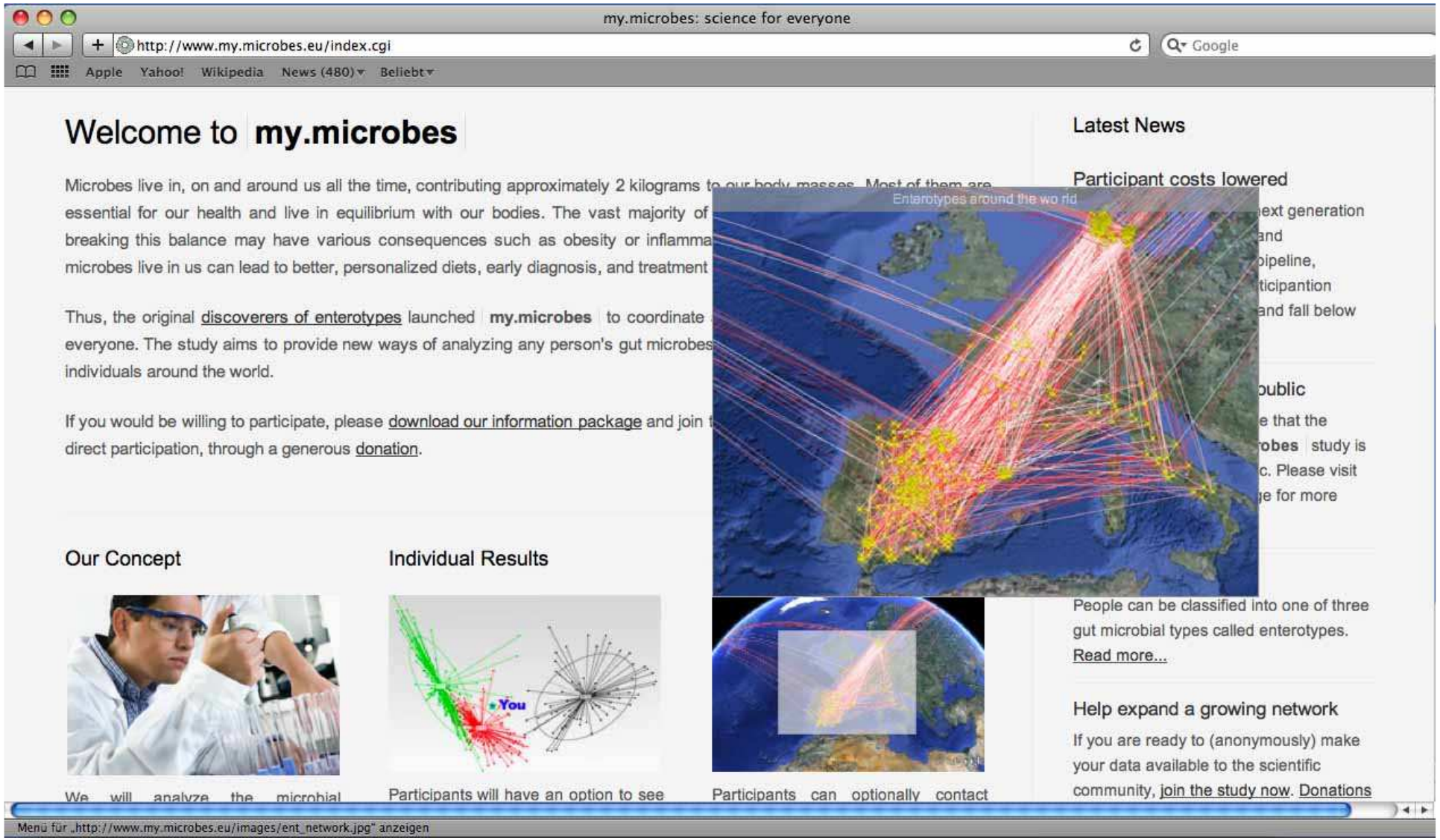
Risk of Event	TMAO Level						
	Quartile 1	Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4	
	reference	hazard ratio (95% CI)	P value	hazard ratio (95% CI)	P value	hazard ratio (95% CI)	P value
Unadjusted hazard ratio	1.00	1.24 (0.93–1.66)	0.15	1.53 (1.16–2.02)	0.003	2.54 (1.96–3.28)	<0.001
Adjusted hazard ratio							
Model 1†	1.00	1.14 (0.86–1.53)	0.37	1.29 (0.98–1.71)	0.07	1.88 (1.44–2.44)	<0.001
Model 2‡	1.00	1.08 (0.79–1.48)	0.61	1.15 (0.85–1.56)	0.36	1.49 (1.10–2.03)	0.01
Model 3§	1.00	1.06 (0.77–1.45)	0.72	1.11 (0.82–1.51)	0.50	1.43 (1.05–1.94)	0.02

Tang WHW. et al. *NEJM* 2013, 368:1575-84

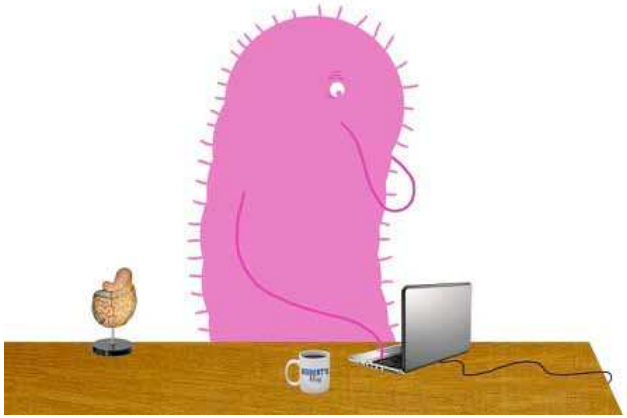
Offene Fragen

- Gibt es ein Mikrobiom der Niere?
- Verbessert FMT die CKD?
- Kann man chronische Nierenerkrankungen durch FMT auf andere Lebewesen übertragen?
- .....

Mikrobiota – www.my.microbes.eu



Mikrobiota – www.my.microbes.eu

Süddeutsche Zeitung aus Heft 39/2011
Das Beste aus aller Welt Ein alter Traum von Axel Hacke wird wahr: Dank einer neuen Webseite kann er mit ihm bisher völlig unbekannten Russen oder Chinesen eine Darmfreundschaft beginnen. Endlich!

Neueren Forschungen zufolge gibt es nämlich drei mikrobiell-prinzipiell unterschiedliche Typen von Darmflora, ähnlich wie bei Blutgruppen. Die Wissenschaft vermutet, dass zwischen diesen Darmtypen und verschiedenen Krankheiten sowie entsprechenden Heilmitteln Zusammenhänge bestehen: Die zu entschlüsseln hilft *my.microbes.eu.* Wer will, kann sich da anmelden, mithilfe einer Stuhlprobe seine Darmflora untersuchen lassen und sich dann mit Chinesen oder Russen, die verwandte gastrointestinale Strukturen haben, austauschen, eine Art *Facebook fürs Gedärm. Das gefällt mir.*