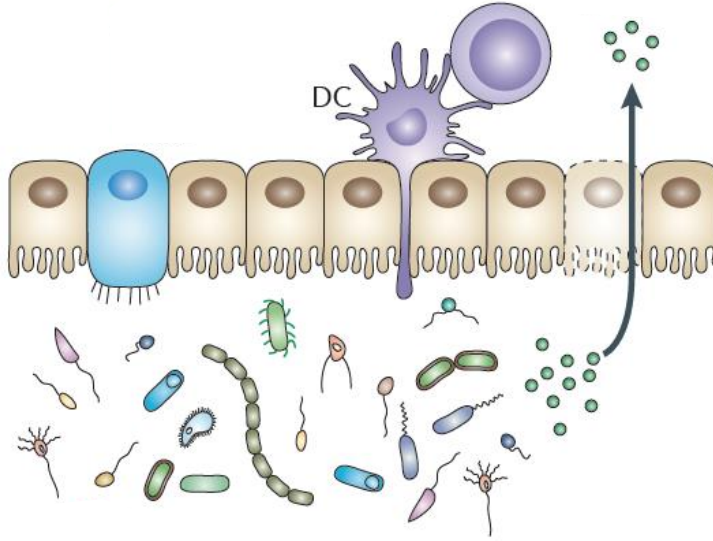




Der Darm als Schaltzentrale des Immunsystems

Hans-Joachim Schubert

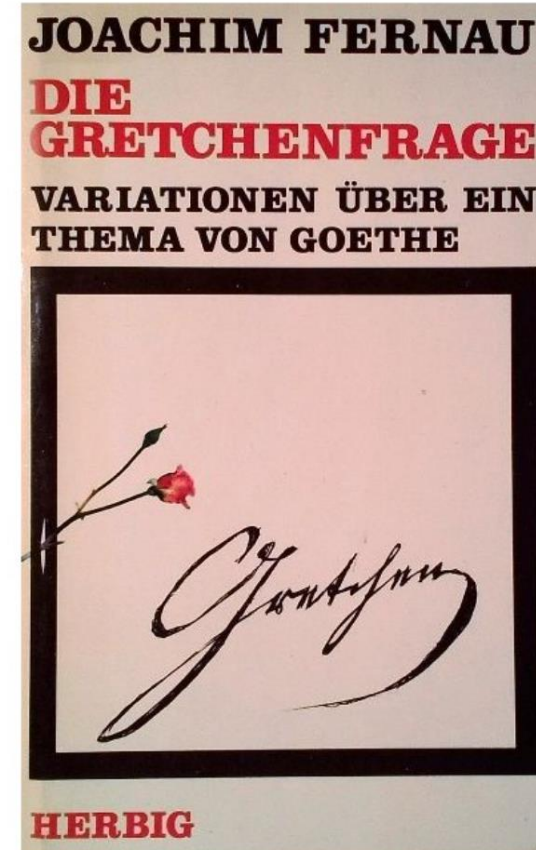
Institut für Immunologie
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Was bestimmt Gesundheit?

Eine philosophische Frage

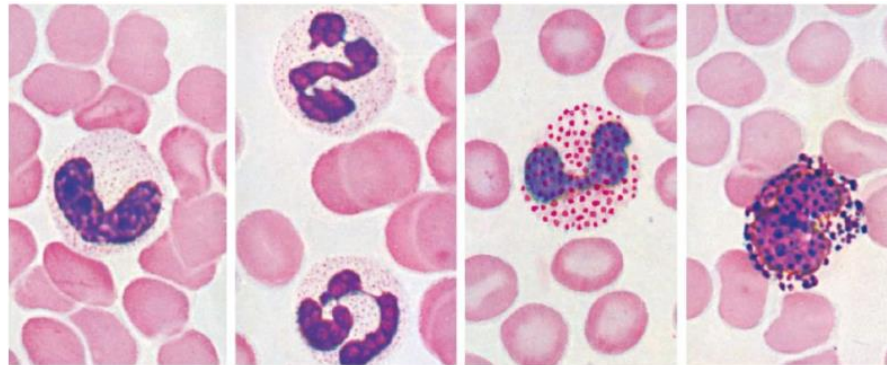
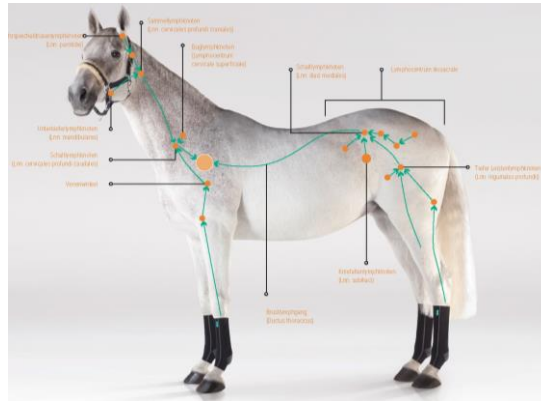
Das Immunsystem!

Als Wächter über Störungen im Körper



Das Immunsystem: einfach bis komplex

Thymus
Knochenmark
Lymphknoten
Haut
DARM!
Leber

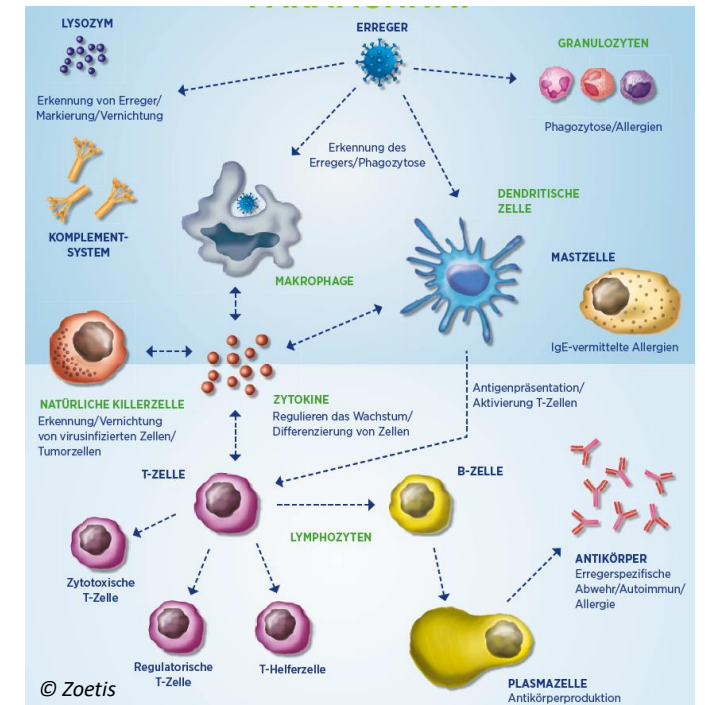


stabkerniger neutrophiler segmentkerniger neutrophiler eosinophiler Granulozyt basophiler Granulozyt

Antigen-unspezifisch
Angeborenes
Immunsystem

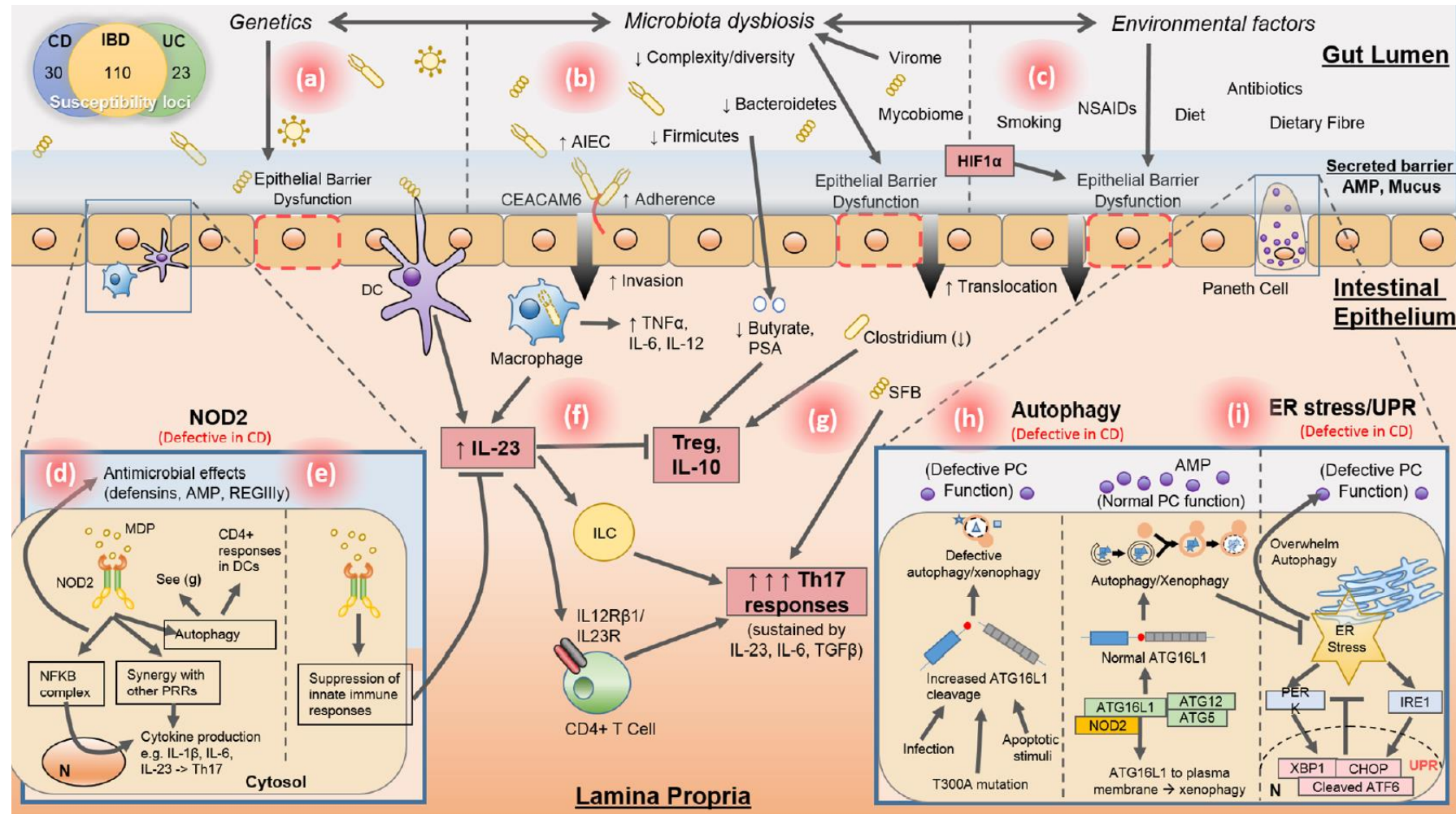


Spezifisches
Immunsystem
Antigen-spezifisch



Das Immunsystem

ohhhh... 😊



Boyapati et al., 2015

Das Immunsystem ist an vielem beteiligt

es überwacht den Körper

Tumorabwehr



Erregerabwehr



Wundheilung

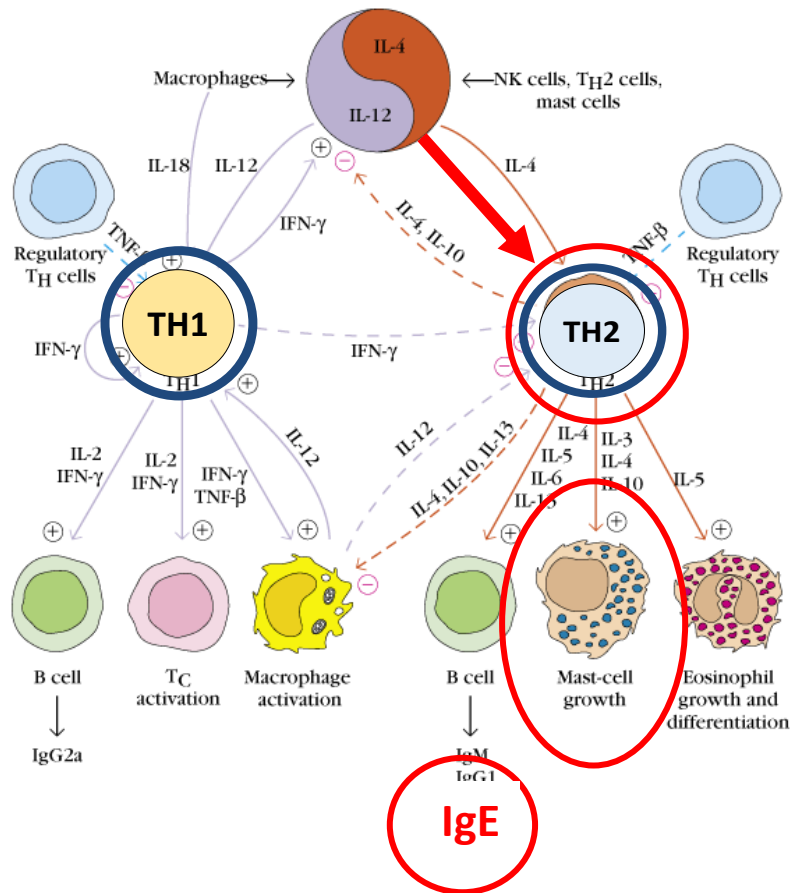


Fortpflanzung



... dafür muss es immer die richtigen Entscheidungen treffen

Falsche Immunrichtungen können Krankheiten verursachen

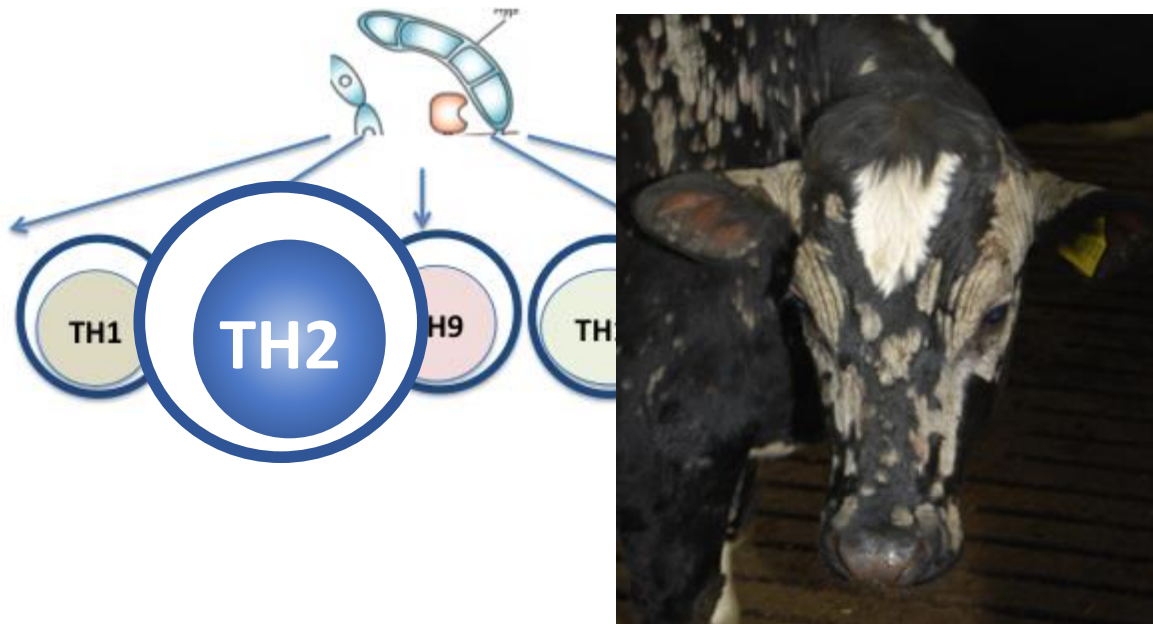


Allergische Erkrankung

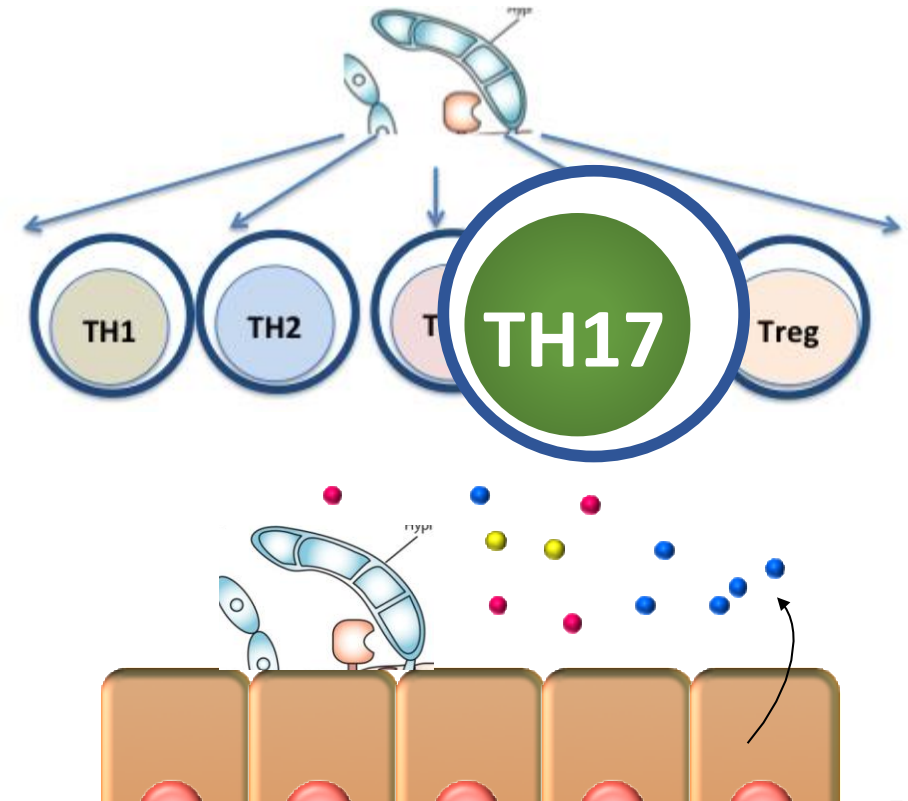


Falsche Immunrichtungen können Krankheiten verursachen

Pilz-Infektion



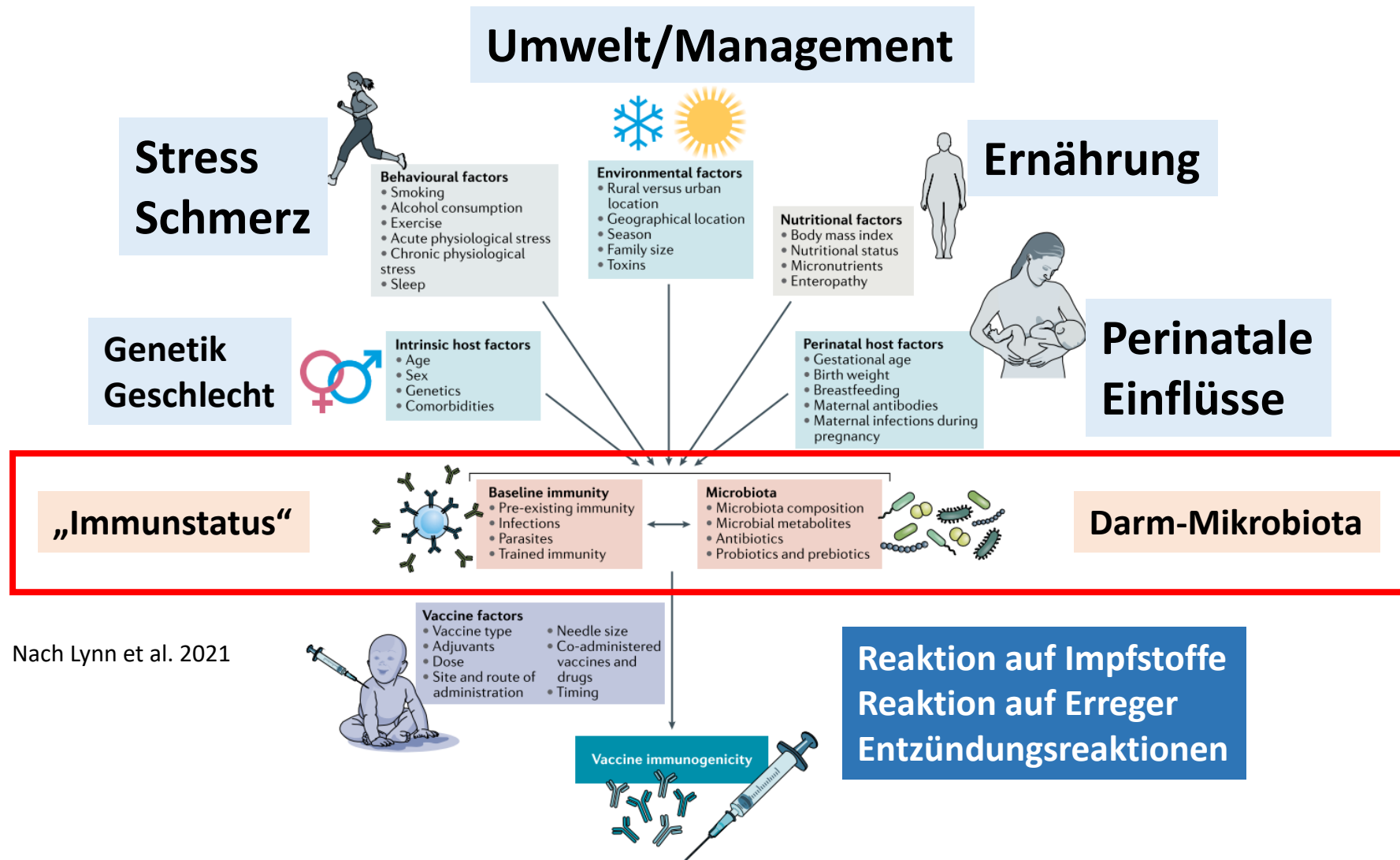
Richtige Reaktion



Wer diktiert dem Immunsystem die richtigen Entscheidungen zu treffen?

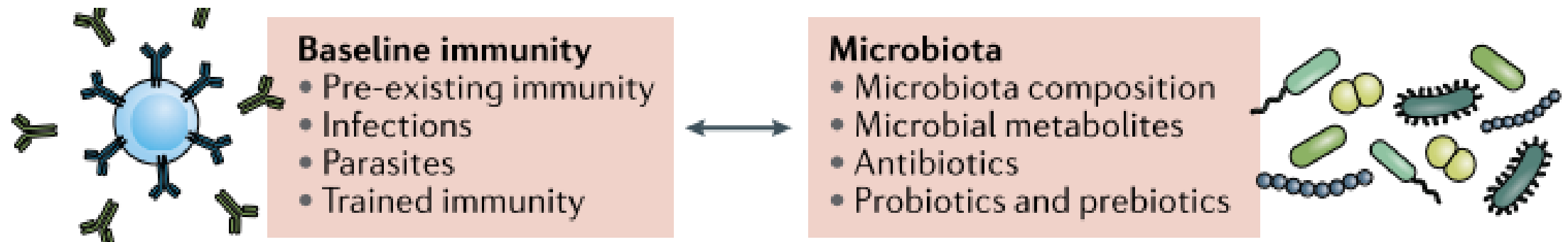


Stellschrauben richtiger Entscheidungen im Immunsystem



Haupt-Stellschraube für das Immunsystem

der Darm mit seinen Mikroben

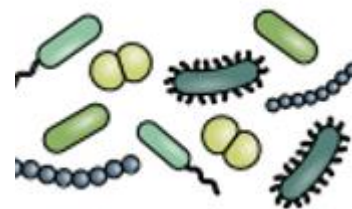


Nach Lynn et al. 2021

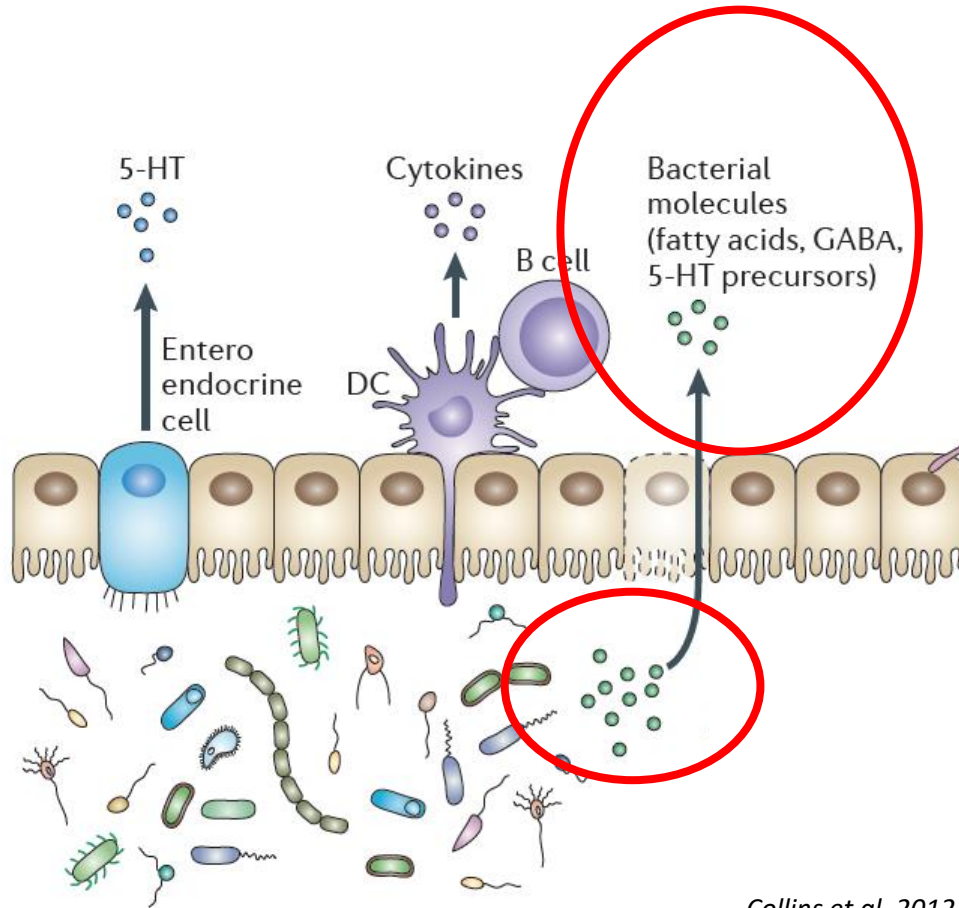
Warum steht der Darm im Zentrum?



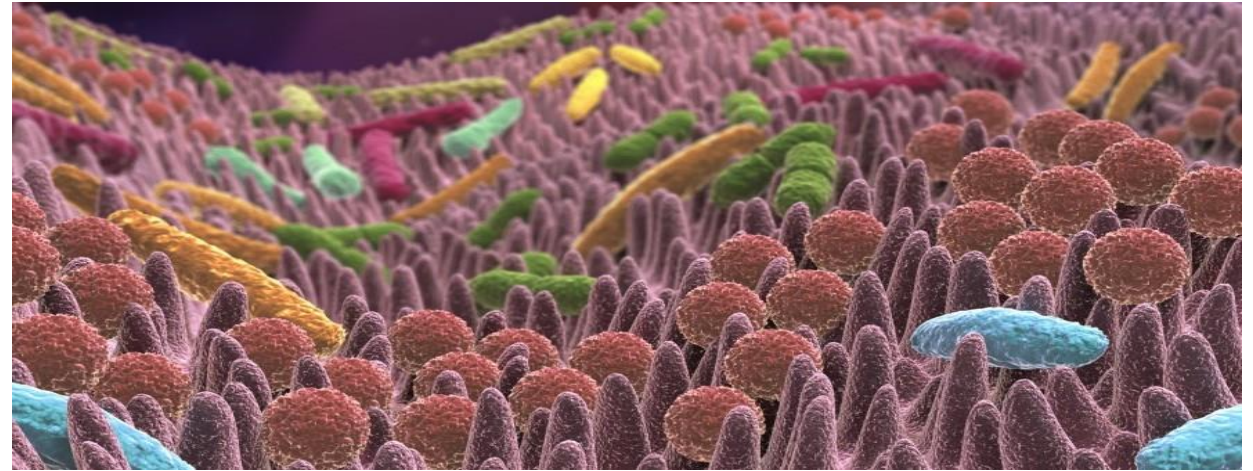
Größte Kontaktfläche zur Außenwelt
Größte Masse an Mikroben



Darm-Mikroben als Quelle regulierender Stoffwechselprodukte

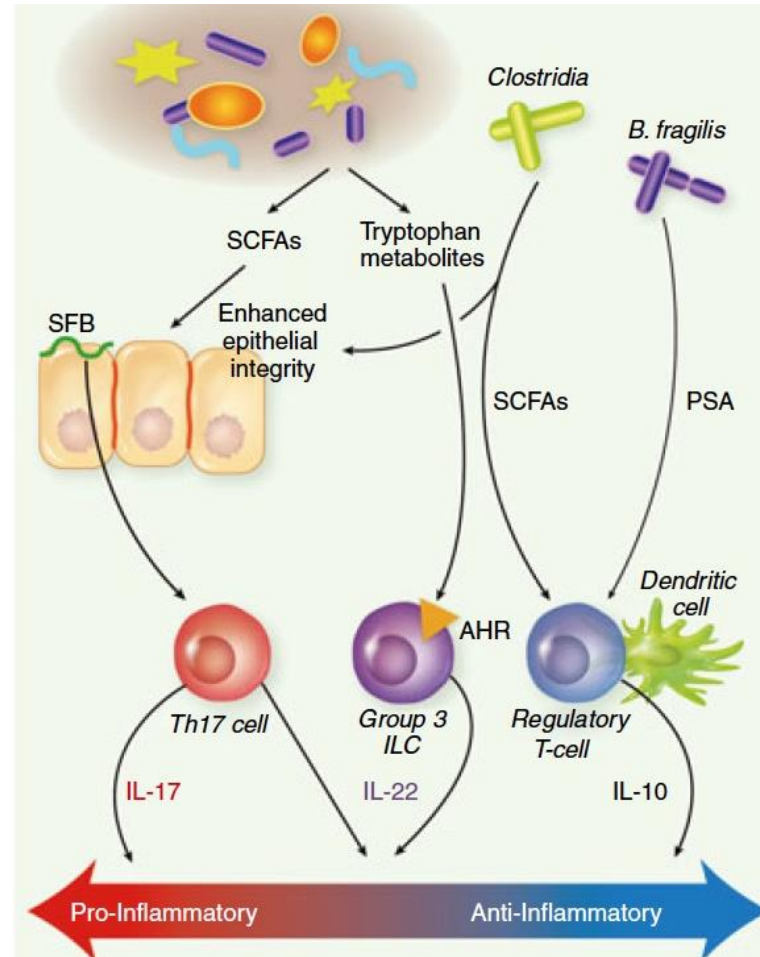


Collins et al. 2012



Hauptaufgaben der Darmkeime vor Ort

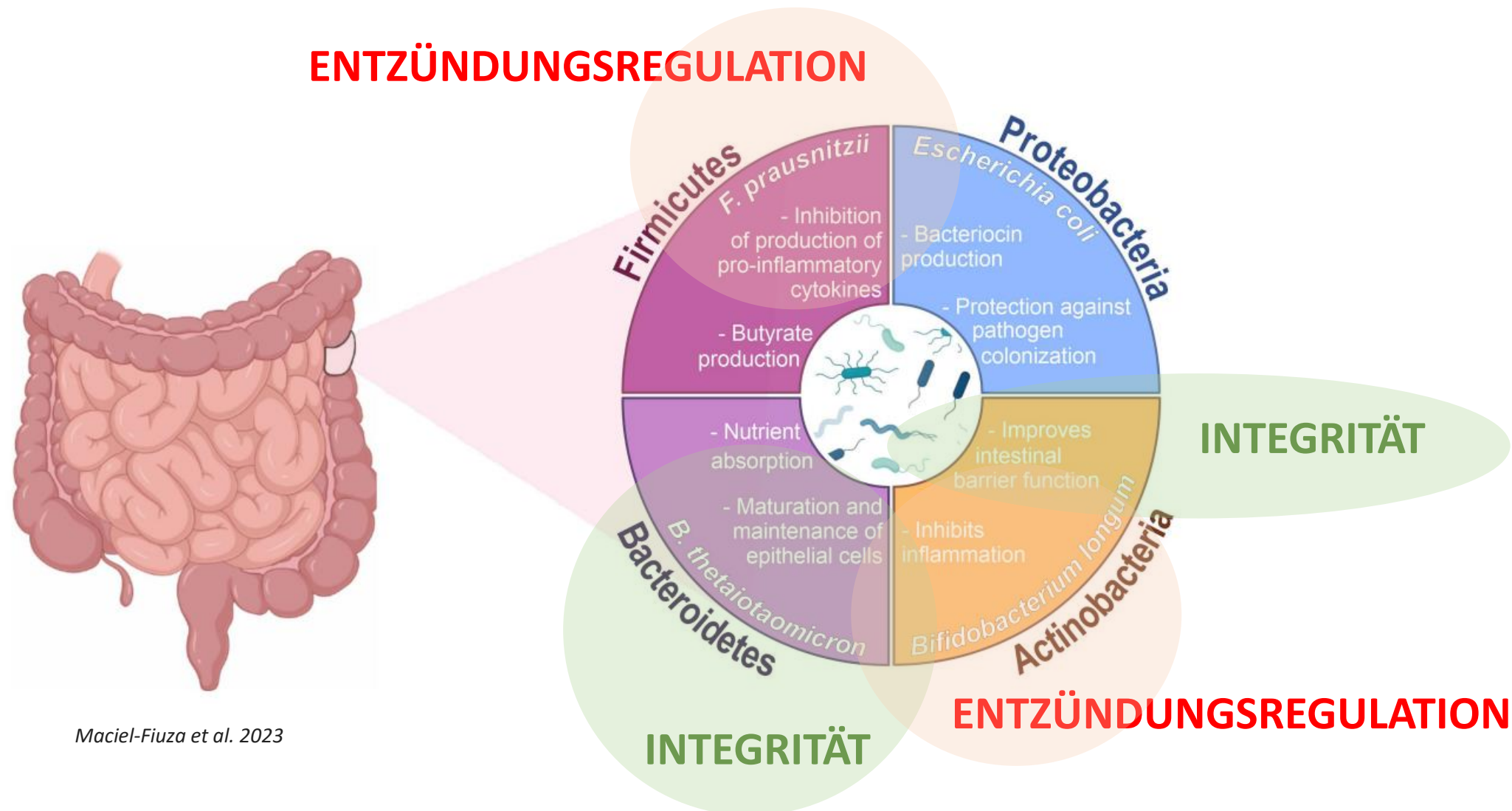
! **Integrität erhalten
Funktion gewährleisten**



! **Entzündungs-
Regulation**

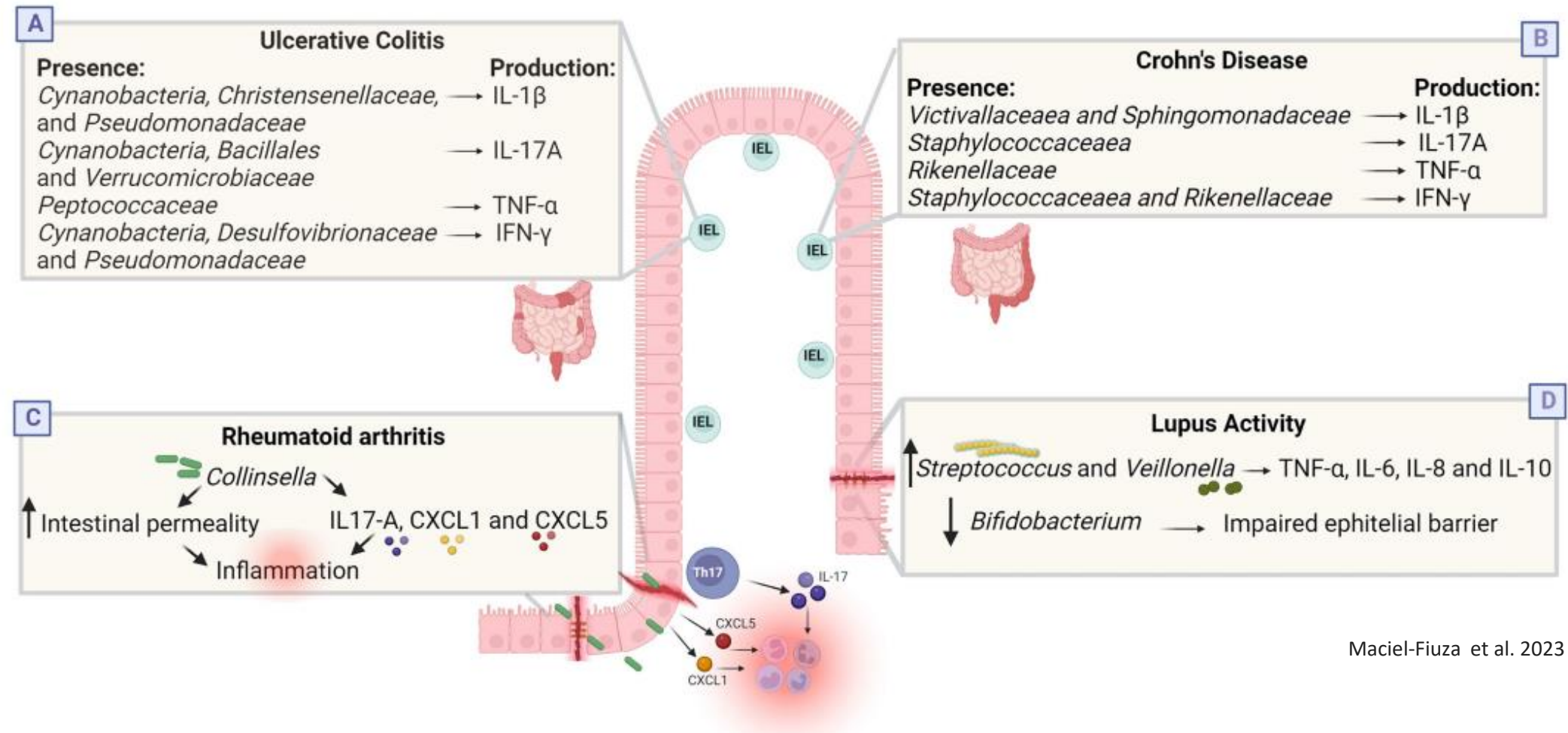
McDermott & Huffnagle 2013

Hauptaufgaben der Darmkeime vor Ort



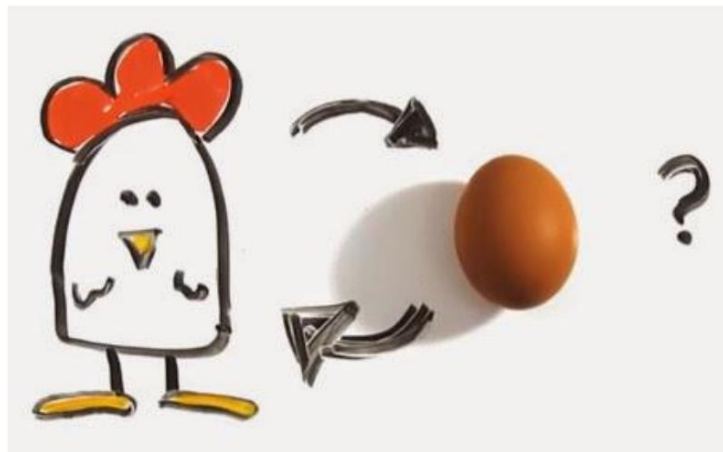
Umkehrschluss:

Falsche Keime fördern Entzündungen



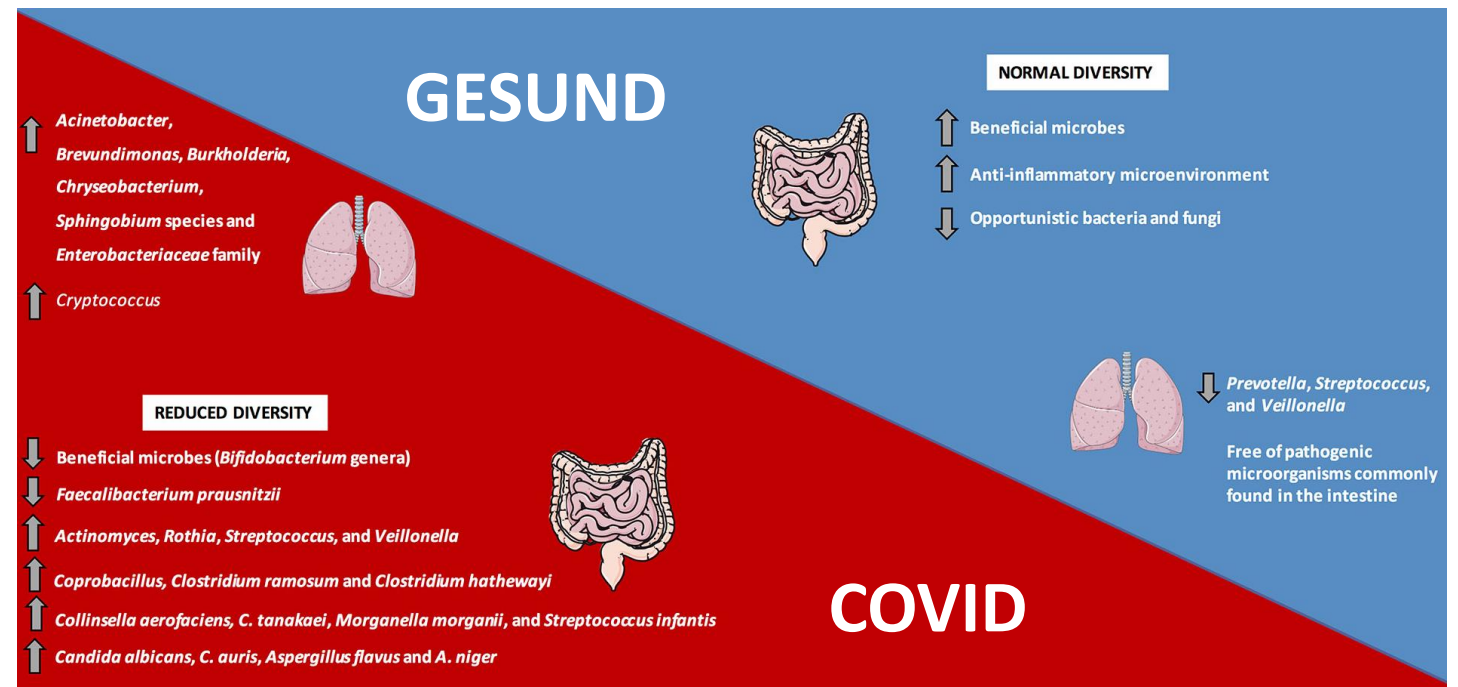
Die Einflüsse sind immer wechselseitig!

Vieles ist nicht ganz klar



Intestinal dysbiosis in spondyloarthritis
chicken or egg?

Breban et al. 2021

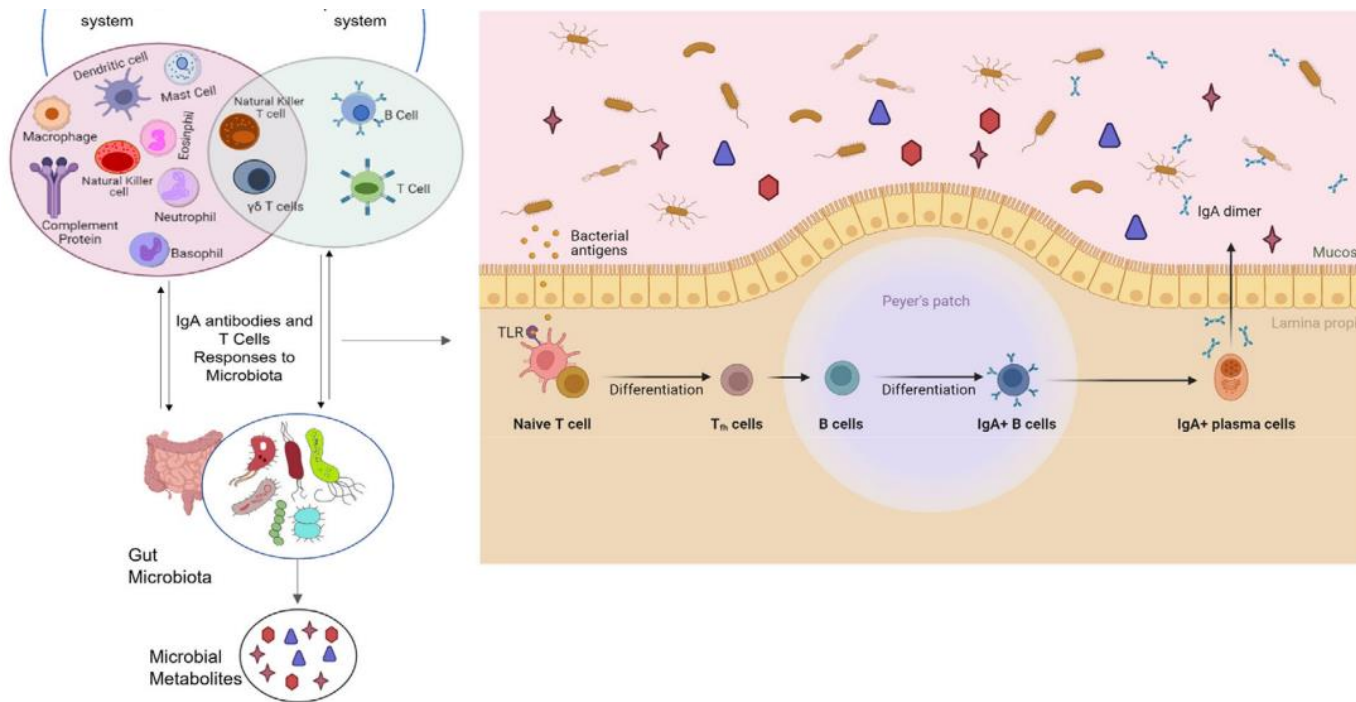


De Oliveira, 2021

Der Darm steuert und wird gesteuert

Deciphering the interdependent labyrinth between gut microbiota and the immune system

Saini et al. 2022



**„Das Immunsystem steuert
AUCH die Mibrobiota-
Diversität**

Das Zusammenspiel im Darm

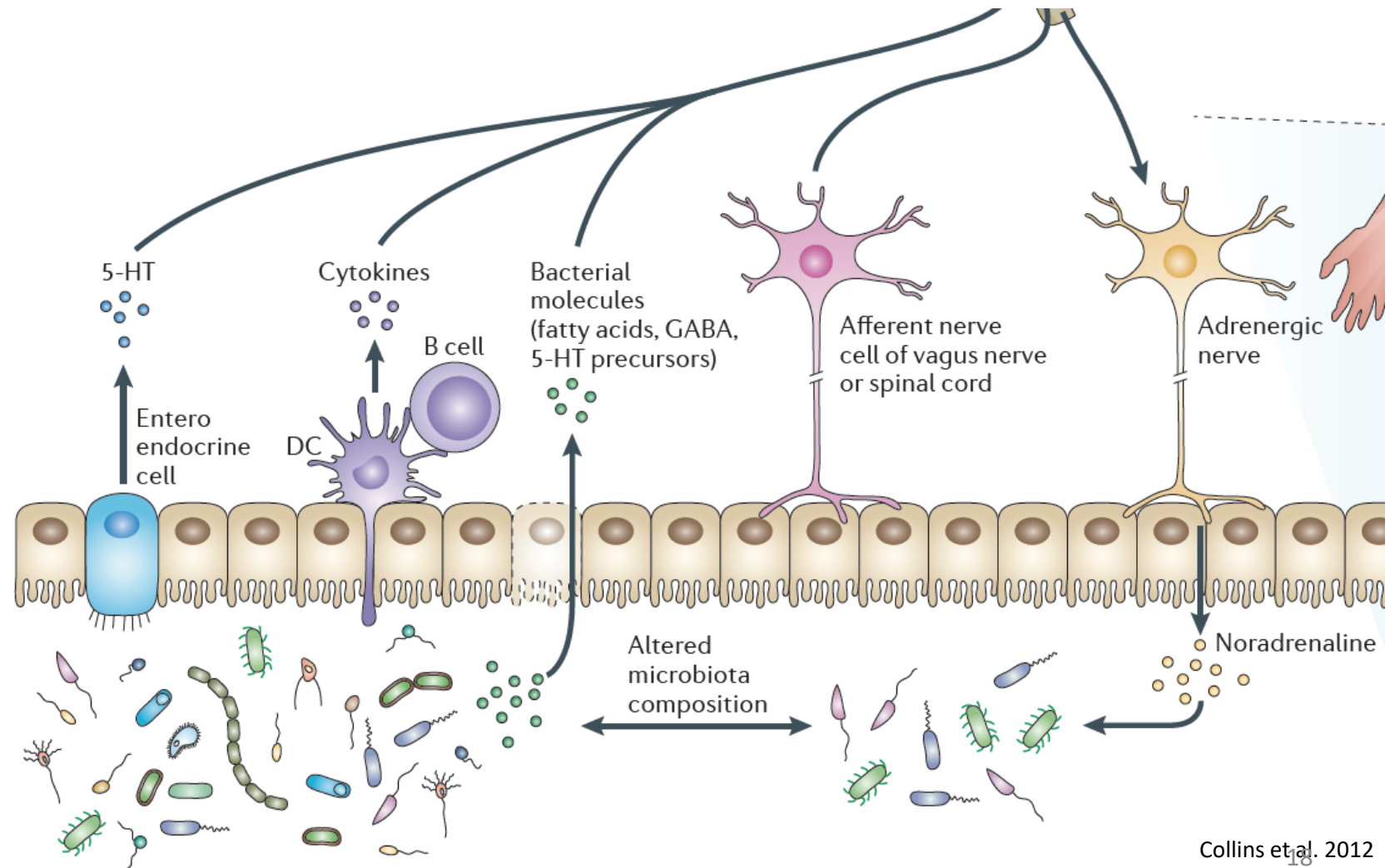
steuert alle Bereiche des Körpers

Nervenzellen

Immunzellen

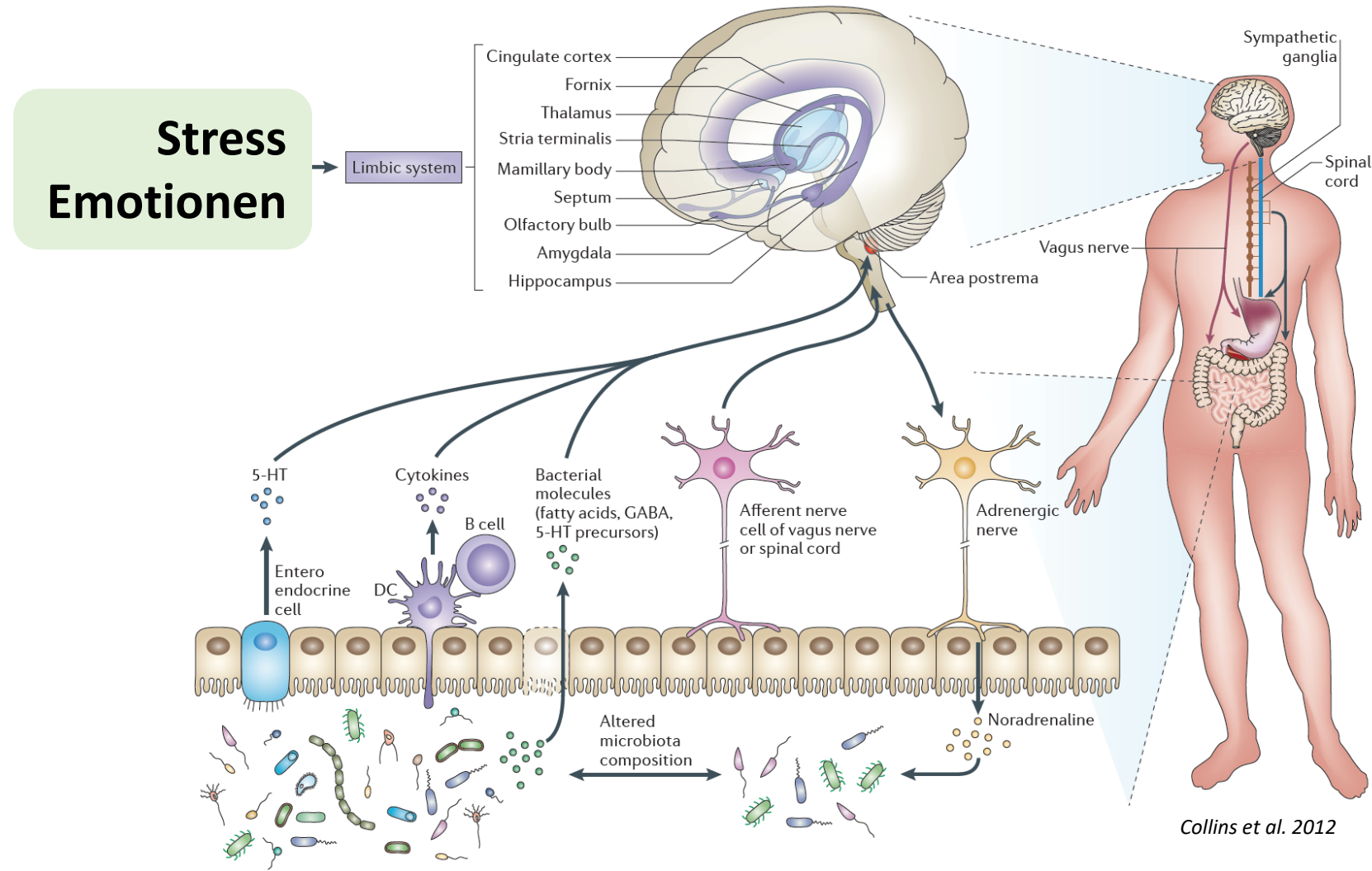
Epithelzellen

Darmkeime

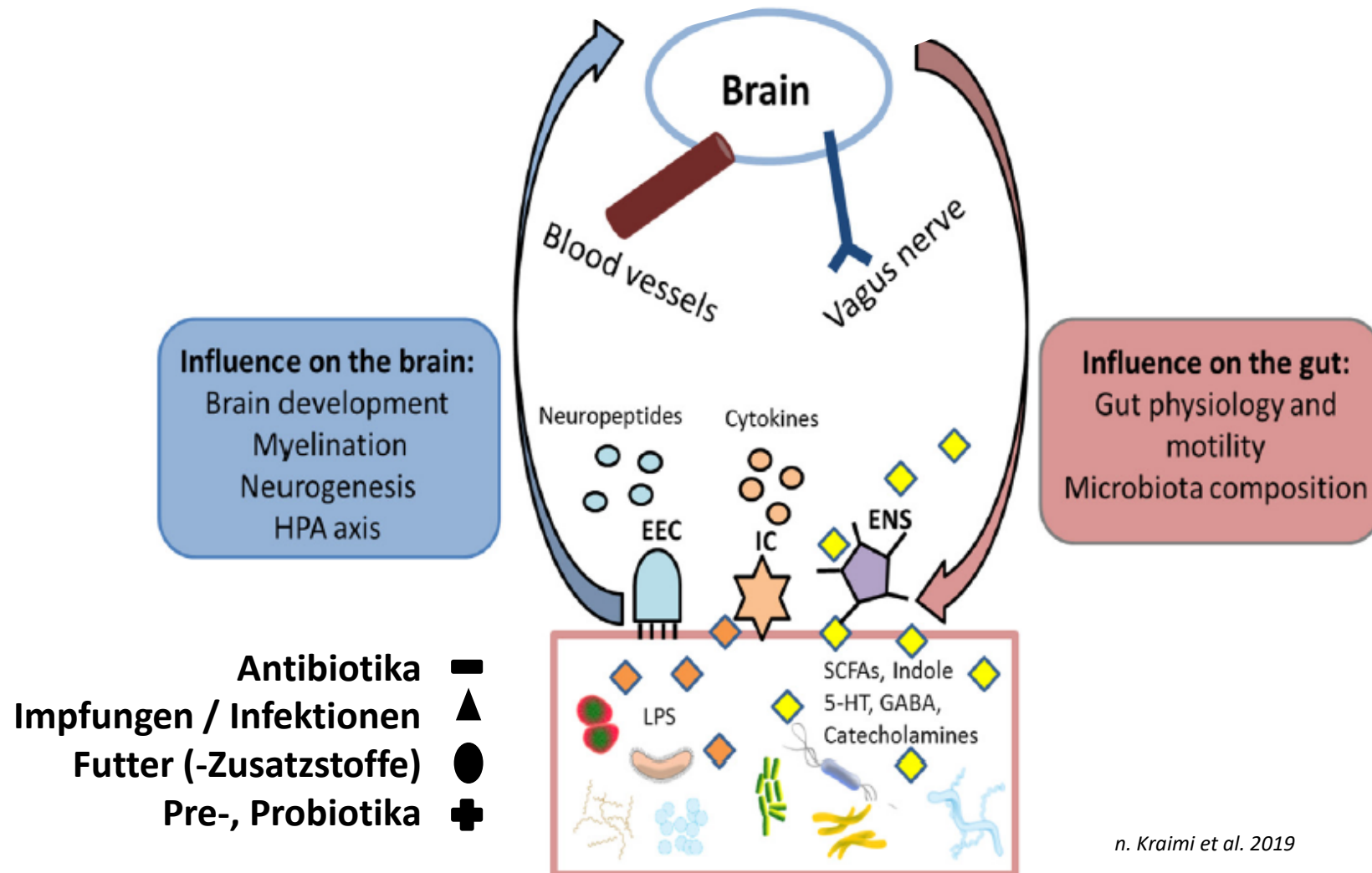


Der Darm ist mit dem Körper verschaltet

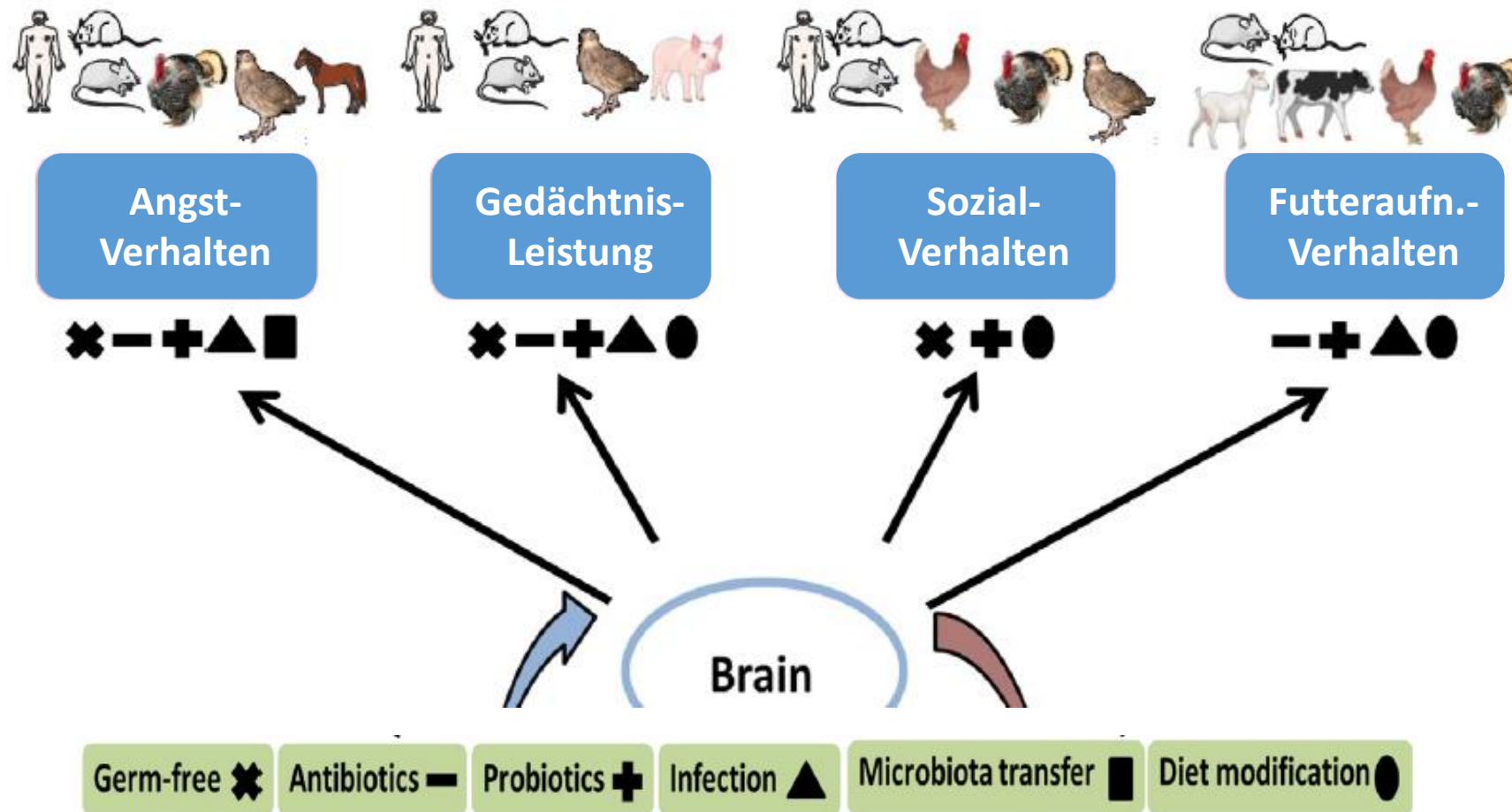
Die Darm-Gehirn-Achse



Die Darm-Gehirn-Achse beim Haustier

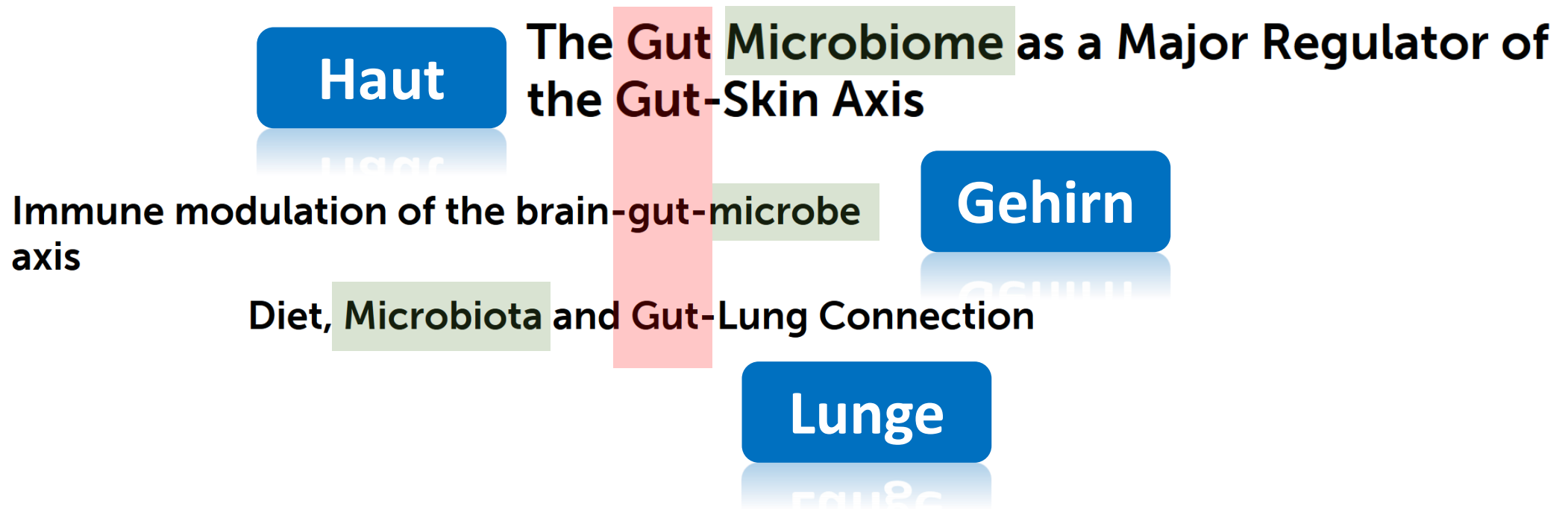


Die Darm-Gehirn-Achse beim Haustier



n. Kraimi et al. 2019

Der Darm ist mit dem Körper und seinen Organen verschaltet („Achsen“)

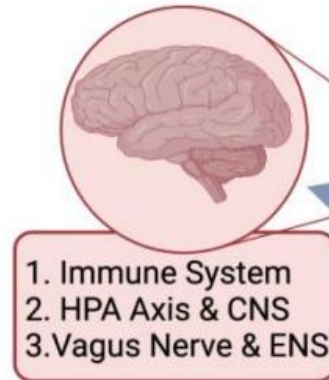


Der Darm als Zentrum von Achsen

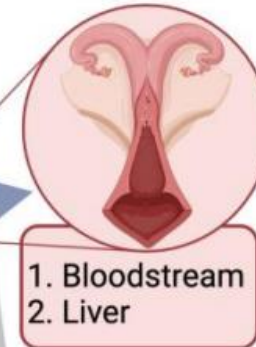


Wechselseitige Beziehungen

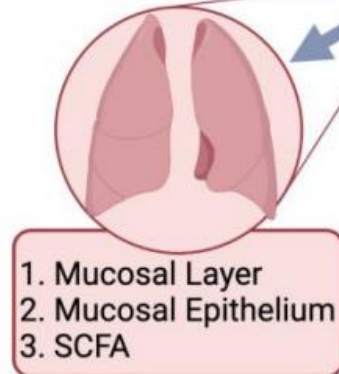
**Verhalten
Futtermaufnahme**



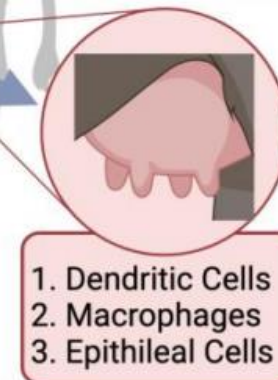
Fertilität



**Atemwegs-
Infektionen**



**Mastitis
Kolostrum!**



Welch et al. 2022

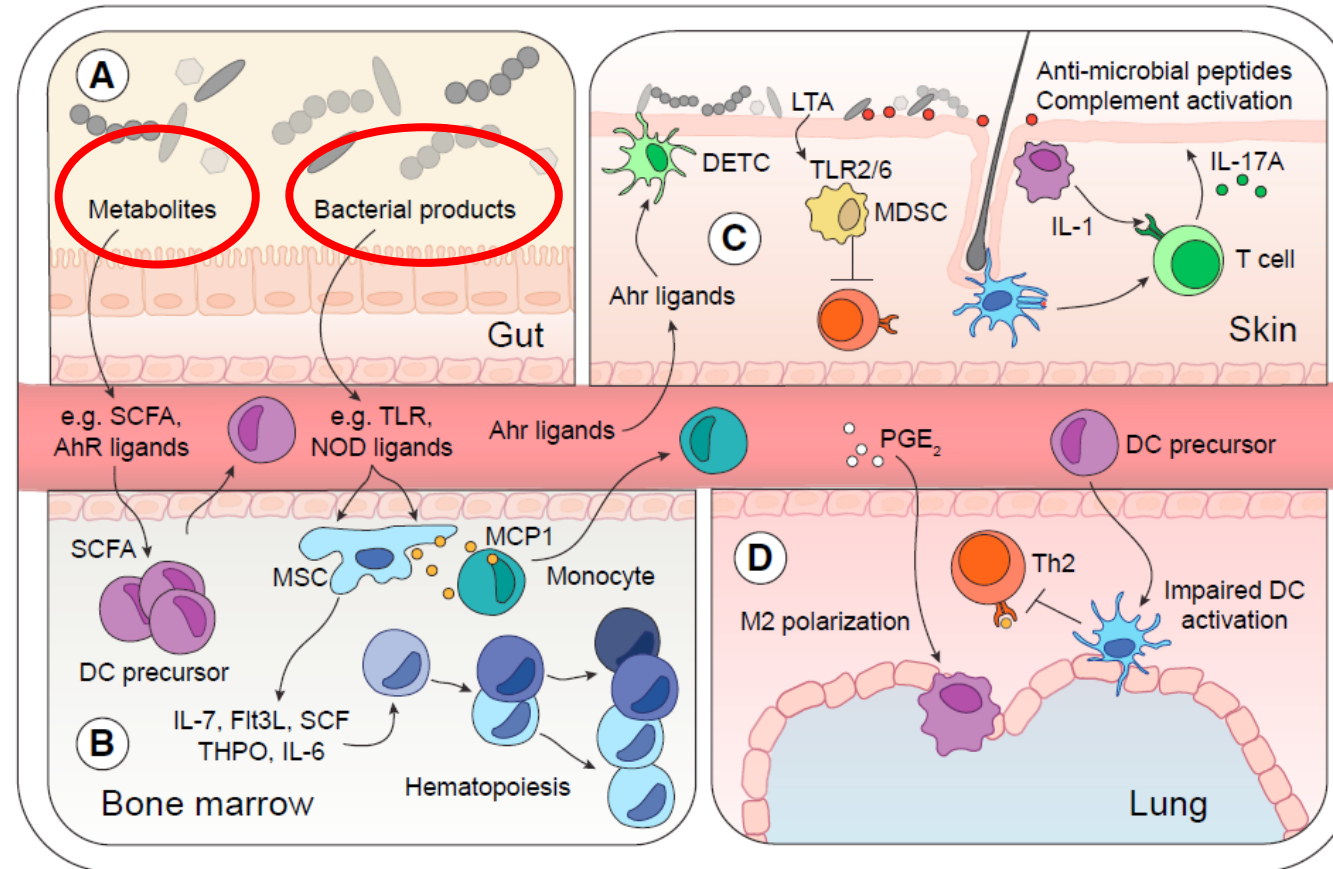
Der Darm beeinflusst das Immunsystem überall

Darm

Haut

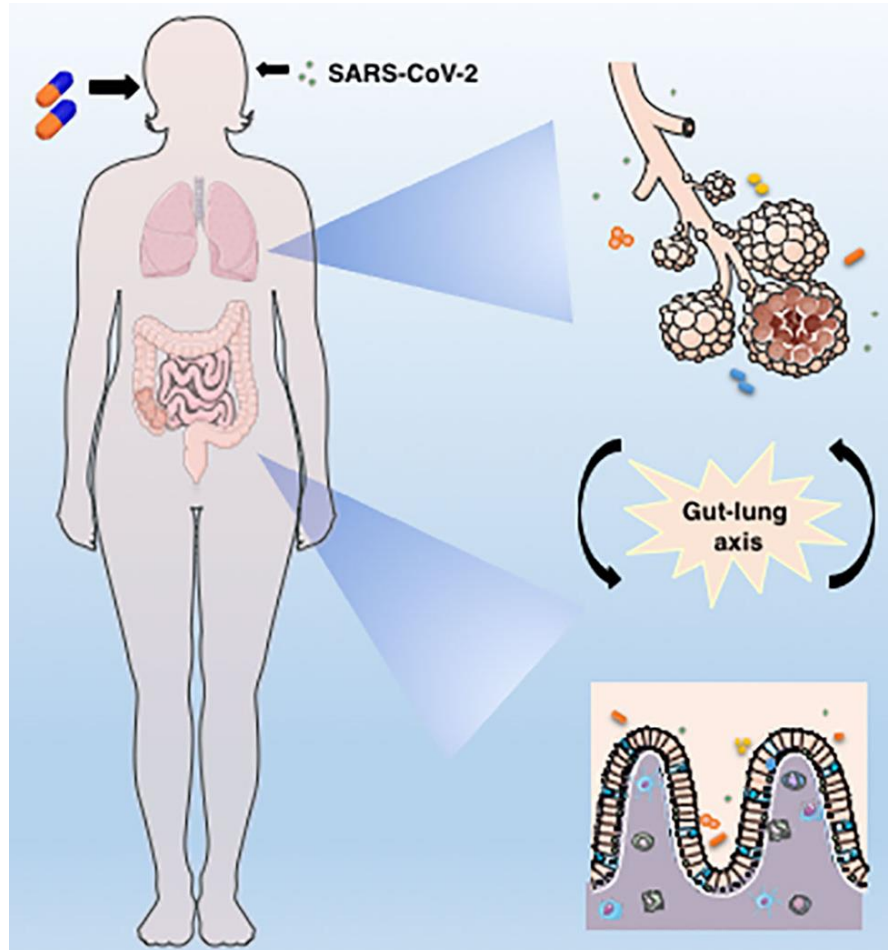
Knochen-
mark

Lunge



Belkaid & Harrison 2017

Bsp.: Steuerung der Immunität im Atemtrakt durch Darmkeime



De Oliveira, 2021

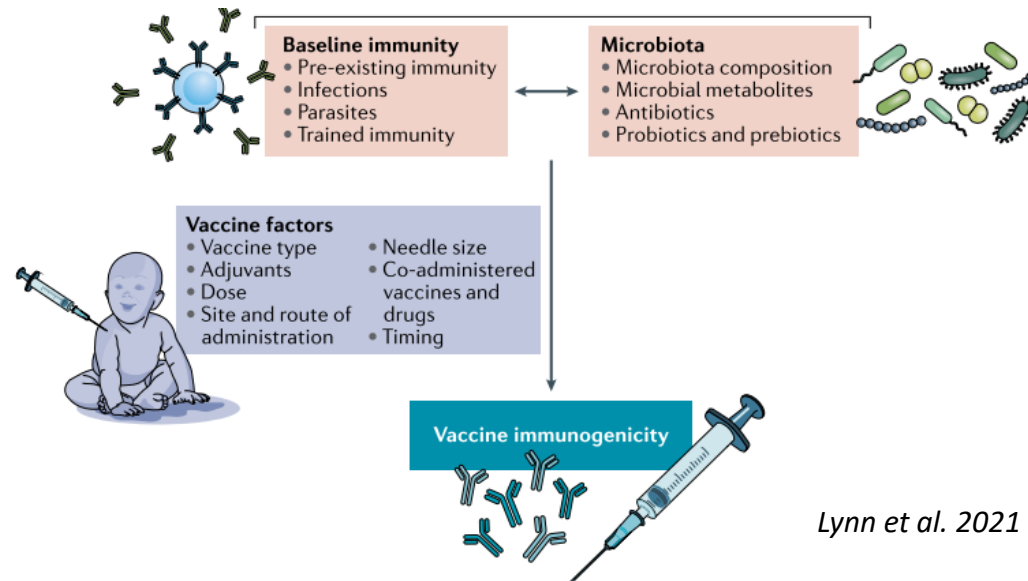
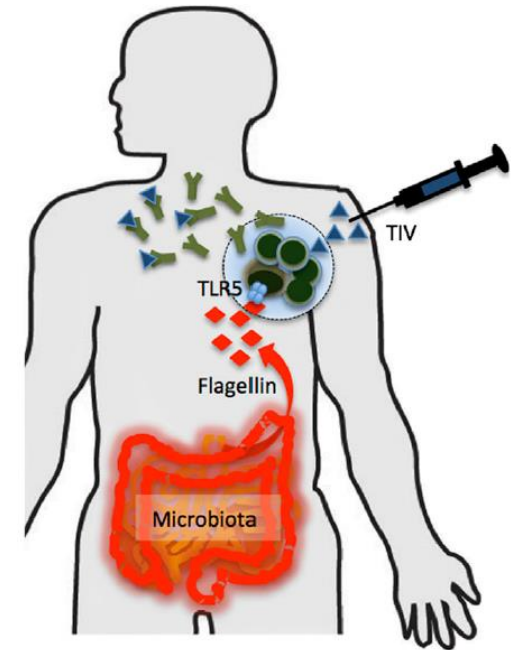
... wie Lungenepithelzellen die Replikation von Viren hemmen können



Bsp.: Steuerung von Impferfolgen durch Darmkeime

Influence of the microbiota on vaccine effectiveness *Valdez et al., 2014*

GUT MICROBIOTA PROVIDES A SOURCE OF NATURAL ADJUVANTS *Pabst & Hornef, 2014*



Lynn et al. 2021



... Veränderungen des Darm-Mikrobioms können die Effizienz von Impfungen beeinflussen...

Der Darm als Schaltzentrale für das Immunsystem

Eine alte Weisheit!

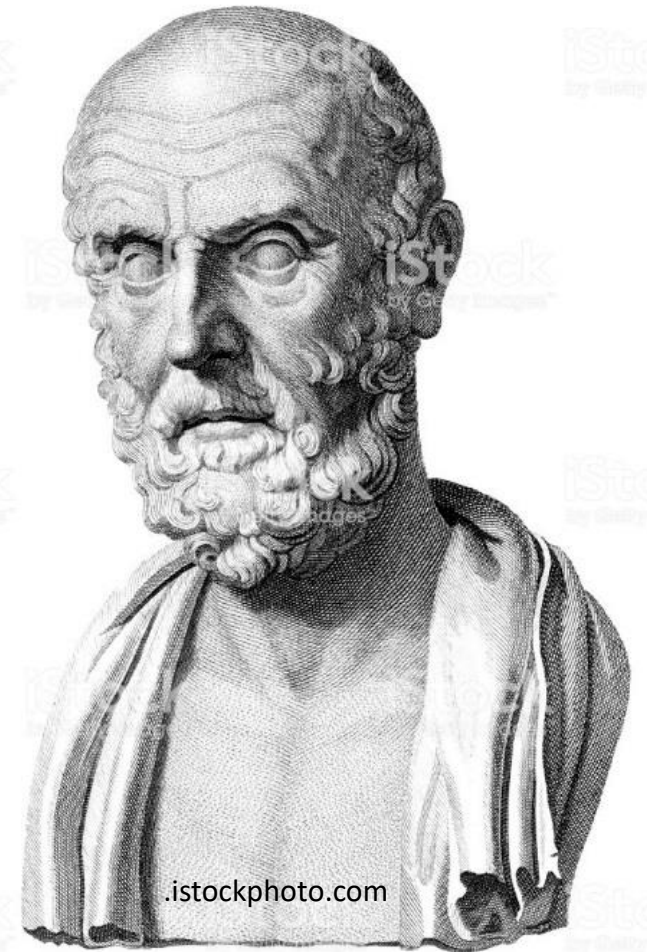
!

“Alle Krankheiten beginnen im Darm”

!

“Lass Nahrung deine Medizin sein ...”

Hippokrates 460 – 370 v.d.Z



Pränatale Programmierung der Schaltzentrale „Darm“

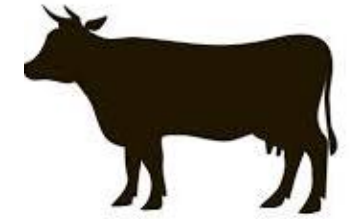
IMMUNOLOGY

Immune imprinting in utero

Mild maternal infection causes tissue-specific epigenetic imprinting in utero

Amir & Zeng, 2021

Pränatales Programmieren beim Haustier



Prenatal stress, fetal imprinting and immunity

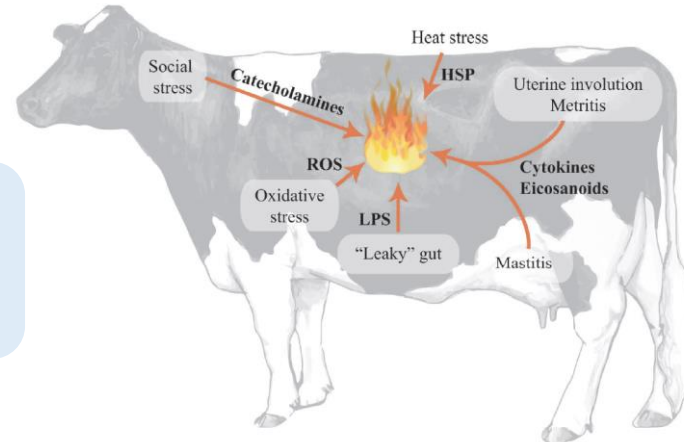
Merlot et al. 2008

Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease

Parisi et al. 2021



Viele Stressoren

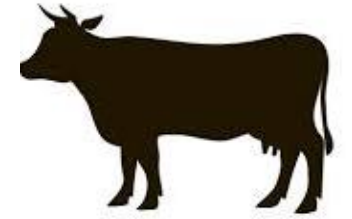


Bradford et al. 2015



**Biologische Aktivität
des Kolostrums?**

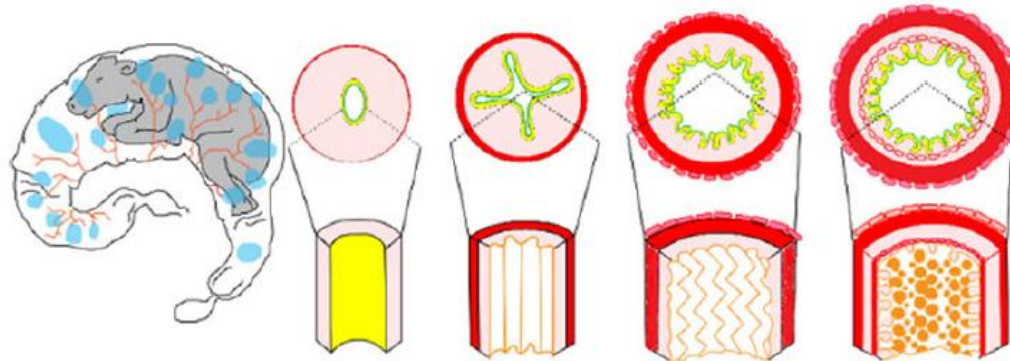
Pränatales Programmieren beim Haustier



Energie-Restriktion

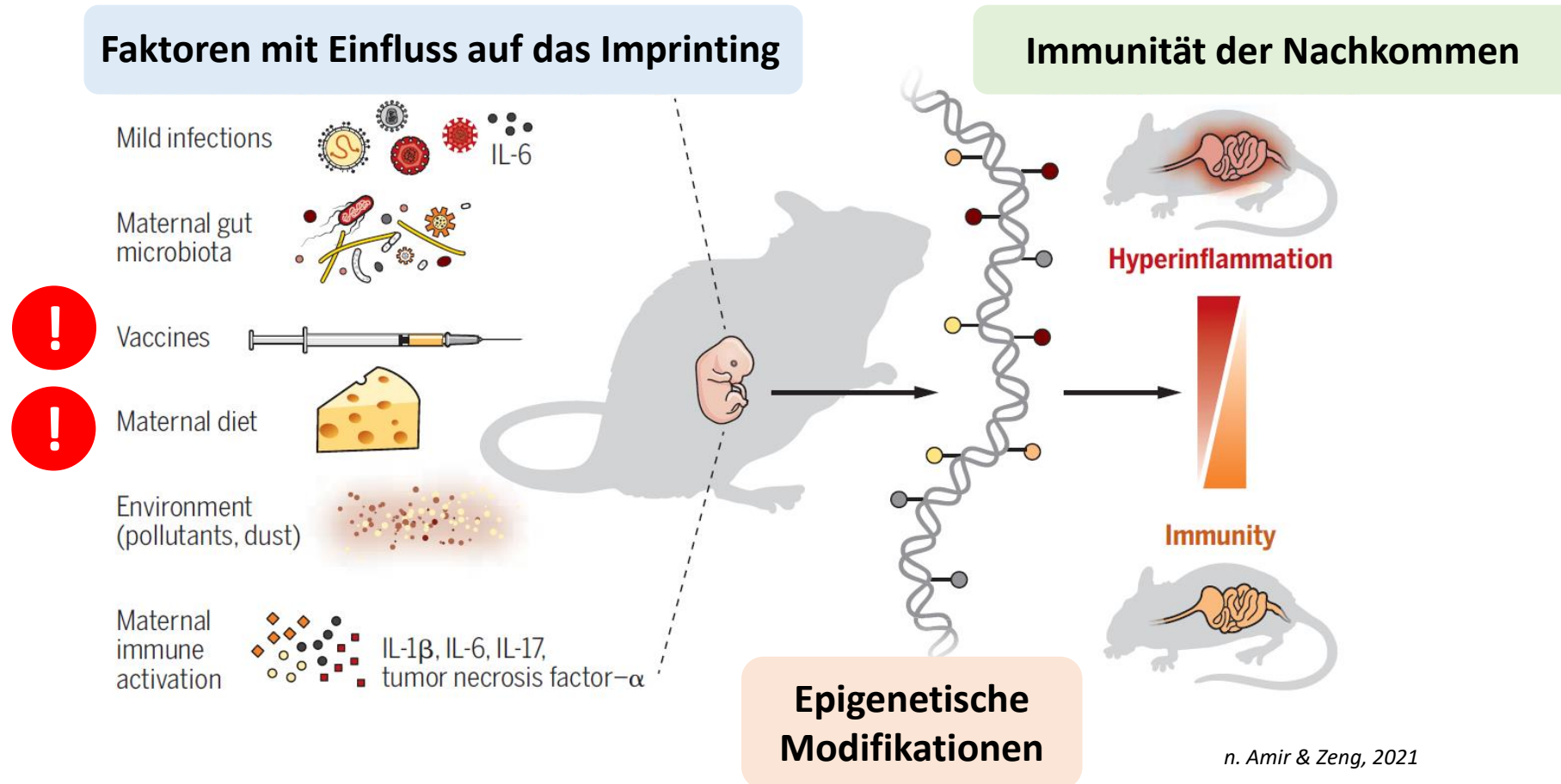


Fetale Darmentwicklung

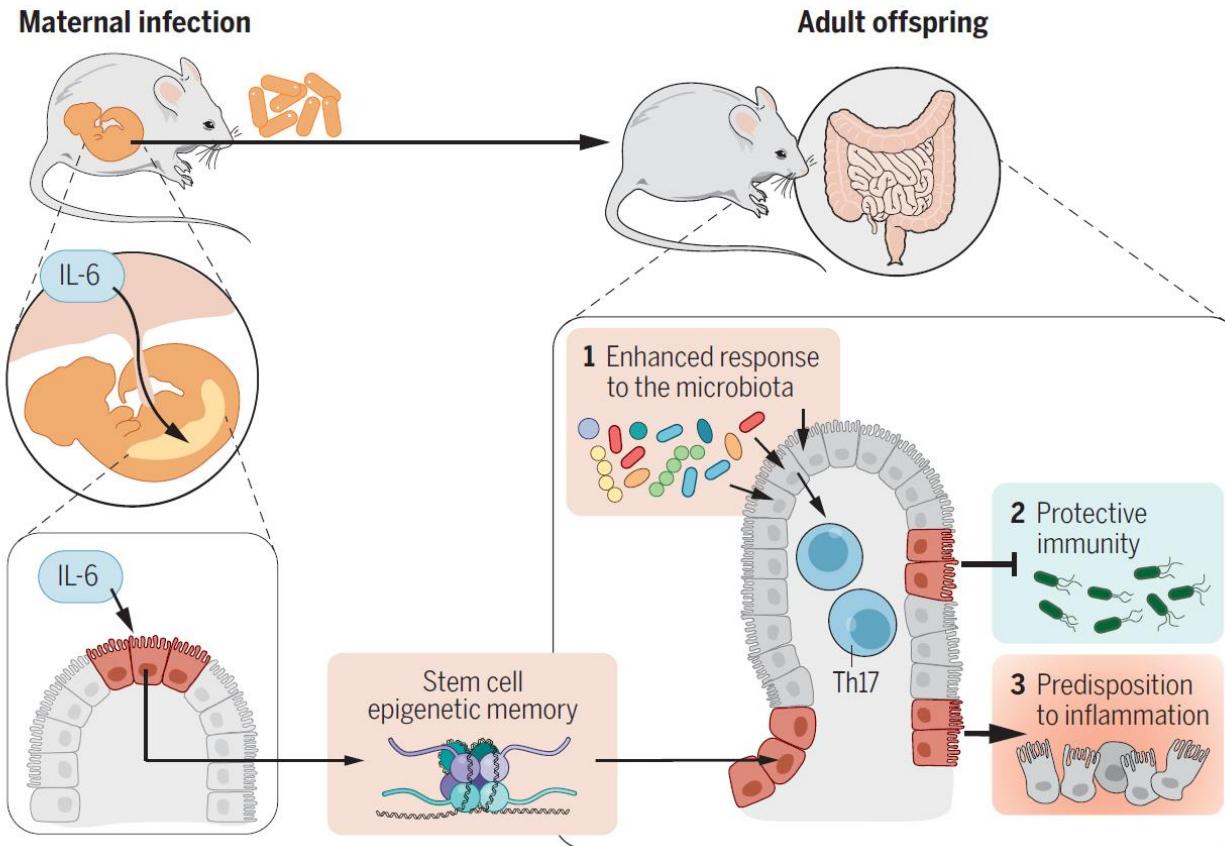


Osorio, 2020

Pränatale Programmierung durch die Mutter



Pränatale Programmierung durch die Mutter



Lim et al. 2021

Milde Infektion der Mutter

Nachkommen

- Darm-Epithel-Stammzellgedächtnis
- ANDERE Art der Reaktion
 - auf Erreger
 - auf Darmkeime

Programmierung der Schaltzentrale Darm

durch Kolostrum



**Darm-Immunsystem
muss sich entwickeln**



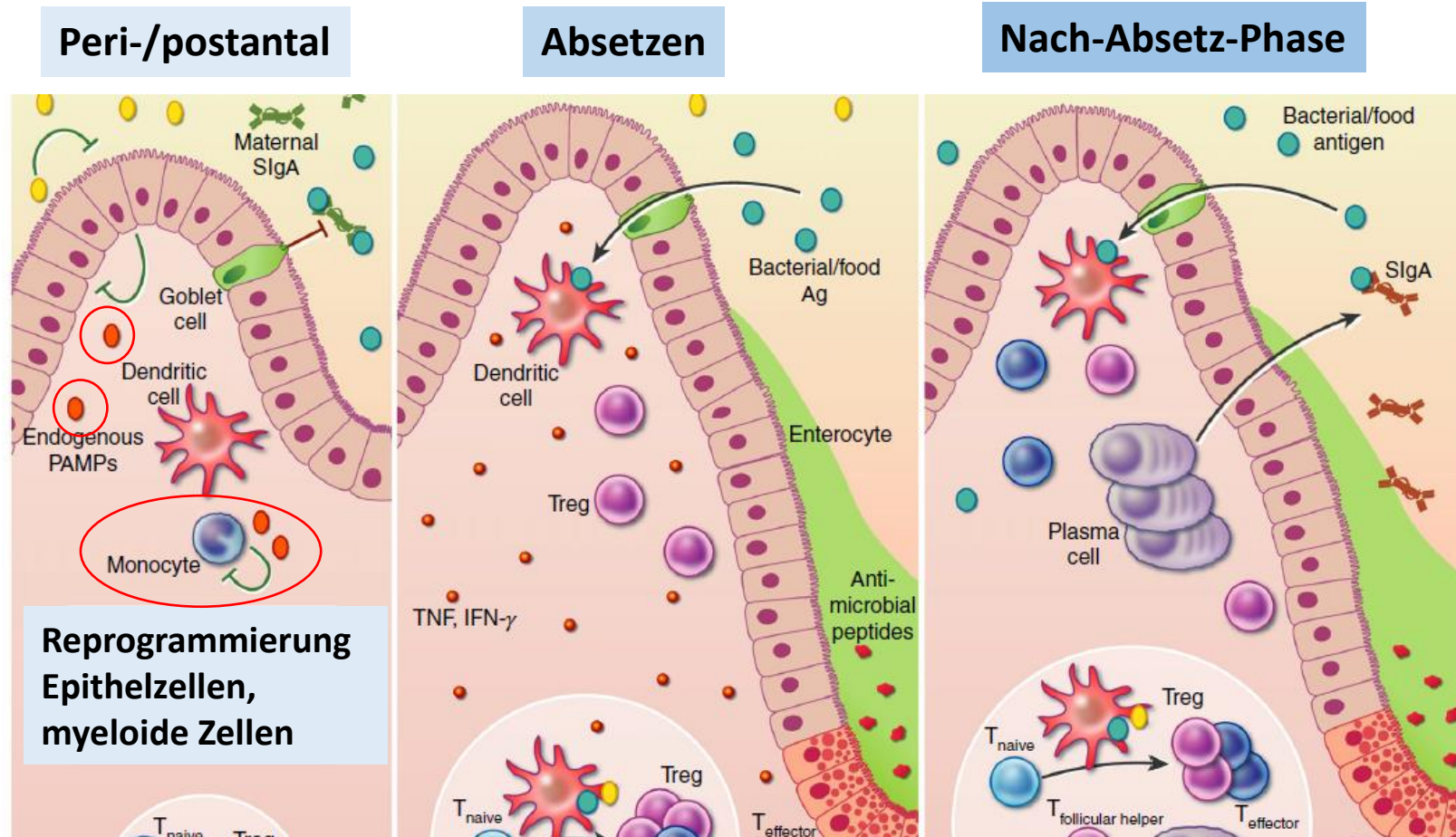
**Mikrobiom muss sich
ausbilden**



***Regulierte Immun-Antworten
sind noch nicht gesichert***

Kolostrum flutet einen noch unreifen Darm

das Darm-Immunsystem muss sich entwickeln



Kolostrum



Zyto- & Chemokine



Wachstumsfaktoren



Zelluläre Vesikel



micro RNA



Lebende Zellen



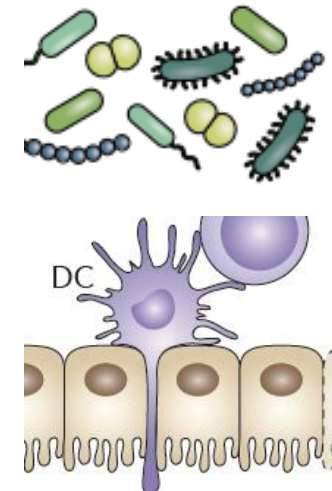
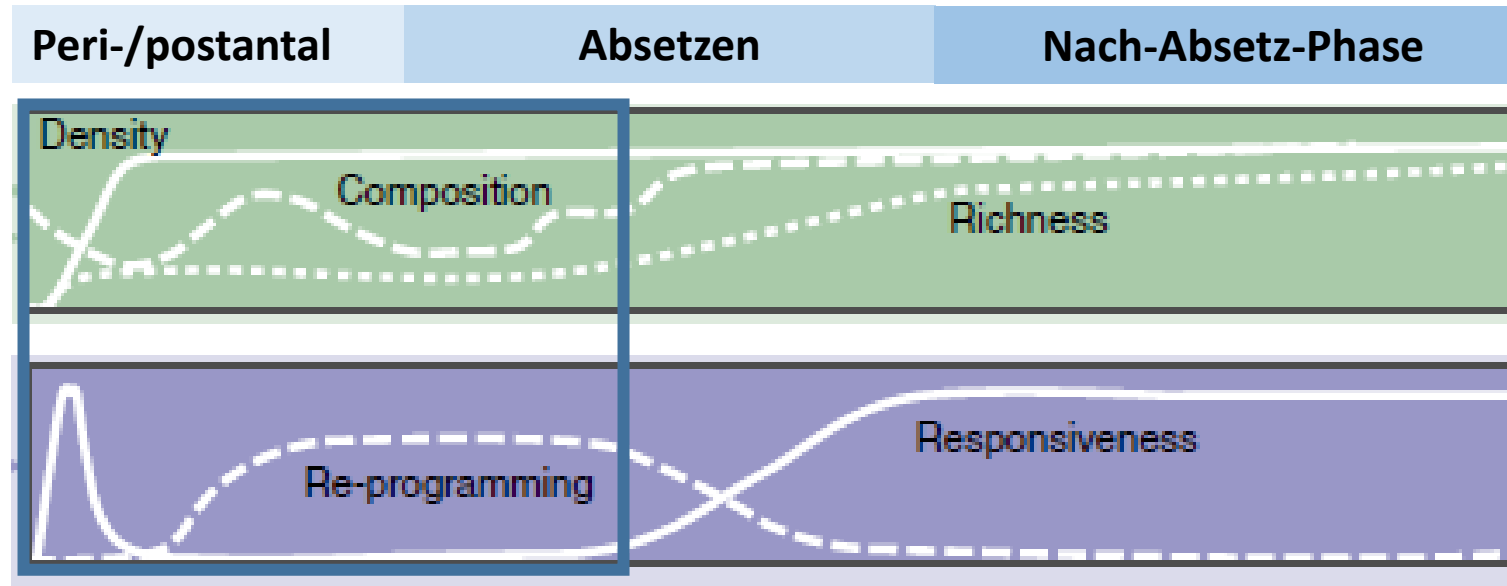
Oligosaccharide



Mikroben

Frühe postnatale Veränderungen

Mikrobiota und residente Zellen



Nach Hornef and Torow, 2019

Kolostrale Oligosaccharide

wichtige Treiber der Erziehung

Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama

Bode 2012



Frau: 20 g/L
Sau: 12 g/L
Kuh: 1 g/L

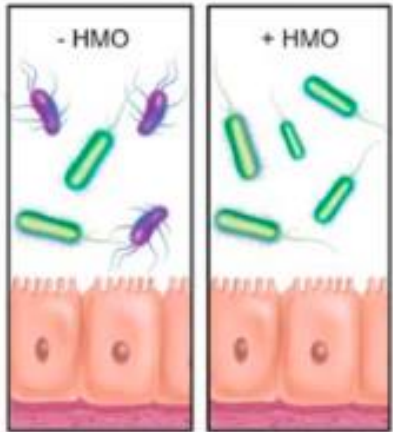


**Diverse Moleküle
(60 - 100)**

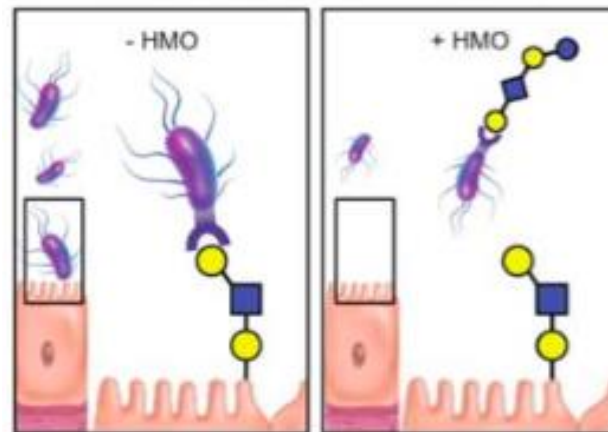
Kolostrale Oligosachccharide

wichtige Treiber der Erziehung

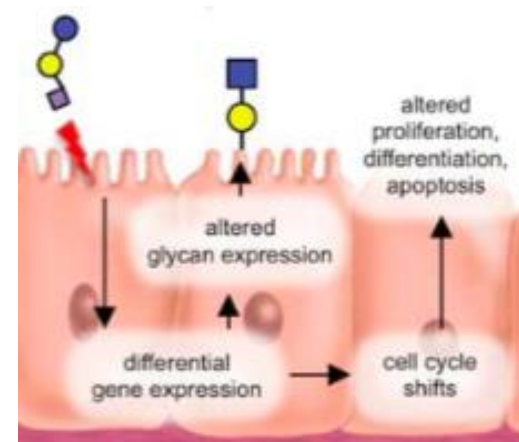
Präbiotisch



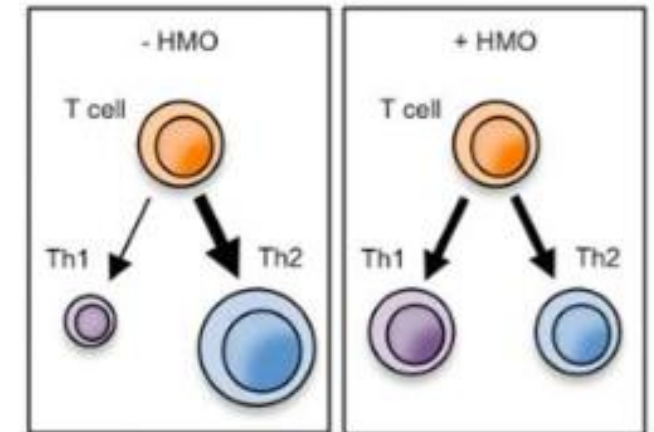
Adhäsions-hemmend



Programmierend

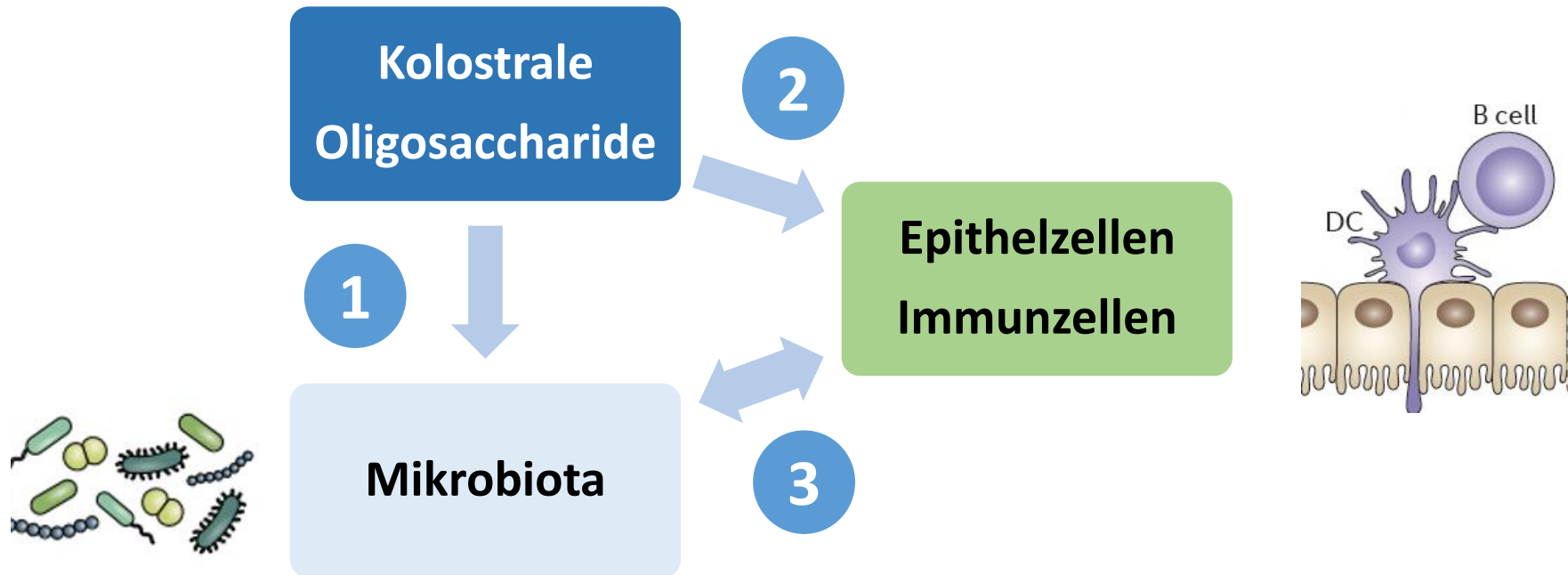


immunmodulatorisch



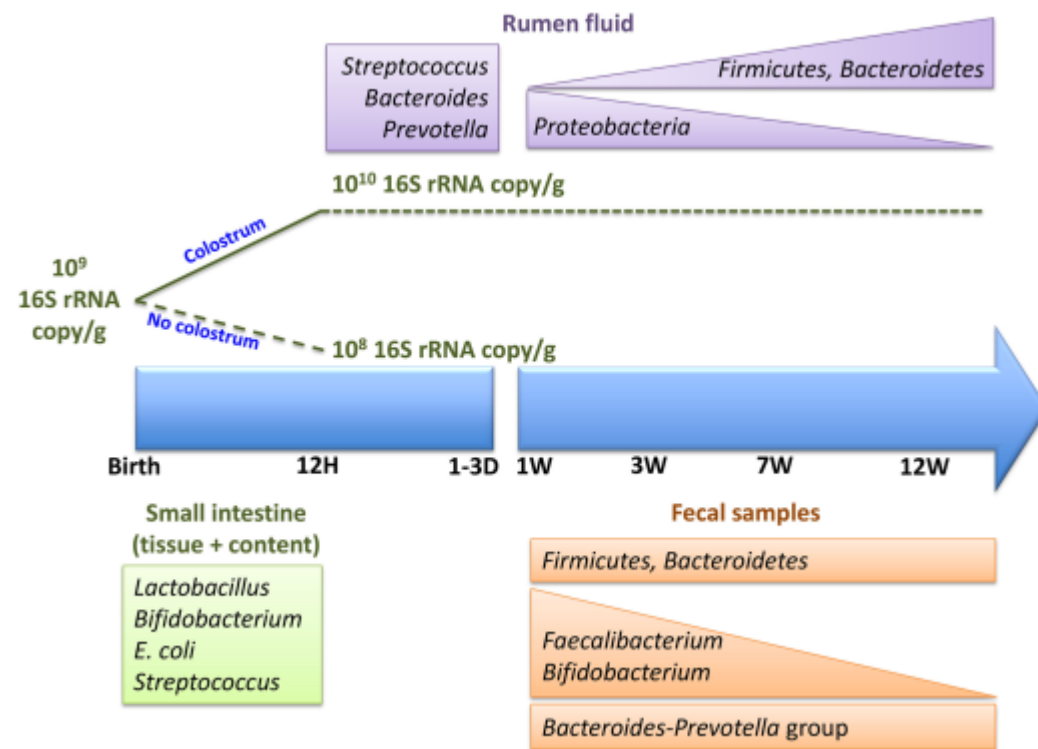
Nach Bode (2012)

Kolostrum fördert die Entwicklung der *Schaltzentrale* Darm

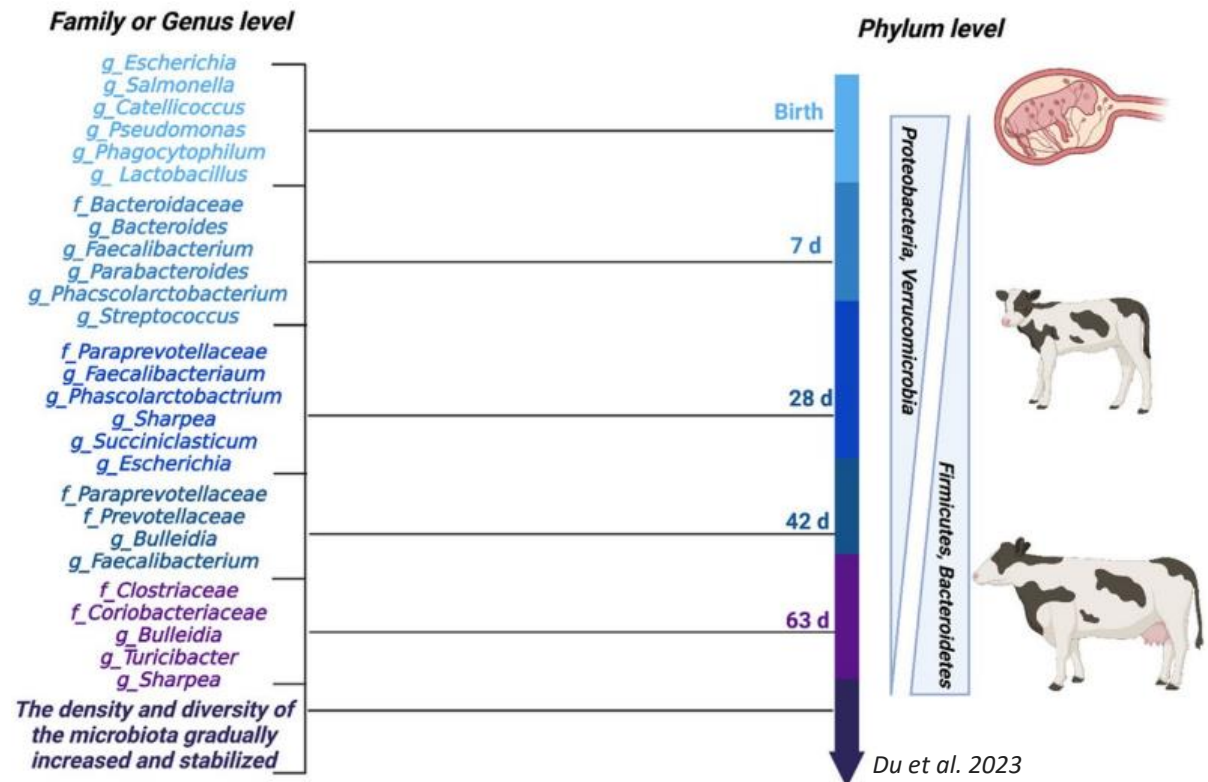


Die Entwicklung des Darm-Mikrobioms

ein Selbstläufer?



Malmuthuge et al. 2015



Du et al. 2023

Das Mikrobiom ist steuerbar durch Kolostrum-Management und Folgefütterung



Kolostrum-Versorgung

Altered mucosa-associated microbiota in the ileum and colon of neonatal calves in response to delayed first colostrum feeding

Ma et al. 2019

2 L past. Kolostrum

a) 45 min

b) 6 h

c) 12 h

Nach der Geburt



Enterococcus, Streptococcus, ↑
Faecalibacterium ↑
Lactobazillus ↓



Milch-Volumen

The effects of feeding high or low milk levels in early life on growth performance, fecal microbial count and metabolic and inflammatory status of Holstein female calves

Alimirzaei et al. 2020

GERING Pasteur. Milch (10% BW) -> Tag 51

HOCH Milch (20% BW) -> Tag 21
Milch (10% BW) Tag 22 -> Tag 51

Lactobazillus ↑

E. coli ↓

Weniger Entzündungen, weniger Fieber

Das Futtermanagement beeinflusst auch das Mikrobiom an anderer Stelle

Feeding Pasteurized Waste Milk to
Preweaned Dairy Calves Changes
Fecal and Upper Respiratory Tract
Microbiota

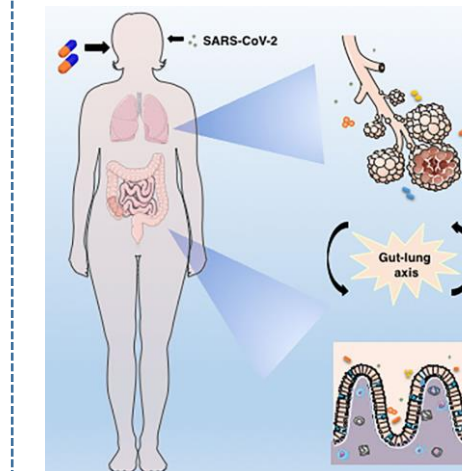
Maynou et al. 2019

Tag 2 - 49

A) Past. Milch 28.6% Prot. 30,0% Fett

B) Milch-Aust. 27.5% Prot. 32.1% Fett

Sie erinnern sich?

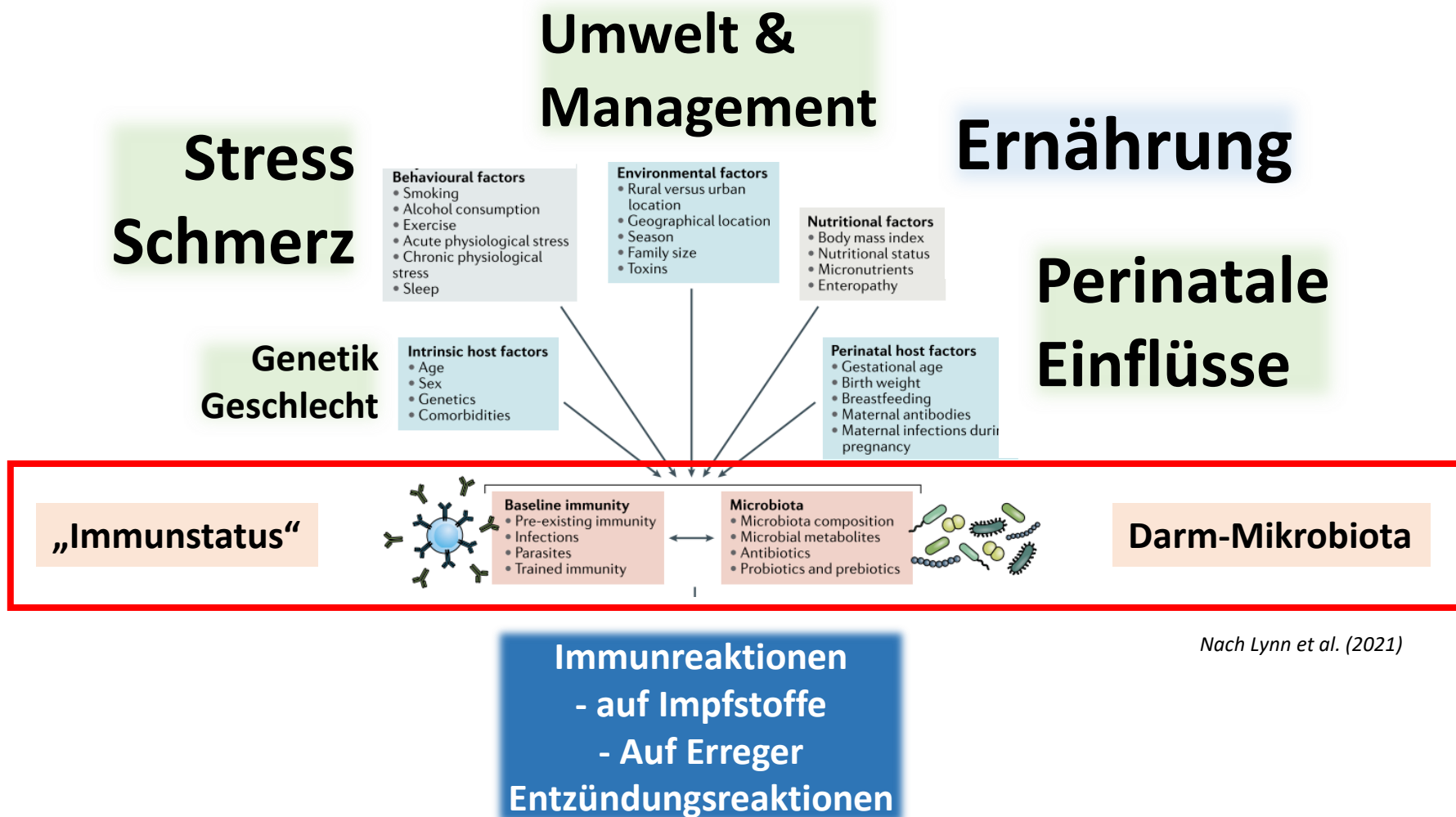


Die anti-virale Immunität
im Atemtrakt wird vom
Darm-Mikrobiom
gesteuert

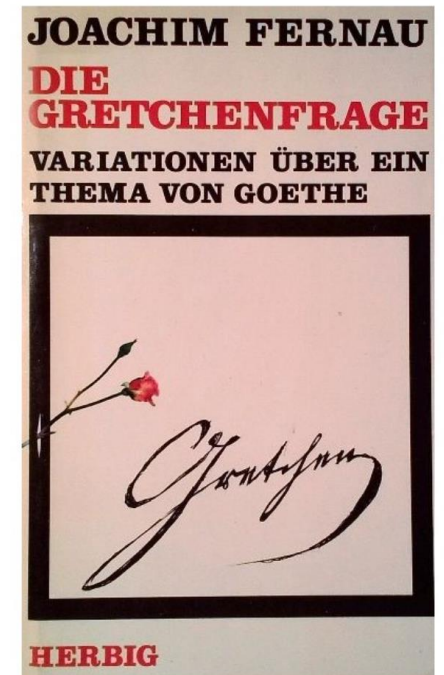
De Oliveira, 2021

Wie wird die Schaltzentrale am besten beeinflusst?

Fütterung ist wichtig – aber nicht einfach



Nach Lynn et al. (2021)



Vielen Dank!

