

March 5-6th, 2016, Miami
Fact sheet #1

Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota: Ein neuer Biomarker?

Ohne Biomarker würde die moderne Gesundheitsversorgung kaum existieren. Diese messbaren biologischen Indikatoren ermöglichen es Ärzten, den Gesundheitszustand ihrer Patienten zu beurteilen, Krankheiten zu diagnostizieren und Erkrankungsrisiken vorauszusagen. Während des vergangenen Jahrzehnts hat man auf dem äußerst dynamischen Gebiet der Darmmikrobiota-Forschung zwei entscheidende Entdeckungen gemacht: zum einen, dass die Darmmikrobiota wie ein eigenes Organ zu betrachten ist, das so grundlegende Funktionen wie die Verdauung von Ballaststoffen oder die Versorgung des menschlichen Wirtsorganismus mit kurzkettigen Fettsäuren, Vitaminen und Mineralien übernimmt; zum anderen, dass die mikrobiellen Gemeinschaften, die den Darm bewohnen, ein riesiges Potential an neuen Biomarkern liefern. Denn da die Zusammensetzung der Darmmikrobiota eng mit der Ernährung wie auch mit der Darm- und Stoffwechselgesundheit zusammenhängt, eignet sie sich gut als Indikator für viele Facetten der körperlichen Verfassung. Sie kann vorhersagen, ob eine bestimmte Ernährung wahrscheinlich zu Übergewicht führen wird, sie vermag Darmentzündungen anzuzeigen und sie kann bei der Prognose des Darmkrebsrisikos helfen. Aber aktuellen Erkenntnissen zufolge kann die Zusammensetzung der Darmmikrobiota sogar mehr sein als ein bloßer Indikator. Sie ist unter Umständen auch ein verursachender Faktor bei der Entstehung von Krankheiten ebenso wie bei ihrer Kontrolle und Behandlung. Dieses Factsheet liefert drei Beispiele für Spitzenforschung aus dem Bereich darmmikrobieller Biomarker, die beim gerade beendeten Gut Microbiota for Health World Summit 2016 präsentiert wurden.

Darm-Profiling: Neue Biomarker für Stoffwechselkrankheiten

Um Stoffwechselkrankheiten wie Adipositas, Insulinresistenz oder Typ-2-Diabetes (T2D) zu diagnostizieren oder zu prognostizieren, verwenden Ärzte üblicherweise Biomarker wie den Body-Mass-Index oder den Glukoseblutspiegel. Diesen „klassischen“ Parametern gesellt sich jetzt die Zusammensetzung der Darmmikrobiota als ein neuartiger Biomarker hinzu. Die Grundlage liefern die sich häufenden Nachweise dafür, dass sich die



*Max Nieuwdorp,
The Netherlands*

March 5-6th, 2016, Miami Fact sheet #1

Zusammensetzung der Darmmikrobiota bei Patienten mit Stoffwechselerkrankungen deutlich verändert. Allerdings kann nicht jeder Wechsel der mikrobiellen Zusammensetzung bei solchen Patienten als Biomarker für ihre Krankheit gelten. Entscheidend ist vielmehr die Art der Veränderung. Darauf machte **Prof. Max Nieuwdorp** (Universität Amsterdam / Die Niederlande) aufmerksam. Es sind nämlich nicht nur Antibiotika, sondern auch andere – zum Beispiel antidiabetische – Medikamente, die ebenfalls die Mikrobiota beeinflussen können. „Wir haben kürzlich gezeigt, dass T2D-Patienten, die das Diabetes-Medikament Metformin nahmen, im Vergleich zu solchen ohne dieses Medikament erhöhte *Enterobacteriaceae*-Konzentrationen und reduzierte *Clostridium*- und *Eubacterium*-Konzentrationen aufwiesen. In solchen Fällen kann also das echte mikrobielle T2D-Profil durch Metformin oder andere Medikamente überlagert sein.“

Wenn man jedoch solche verzerrenden Faktoren ausschaltet, wird klar, dass es tatsächlich direkte und enge Verbindungen zwischen Stoffwechselkrankheiten und der Darmmikrobiota-

“Es ist anzunehmen, daß
Behandlungen von Typ
2-Diabetes zukünftig,
zumindest teilweise,
auf Eingriffen in die
Mikrobiota beruhen
könnten.“

Max Nieuwdorp,
The Netherlands

Zusammensetzung gibt. Prof. Nieuwdorp präsentierte sowohl von ihm selbst als auch von anderen Wissenschaftlern durchgeführte Studien, die ein immer genaueres Bild dessen, was sich hier abspielt, bieten: Dazu gehört zum Beispiel der Befund, dass eine Anreicherung von *Lactobacillus gasseri* und *Streptococcus mutans* im Darm als ein guter Voraus-Indikator für die Entstehung von Insulinresistenz dient, die ebenso wie Fettleibigkeit eine mögliche Vorstufe zu T2D ist. Von gleicher Bedeutung ist die Beobachtung, dass Patienten mit dieser Krankheit eine geringere Menge an Bakterien wie *Roseburia* und *Faecalibacterium prausnitzii*

aufweisen, die Buttersäure – eine gesunde kurzkettige Fettsäure – erzeugen. Untersuchungen der Mikrobiota können somit dazu beitragen, frühzeitig zu erkennen, wer ein Risiko für Stoffwechselerkrankungen trägt.

Wichtiger noch: Die Unterscheidung verschiedener Typen der mikrobiellen Zusammensetzung und ihre Verknüpfung mit klassischen klinischen Biomarkern könnte diagnostische Muster liefern, mit deren Hilfe sich bestimmen lässt, welche Art vorbeugender oder therapeutischer Maßnahmen

March 5-6th, 2016, Miami

Fact sheet #1

für den jeweiligen Patienten am passendsten ist. Personalisierte Behandlungen wären äußerst wünschenswert, um die breite Palette möglicher gesundheitsverbessernder Maßnahmen einzugrenzen: Während für manche Patienten Änderungen im Lebensstil, zum Beispiel durch sportliche Aktivitäten, geeignet sein mögen, benötigen andere vielleicht eine besondere Diät, Präbiotika, Probiotika, bestimmte Medikamente oder – in schweren Fällen – chirurgische Eingriffe gegen Übergewicht.

Neue Studien konnten zeigen, dass sich mit Hilfe der Darmmikrobiota Krankheiten nicht nur erkennen, sondern auch beeinflussen lassen. Es wurde nachgewiesen, dass Proben fäkaler Mikrobiota von gesunden Spendern, die in den Darm von Patienten mit metabolischem Syndrom verpflanzt wurden, die Insulinempfindlichkeit verbesserten. „Es ist anzunehmen, dass T2D-Behandlungen zukünftig, zumindest teilweise, auf Eingriffen in die Mikrobiota beruhen könnten. Allerdings sind Fäkaltransplantationen mit einigen Risiken verbunden, wie zum Beispiel der Übertragung von Krankheitserregern. Deshalb müssen sicherere Strategien entwickelt werden“, sagte Prof. Nieuwdorp. Ein vielversprechender Weg besteht darin, nach bakteriellen Stämmen mit therapeutischem Potential zu suchen. Sie können als neuartige Probiotika dienen und das Spektrum bereits bekannter heilsamer Mikro-Organismen ergänzen. Auch Impfungen könnten eine künftige Option darstellen. Prof. Nieuwdorp zufolge wurde kürzlich ein von einem Adipositas-Patienten stammender *Enterobacter sp.*-Stamm isoliert, der die nötigen Kriterien erfüllt und für diesen Zweck geeignet ist. „Diese Ansätze führen vielleicht zu Impfstoffen für die Behandlung von Stoffwechselerkrankungen“, so Prof. Nieuwdorp.

Verringerung des Darmkrebsrisikos durch Ernährungswechsel

Die Darmmikrobiota ist eng mit der täglichen Nahrungsaufnahme verbunden. Deshalb kann ihre Zusammensetzung als Biomarker sowohl für Ernährungsgewohnheiten als auch damit zusammenhängende Krankheitsrisiken dienen. **Prof Stephen J. O’Keefe** (Universität Pittsburgh/USA) und sein Team haben in einer Untersuchung, in der es um die Verbindungen zwischen Ernährung und Risikofaktoren für Darmkrebs ging, gezeigt, wie schnell sich die Darmmikrobiota durch einen Ernährungswechsel ändern lässt. Mehr noch: Ihre Forschungen haben aufgedeckt, dass Darmbakterien nicht nur von entscheidender Bedeutung als Indizien für



Kishore Vipverla, USA

March 5-6th, 2016, Miami

Fact sheet #1

Krankheitsrisiken sind, sondern auch als Verbindungsglieder zwischen der Ernährung und diesen Risiken. Das weist den Mikro-Organismen des Darms einen Ort in der Kausalkette der Krankheitsentstehung zu. Die Ergebnisse der Studie wurden von Prof O'Keefes Kollegen **Dr. Kishore Vipperla** vorgestellt.

“Die Darmmikrobiota kann als Biomarker sowohl für Ernährungsgewohnheiten als auch für damit zusammenhängende Krankheitsrisiken dienen.”

*Stephen J. O'Keefe,
USA*

Darmkrebs hat bekanntermaßen viel mit dem westlichen Lebensstil und insbesondere einer fleisch- und fettlastigen Ernährung mit nur wenigen Ballaststoffen zu tun. Dementsprechend sind die Darmkrebsraten in der westlichen Welt viel höher als in Afrika oder im fernen Osten. Um zu untersuchen, welche Rolle Ernährung und Darmbakterien spielen, führten die Wissenschaftler eine Studie durch, an der zum einen 20 gesunde, Afro-Amerikaner mittleren Alters – die Bevölkerungsgruppe mit dem höchsten Darmkrebsrisiko in den USA – teilnahmen. Eine zweite Gruppe umfasste 20 Teilnehmer aus dem

ländlichen Südafrika, wo diese Krankheit nur sehr selten auftritt. Beide Gruppen tauschten unter kontrollierten Bedingungen und strikter Beobachtung ihre Ernährungsweisen: Die Amerikaner erhielten „traditionelle afrikanische“ Kost mit vielen Ballaststoffen und einem niedrigen Fleisch- und Fettanteil, während die Afrikaner westliche Nahrung mit viel Fleisch und Fett und wenig Ballaststoffen zu sich nahmen. Die Teilnehmer unterzogen sich vor und nach dem Ernährungswechsel einer Darmspiegelung und einer Analyse ihrer Darmmikrobiota. Zu Beginn, als die Gruppen noch ihrem üblichen Speiseplan folgten, entdeckte man bei fast der Hälfte der amerikanischen Teilnehmer Polypen, die entfernt wurden, da sie zu Tumoren werden können. Von den Afrikanern hatte niemand eine solche Geschwulst. Biopsie-Proben, der Schleimhaut, an verschiedenen Stellen im Darm entnommen, zeigten bei den Amerikanern nach dem Wechsel zur „traditionell afrikanischen“, also fettarmen und ballaststoffreichen Ernährung deutlich eingedämmte Entzündungsprozesse und eine Reduktion der Zellteilungs- und Zellwachstumsraten. Gleichzeitig bewirkte der Tausch den umgekehrten Prozess in den Därmen der afrikanischen Teilnehmer. Nach zwei Wochen westlicher Ernährung hatte sich so das Darmkrebsrisiko der Afrikaner dramatisch erhöht, wobei Entzündungen und die Wachstums- und Teilungsraten der Epithelzellen der Schleimhaut als wichtige Biomarker für diese Krankheit

March 5-6th, 2016, Miami

Fact sheet #1

gelten. Diese Veränderungen waren begleitet von bedeutsamen Veränderungen in den darmmikrobiellen Populationen. Sie betrafen aber weniger die Zusammensetzung der Darmmikrobiota als vielmehr das Wechselspiel zwischen den Bakterien: Die Forscher fanden heraus, dass ein wesentlicher Grund für die Veränderungen des Krebsrisikos in der Art lag, wie die Darmbakterien ihren Stoffwechsel änderten, um sich der Ernährung anzupassen. Bakterien, die Buttersäure erzeugen und solche, die komplexe Kohlenhydrate fermentieren können, verstärkten offenbar ihre Zusammenarbeit, als sie mit einer fettarmen und ballaststoffreichen Nahrung versorgt wurden, während die alternative Ernährungsart genau diese Verbindungen reduzierte. Die Auswirkungen dieser unterschiedlich gearteten Netzwerkaktivitäten waren beträchtlich: In der Gruppe der Amerikaner bewirkte die afrikanische Kost unter anderem eine erhöhte Erzeugung der zu den kurzkettigen Fettsäuren gehörenden Buttersäure, die durch die bakterielle Metabolisierung von Ballaststoffen entsteht.

Buttersäure hat, ähnlich wie andere kurzkettige Fettsäuren wichtige krebsverhindernde Wirkungen. Dazu gehören die Stärkung der Darmbarriere, die Unterstützung des Immunsystems und eine Säuerung des Darminnen, die die Zahl der Krankheitskeime verringert. Zugleich waren sekundäre Gallensäuren – ein bakterielles Stoffwechselprodukt, das an der Krebsentstehung beteiligt ist – reduziert. Und wieder bewirkte die westliche Nahrung bei den afrikanischen Teilnehmern den gegenteiligen Effekt.

Frühere Untersuchungen zeigen, dass das ursprünglich niedrige Darmkrebsrisiko von Immigranten nach einer Generation der Verwestlichung das Niveau des Einwanderungslandes erreicht. „Unseren Ergebnisse zufolge braucht eine westliche Ernährungsweise sogar nur zwei Wochen, um Veränderungen in den Darmkrebs-Biomarkern der Schleimhaut und der Mikrobiota auszulösen. Dabei spielt der Stoffwechsel der Darmbakterien als Zwischenglied eine sehr wichtige Rolle“, so Dr. Kishore Vippera. „Anders herum betrachtet sind das aber gute Nachrichten: Es ist wahrscheinlich nie zu spät, um durch eine Änderung der täglichen Essgewohnheiten das eigene Darmkrebsrisiko zu senken. Unsere Resultate besagen, dass eine Erhöhung des Ballaststoff-Anteils in westlicher Kost auf etwa 50 Gramm pro Tag und eine Verminderung des Fettanteils um die Hälfte das Darmkrebsrisiko wahrscheinlich um das Zehnfache verringert. Zudem erscheinen Darmbakterien jetzt als lohnender Ansatzpunkt für die Entwicklung von Maßnahmen zur Prävention und Behandlung von Darmkrebs.“

March 5-6th, 2016, Miami
Fact sheet #1

Gefährliches Ungleichgewicht: Krebserzeugenden Bakterien auf der Spur

Zu den wichtigsten Krankheiten, die mit einer unausgewogenen Darmmikrobiota in Verbindung stehen, gehören chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis und Morbus Crohn sowie Darmkrebs. Diese Krankheiten hängen eng zusammen, da das Risiko von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, an Darmkrebs zu erkranken, etwa 60 % höher ist als das gesunder Personen. Zahlreiche Studien belegen, dass die Vielfalt der Darmmikrobiota bei solchen Patienten insgesamt vermindert ist und dass sich die Anteile bestimmter Bakterienarten verändert haben. Wie Bakterien, insbesondere zu den *Enterobakterien* gehörende *E.coli*-Arten an der Entstehung von Colitis und Darmkrebs beteiligt sein können, stand im Mittelpunkt des Vortrags von **Prof. Christian Jobin** (Universität von Florida, Gainesville/USA).



Christian Jobin, USA

E. coli ist ein häufiger Bewohner auch gesunder menschlicher Därme. Er gehört zu den sogenannten kommensalen Bakterien, die sich von denselben Substanzen ernähren wie ihre menschlichen „Gastgeber“, auch wenn sie andere Bestandteile nutzen. Man würde also *E. coli* nicht von vornherein für den typischen Bösewicht der mikrobiellen Gemeinschaft halten. Es gibt jedoch, wie Prof. Jobin ausführte, bestimmte Stämme, die bei CED- und Darmkrebs-Patienten

vorkommen und besonders gefährlich sind, weil sie sich an die Epithelzellen, die die Darmschleimhaut auskleiden, heften und in sie eindringen. Diese sogenannten adhärenz-invasiven *E. coli* (AIEC) können nicht nur Entzündungen auslösen, sondern sind auch in der Lage, Abfallprodukte der Entzündung als Energiequellen zu nutzen. Das heißt, sie erzeugen nicht nur eine schädliche mikrobielle Umgebung, sondern ernähren sich zugleich davon – eine Fähigkeit, die konkurrierenden Bakterien fehlt. Noch mehr Grund zur Besorgnis gibt, dass AIEC ein Genotoxin namens Colibactin erzeugen, das die DNA schädigt und eine wichtige Rolle bei der Tumorentstehung spielt. Das krebserzeugende Potential dieses Proteins wurde in vorklinischen Versuchen bestätigt.

„Bestimmte Bakterienstämme, die bei Darmkrebs-Patienten vorkommen, sind besonders gefährlich, weil sie sich an die Epithelzellen der Darmschleimhaut heften und in sie eindringen.“

Christian Jobin,
USA



March 5-6th, 2016, Miami

Fact sheet #1

Da eine westliche – fett- und zuckerlastige – Ernährungsweise die Besiedelung des Darms durch AIEC fördert, spielen Essgewohnheiten für die Krankheitsentwicklung wahrscheinlich eine wichtige Rolle. Wie Experimente zeigten, verlieren *E.coli*-Stämme, deren Fähigkeit, Colibactin zu erzeugen, genetisch ausgeschaltet war, ihre Darmkrebs fördernde Wirkung, obwohl sie immer noch Entzündungen auslösen können. Daraus folgt, dass Entzündung und Tumorentstehung auf mikrobiologischer Ebene als zwei getrennte Prozesse zu betrachten sind. „Der klinische Nutzen, der sich aus der Erforschung dieser und anderer Verknüpfungen zwischen Menschen mit CED oder Darmkrebs und ihrer Mikrobiota ergibt, ist enorm, denn sie wird uns ermöglichen, innovative Strategien zu entwerfen, um diese Krankheiten vorherzusagen, sie zu entdecken und zu behandeln“, resümierte Prof. Jobin.

Medienkontakt:

impressum health & science communication

Email: gutmicrobiota@impressum.de

Tel: +49 (0)40 – 31 78 64 10