

Neues zur Rolle der Darmmikrobiota und Probiotika

Bericht vom International Yakult Symposium, 19.-20. April 2018, Gent

Weltweit arbeiten Wissenschaftler mit Begeisterung daran, die Rolle des Darms und seiner Mikrobiota immer weiter zu entschlüsseln. Auch beim 9. International Yakult Symposium stand die Frage im Mittelpunkt, wie Darmbakterien und insbesondere Probiotika die Gesundheit beeinflussen können. Rund 180 Teilnehmer aus 16 Ländern waren zu diesem vielseitigen und spannenden Symposium nach Gent gekommen.

Wir und unsere Mikroben

Der menschliche Darm beherbergt ein komplexes mikrobielles Ökosystem, Darmflora oder Mikrobiota genannt, das nicht nur aus Bakterien besteht, sondern vielmehr auch Hefen, Pilze und Viren umfasst. Mit Hilfe moderner Technologien lässt sich das genetische Material dieser Mikroorganismen in Stuhlproben enträtseln. Daraus lassen sich dann Informationen über die Zusammensetzung der Mikrobiota sowie auch über ihre Funktion ableiten. Auf diese Weise wird klar, dass jeder Mensch seine ihm eigene Mikrobiota hat. Sie ist so einzigartig wie etwa ein Fingerabdruck. Darüber hinaus durchlaufen die Zusammensetzung und Funktion der Mikrobiota im Laufe eines Lebens dynamische Veränderungen: Neugeborene haben eine andere Mikrobiota als Erwachsene und die Mikrobiota von jungen Erwachsenen unterscheidet sich wiederum von der Mikrobiota älterer Menschen. Diese hohe Variabilität macht es äußerst schwierig, wenn nicht gar unmöglich, zu definieren, wie eine gesunde Mikrobiota eigentlich aussieht.

Laufende Forschungsarbeiten zielen darauf ab, besser zu verstehen, was eine „normale“ Veränderung ist, welche Faktoren zu Veränderungen beitragen und ab wann sie die Mikrobiota erheblich stören. Prof. Cisca Wijmenga von der Universität Groningen (Niederlande) stellte beim International Yakult Symposium aktuelle Daten des Lifeline Projekts vor. Im Norden der Niederlande wurden Informationen zu Zusammensetzung der Mikrobiota, Blutparametern, Lebensstil, Essgewohnheiten und Gesundheitszustand von ca. 10 % der Gesamtbevölkerung erhoben und in einer großen Biobank mit dem Namen LifeLines zusammengetragen. Die Analyse dieser großen Datenmenge deutete darauf hin, dass die Ernährungsfaktoren eindeutig wichtiger sind als genetische Charakteristika des Wirts. Besonders wenn es darum geht, die Unterschiede in der Zusammensetzung der Mikrobiota zu erklären. Beispielweise bringt man den Konsum von Rotwein, Früchten, Gemüse, Lachs und Joghurt mit größeren Bakterienmengen der Gattung *Faecalibacterium* in Verbindung, welche in einer gesunden Mikrobiota vermehrt auftritt.

Veränderte Mikrobiota - Henne der Ei?

Aus großen Datensätze lassen sich auch Schlüsse zum Zusammenhang zwischen Zusammensetzung der Mikrobiota und bestimmten Erkrankungen ziehen. Diese Zusammenhänge deuten lediglich darauf hin, dass bestimmte Veränderungen der Mikrobiota gemeinsam mit bestimmten Erkrankungen auftreten. Sie lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass diese Veränderungen die Ursache für die Erkrankung sind. Es bedarf weiterer Forschung, um von einem reinen Zusammenhang hin zu einer kausalen Verbindung zu gelangen. Mechanismen müssen beleuchtet werden, die erklären, wie Bakterien Erkrankungen verursachen können. Zu diesem Zweck werden mehrere Proben von einer Untergruppe der LifeLines-Kohorte sowohl vor, als auch während und nach Ausbruch einer Erkrankung genommen, um die Entwicklung der Zusammensetzung der Mikrobiota zu analysieren. Veränderungen der Mikrobiota, die vor Ausbruch der Erkrankungen eintreten,

stehen wahrscheinlicher im kausalen Zusammenhang mit der Erkrankung. Veränderungen dagegen, die erst nach Ausbruch der Erkrankung zu Tage treten, sind eher als Folgen zu interpretieren.

Vom Mikrobiom zum Epigenom

Dass die Mikrobiota sich auf unsere Gesundheit auswirken kann – sowohl im positiven als auch im negativen Sinne – wurde in den zurückliegenden Jahrzehnten zunehmend anerkannt. Die Interaktionsmechanismen zwischen der Mikrobiota und dem Wirt werden jedoch noch untersucht. Professor Torsten Plösch von der Universität Groningen (Niederlande) erläuterte, wie diätische Nährstoffe und bakterielle Stoffwechselprodukte Einfluss auf die Physiologie und die Gesundheit des Wirts nehmen können, indem sie das Epigenom modulieren. Das Epigenom sind alle reversiblen Modifizierungen unserer DNA oder Histone, die sich auf die Genexpression auswirken, ohne die DNA-Sequenz zu verändern. Grundsätzlich geht es darum, dieselbe DNA auf andere Art und Weise zu nutzen. Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs), die das Hauptreaktionsprodukt der bakteriellen Fermentierung von nicht verdaulichen Kohlehydraten und Ballaststoffen im Dickdarm darstellen, werden schnell in die Kolonozyten des Wirts absorbiert. Innerhalb der Zellen können sie die Zugänglichkeit der DNA für die Transkription modifizieren. Außerdem kann der Transfer einer Methylgruppe aus diätischen Nährstoffen (so genannte Methyl-Spender) in bestimmte Regionen der DNA die Transkription der Gene blockieren. Auf diese Weise kann die Aktivität der Gene erhöht oder unterdrückt werden, je nachdem, ob sie benötigt werden oder nicht.

Die Bedeutung der Mikrobiota bei Erkrankungen und Stress

Die Darmmikrobiota hat nicht nur Auswirkungen auf unsere lokale Darmgesundheit, sondern auch auf entferntere Organe. Die Kommunikation der Mikrobiota mit distalen Organen kann über die Produktion von bioaktiven Stoffwechselprodukten erfolgen. Innerhalb des Darms produzieren die Bakterien zahlreiche Verbundstoffe, die den Wirt beeinflussen können. Kurzkettige Fettsäuren, die das Hauptendprodukt der Ballaststoffzersetzung im Dickdarm sind, spielen als Stoffwechselprodukte in diesem Zusammenhang eine Schlüsselrolle. Sie stimulieren bestimmte Rezeptoren auf der Oberfläche der intestinalen Zellen. Im Ergebnis dieser Interaktion sondert die Zelle Hormone in den Blutkreislauf ab, die Gehirn, Leber, Fettgewebe und Pankreas erreichen, wo sie das Hungergefühl, die Fettmasse und das Körpergewicht reduzieren. Ein kleiner Teil der kurzkettigen Fettsäuren kann auch in den Blutkreislauf gelangen und direkt mit anderen Organen, einschließlich des Gehirns, interagieren. Ein alternativer Mechanismus betrifft die Endocannabinoide. Einige Darmbakterien, wie beispielsweise *Akkermansia muciniphila*, modifizieren die Konzentration von Endocannabinoiden im Darm. Dabei handelt es sich um Zersetzungsprodukte von endogenen Lipiden, die verschiedene physiologische Funktionen, einschließlich des Appetits, regulieren. Diese Mechanismen könnten eine Rolle in Bezug auf die Entwicklung von Übergewicht, Insulinresistenz oder Typ-2-Diabetes spielen.

***Lactobacillus casei* Shirota reduziert Stressmarker**

Vielleicht weniger offensichtlich ist die Interaktion zwischen dem Darm und der Darmmikrobiota mit dem Gehirn. Nichtsdestotrotz kennen wir alle das Unwohlsein im Bauch, begleitet von Übelkeit oder Durchfall, wenn wir gestresst sind, ebenso die Schmetterlinge im Bauch, die uns zeigen, dass wir verliebt sind. Das lässt darauf schließen, dass Darm und Gehirn miteinander kommunizieren. Ob sich Stresssymptome über die Darmflora behandeln lassen, untersuchte eine humane Interventionsstudie einer japanischen Forschungsgruppe

unter der Leitung von Dr. Nishida in Tokyo. Medizinstudenten, die vor einer wichtigen landesweiten Prüfung standen, dienten als gestresste Versuchsgruppe. Sie erhielten über acht Wochen vor der geplanten Prüfung entweder *Lactobacillus casei* Shirota oder ein Placebo. Die subjektiven Gefühle von Anspannung innerhalb der Placebogruppe, gemessen anhand eines Fragebogens, wichen von denen innerhalb der Probiotikagruppe nicht ab. Die probiotische Intervention führte jedoch zu einer erheblichen Reduzierung der objektiven Stressmarker am Tag vor der Prüfung. Darüber hinaus hemmte das Probiotikum das Auftreten von stressbedingten abdominalen Symptomen. In einer ähnlichen Studie, in deren Fokus die Schlafqualität stand, zeigten Elektroenzephalographie (EEG) und Fragebögen, dass die tägliche Einnahme von *Lactobacillus casei* Shirota die Schlafqualität verbesserte. Die Studenten schliefen länger und tiefer und waren beim Aufstehen weniger müde. Leider lieferten diese Studien keine Informationen dazu, ob die Studenten bei der Prüfung besser abschnitten.

Nahrungsmittel & Probiotika: Wirkmechanismen

Um die Wirkung der Mikrobiota auf die menschliche Gesundheit besser zu verstehen, den Wert von Probiotika weiter zu beleuchten und Personengruppen zu identifizieren, die von Probiotika profitieren, ist es wichtig, die entsprechenden Wirkmechanismen zu studieren. Solche Mechanismen werden häufig in Tierstudien untersucht, jedoch bieten auch *In-vitro*-Darmmodelle interessante Möglichkeiten.

Professor Paul Wilmes von der Universität Luxemburg hat eine integrierte Toolbox entwickelt, die eine automatisierte Kombination von Nass- und *In-silico*-Analysen umfasst, denen dieselbe Probe unterzogen wird (um Abweichung zu minimieren). Die Integration der daraus resultierenden Multi-Omics-Daten liefert neue Einblicke. Bei der Analyse des Mikrobioms zu Typ-1-Diabetes zeigte sich, dass die Enzymlevel der exokrinen Bauchspeicheldrüse abnahmen. Dies wirkte sich auf die Verdauung von Stärke im Dünndarm und damit auf die Zufuhr von Stärke in den Dickdarm sowie auf die mikrobiellen Funktionen aus. Ein alternatives *In-vitro*-Modell ist der Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem, kurz SHIME, der an der Universität Gent zur Verfügung steht. Das Modell besteht aus einer Serie von fünf Reaktoren, die den Magen, den Dünndarm und die drei Regionen des Dickdarms, also das aufsteigende Kolon, das Querkolon und das absteigende Kolon, sequenziell nachbilden. Dem Modell wurden Muzin beschichtete Perlen hinzugegeben, um die Differenzierung zwischen dem luminalen und mukosalen Mikrobiom zu untersuchen. Ebenso ermöglichen Co-Kulturen mit Enterozyten und Immunzellen die Analyse der Interaktion zwischen Mikrobe und Wirt. Das Modell bewahrt die Funktionsweise der Spenderprobe und ermöglicht die Erforschung der interindividuellen Unterschiede des mikrobiellen Metaboloms.

Mögliche Wirkmechanismen von *Lactobacillus casei* Shirota

Dr. Masanobu Nanno, Leiter des Yakult Forschungsinstituts in Tokyo (Japan) fasste einige bereits erforschte Interaktionen von Probiotika mit dem Immunsystem zusammen. In diversen Studien zeigte die Gabe von *Lactobacillus casei* Shirota günstige Auswirkungen bei älteren Menschen mit Infektionen der oberen Atemwege. Die Wissenschaftler führen dies auf eine Veränderung des Immunsystems zurück. Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind eine Lymphozytenart, die zum angeborenen Immunsystem gehört und abnorme Zellen tötet. *In vitro* wurde nachgewiesen, dass *Lactobacillus casei* Shirota die NK-Zellaktivität durch Stimulation von Monozyten wiederherstellt. Sie werden angeregt, mehr Interleukin-12 zu produzieren, was die Zytotoxizität der NK-Zellen erhöht. Darüber hinaus spielen auch die Polysaccharide

in der Zellwand von *Lactobacillus casei* Shirota eine Rolle. Die Typ-1-Polysaccharide haben eine große molekulare Masse und lineare Struktur, während die Typ-2-Polysaccharide eindeutig kleiner sind und über eine verzweigte Struktur verfügen. Mutanten von *Lactobacillus casei* Shirota, die kein Typ-1-Polysacchariden bilden, induzierten eine exzessive Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen bei Inkubation mit Makrophagen im Vergleich zum nicht veränderten Wildtyp-Probiotikum. Interessanterweise konnte der Typ-1-Polysaccharid-Mutantenstamm die Pathogenese von Enddarmkrebs bei einem Kolitis-assoziierten Mausmodell nicht verändern. Das Wildtyp-Probiotikum dagegen sehr wohl. Was darauf hindeutet, dass diese Polysaccharide an den Veränderungen der Immunantwort durch *Lactobacillus casei* Shirota beteiligt sind.

Literaturhinweise

Zhernakova A, LifeLines cohort study et al (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 352:565-9.

Mischke M, Plösch T (2016). The Gut Microbiota and their Metabolites: Potential Implications for the Host Epigenome. *Adv Exp Med Biol* 902:33-44. Review.

Kato-Kataoka A et al (2016). Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota Preserves the Diversity of the Gut Microbiota and Relieves Abdominal Dysfunction in Healthy Medical Students Exposed to Academic Stress. *Appl Environ Microbiol* 82:3649-58.

Takada M et al (2017). Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Benef Microbes* 8:153-162.

Heintz-Buschart A et al (2016). Integrated multi-omics of the human gut microbiome in a case study of familial type 1 diabetes. *Nat Microbiol* Oct 10;2:16180.

Nagata S et al (2016). The Effectiveness of *Lactobacillus* Beverages in Controlling Infections among the Residents of an Aged Care Facility: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *Ann Nutr Metab* 68:51-9.

Yakult Deutschland GmbH
Wissenschaftsabteilung
Forumstr. 2, 41468 Neuss
E-Mail: wissenschaft@yakult.de
www.yakult.de/science

Diese Information richtet sich an medizinische Fachkreise und darf nicht an Patienten weitergegeben werden.