

# Mikrobiota – der unterschätzte Player im Stoffwechsel

**Prof. Dr. rer. nat. habil. Andreas Schwiertz**

Der Mensch ist dicht mit Mikroorganismen besiedelt: Auf der Haut, im gesamten Verdauungstrakt und in den Atemwegen – inklusive der Lunge – lebt eine komplexe mikrobielle Gemeinschaft. Allein den Darm bevölkern 10 bis 100 Billionen Bakterien, Pilze und Viren. Häufig werden die Fachausdrücke Mikrobiota und Mikrobiom synonym benutzt, obwohl das nicht ganz stimmt. Der Begriff Mikrobiota bezeichnet alle in einem Ökosystem befindlichen Mikroorganismen, der Begriff Mikrobiom hingegen die Gesamtheit der Mikroben des Ökosystems, ihre Gene und ihre Stoffwechselprodukte. [1] Das gesamte Genom der Darm-Mikrobiota umfasst etwa 10- bis 100-mal so viele Gene wie das menschliche Genom. Mit ihrer enormen Zellzahl und den vielfältigen Stoffwechselaktivitäten übernimmt die Darm-Mikrobiota Aufgaben, zu denen der menschliche Stoffwechsel nicht fähig ist. Ein Beispiel: Für den Abbau von Kohlenhydraten stehen dem Menschen nur 17 Enzyme zur Verfügung, manche Darmbakterien produzieren hierfür jedoch mehr als 200 Enzyme! [2, 3]

Die Mehrzahl der Bakterien des Darms wird in folgende Phyla eingeteilt: *Firmicutes* (z.B. Laktobazillen, Enterokokken und Clostridien), *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (z.B. Bifidobakterien) und *Proteobacteria* (z.B. Enterobacteriaceae wie *Escherichia coli*). [3, 4] Die Darm-Mikrobiota, das sogenannte versteckte Organ, ist an verschiedenen physiologischen Prozessen wie Energieproduktion, Aufrechterhaltung der Integrität des Darmepithels, Immunregulation und Bekämpfung von Krankheitserregern beteiligt. Funktionell besteht die entscheidende Rolle der Mikrobiota darin, die Verdauung von Nahrungsmitteln zu verbessern, Nährstoffe aufzunehmen, Abfallprodukte zu entfernen und vor dem Eindringen pathogener Bakterien zu schützen. Der Schutzmechanismus wirkt zusammen mit anderen Zellen als undurchlässige Barriere auf Darmepithelzellen. Darüber hinaus schützt die Darm-Mikrobiota vor Krankheitserregern, indem sie deren Anheftung ans Epithel behindert und deren Wachstum durch Nährstoffwettbewerb hemmt.

Die Mikrobiota ist außerdem am Abbau von Arzneimitteln, der Entgiftung exogener Toxine und der Synthese essenzieller Vitamine (z.B. B1, B2, B5, B6, B12, K) und Folsäure sowie der Dekonjugation von Gallensäuren beteiligt. Zudem fermentiert sie unverdauliche Kohlenhydrate und deckt mit den dabei entstandenen kurzkettigen Fettsäuren (Essig-, Propion- und Buttersäure) 5 bis 10% des täglichen menschlichen Energiebedarfs. [5] Vor allem die Buttersäure gilt als wahres Wundermolekül, da sie die Hauptenergie der Darmepithelzellen ist und die Darmreparatur durch Verbesserung der Zellproliferation und -differenzierung beeinflusst und somit eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Darmintegrität spielt. [6] Der Verlust mikrobieller Vielfalt auf Grund unseres derzeitigen Lebensstils wird im Allgemeinen mit steigenden Raten an chronischen Erkrankungen assoziiert. [7] Die individuelle mikrobielle Vielfalt baut sich im Laufe eines Lebens langsam auf, sie kann aber auch wieder verloren gehen. Der übermäßige Gebrauch von Antibiotika spielt ebenso eine Rolle wie vermehrte Kaiserschnittgeburtsraten und geänderte Säuglingsernährungspraktiken. Hinzu kommen übermäßige Hygiene und verringerte Vielfalt in der Ernährung. [8]

Obwohl eine allgemeingültige Definition einer „gesunden Darm-Mikrobiota“ fehlt, ist eine Vielzahl von Krankheiten mit einer veränderten Mikrobiota verbunden. [9, 10] Der in diesem Zusammenhang am meisten bevorzugte Begriff ist die mikrobielle „Dysbiose“, die eine Blüte von Pathobionten und den Verlust von Kommensalen oder/und Diversität beschreibt. [11]

Im Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes (T2D) werden derzeit zwei Theorien diskutiert. Zum

einen die sogenannte *Energy-Harvesting-Theorie*, wonach die mit Fettleibigkeit verbundene Mikrobiota im Vergleich zu Gesunden mehr Energie aus der Nahrung extrahiert, was eine Rolle bei der Entwicklung übermäßiger Energiespeicher spielt. [12, 13] Zum anderen die *Silent Inflammation* oder *Metabolische-Endotoxinämie-Theorie*, derzufolge eine Anreicherung von proinflammatorischen Bakterien (z.B. *Escherichia coli*) auf Kosten von entzündungshemmenden Bakterien (z.B. *Fecalibacterium prausnitzii*) zu Fettleibigkeit und T2D führen kann. [14, 15]

## Verminderte Aufnahme von Ballaststoffen

Nach einer schon etwas älteren Hypothese aus den 1970er-Jahren von H. C. Trowell [16] werden Ernährungsumstellungen und der vermehrte Verzehr von verarbeiteten Kohlenhydraten mit einem geringen Anteil an Ballaststoffen für T2D verantwortlich gemacht. Ballaststoffe umfassen lösliche Fasern wie Pektin, Inulin, resistente Stärke, Arabinoxylan und Hemicellulose sowie unlösliche Fasern wie Cellulose. Die löslichen Fasern können durch Mikroorganismen fermentiert werden, um Essig-, Propion- und Buttersäure herzustellen. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass diese kurzkettigen Fettsäuren das zentrale Nervensystem modulieren können, die Darmbarriere verbessern und Einfluss auf das Immunsystem haben. [17] Es wird angenommen, dass sie vielversprechende Mechanismen für die beobachteten schützenden Wirkungen von Ballaststoffen auf die Diabetes-Pathogenese haben. [17, 18]

## Fazit

Die Mikrobiota-Forschung ist relativ jung und hat enormes therapeutisches Potenzial, ist aber auch mit mehreren Herausforderungen verbunden. Die komplexen Beziehungen von Millionen verschiedener Mikroorganismen und Tausenden Wirtszelltypen sowie molekularen Mediatoren machen es schwierig, den einen Mechanismus für die Entstehung Krankheiten zu erfassen. Dennoch werden die technischen Neuerungen der vergangenen Jahre das Feld schnell voranbringen und neue therapeutische Ansätze liefern.

## Literatur

- [1] **Berg G, Rybakova D, Fischer D et al.** Microbiome Definition Re-visited: Old Concepts and New Challenges. *Microbiome* 2020; 8: 103. doi:10.1186/s40168-020-00875-0.
- [2] Human Microbiome Jumpstart Reference **Strains C, Nelson KE, Weinstock GM et al.** A Catalog of Reference Genomes from the Human Microbiome. *Science* 2010; 328: 994–999. doi:10.1126/science.1183605.
- [3] **Qin J, Li R, Raes J et al.** A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65. doi:10.1038/nature08821.
- [4] **Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al.** Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638. doi:10.1126/science.1110591.
- [5] **Cummings JH, Macfarlane GT.** Role of Intestinal Bacteria in Nutrient Metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 357–365.
- [6] **Santini V, Gozzini A, Scappini B et al.** Searching for the Magic Bullet against Cancer: The Butyrate Saga. *Leuk Lymphoma* 2001; 42: 275–289.

- [7] **Mosca A, Leclerc M, Hugot JP.** Gut Microbiota Diversity and Human Diseases: Should We Reintroduce Key Predators in Our Ecosystem? *Front Microbiol* 2016; 7: 455. doi:10.3389/fmicb.2016.00455
- [8] **Conlon MA, Bird AR.** The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2014; 7: 17-44. doi:10.3390/nu7010017
- [9] **Scheithauer TP, Dallinga-Thie GM, de Vos WM et al.** Causality of Small and Large Intestinal Microbiota in Weight Regulation and Insulin Resistance. *Mol Metab* 2016; 5: 759–770. doi:10.1016/j.molmet.2016.06.002
- [10] **Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M et al.** Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans. *Endocr Rev* 2018; 39: 133–153. doi:10.1210/er.2017-00192
- [11] **Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA et al.** Dysbiosis and the Immune System. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 219–232. doi:10.1038/nri.2017.7
- [12] **Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al.** An Obesity-associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–1031. doi:10.1038/nature05414
- [13] **Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al.** Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity* (Silver Spring) 2010; 18: 190–195. doi:10.1038/oby.2009.167
- [14] **Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW et al.** Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-diabetic Adults. *PLoS One* 2010; 5: e9085. doi:10.1371/journal.pone.0009085
- [15] **Qin J, Li Y, Cai Z et al.** A Metagenome-wide Association Study of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. *Nature* 2012; 490: 55–60. doi:10.1038/nature11450
- [16] **Trowell HC.** Letter: Dietary Fibre Hypothesis. *Br Med J* 1975; 4: 649. doi:10.1136/bmj.4.5997.649-a
- [17] **Blaak EE, Canfora EE, Theis S et al.** Short Chain Fatty Acids in Human Gut and Metabolic Health. *Benef Microbes* 2020; 11: 411–455. doi:10.3920/BM2020.0057
- [18] **Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE.** Short-chain Fatty Acids in Control of Body Weight and Insulin Sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 577–591. doi:10.1038/nrendo.2015.128