

Original-Titel:

Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence

Autoren:

Feng Q, Liang S, Jia H, Stadlmayr A, Tang L, Lan Z, Zhang D, Xia H, Xu X, Jie Z, Su L, Li X, Li X, Li J, Xiao L, Huber-Schönauer U, Niederseer D, Xu X, Al-Aama JY, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Arumugam M, Tilg H, Datz C, Wang J. Nature Communications 11 Mar 2015

Kommentar:

Prof. Dr. Andreas Stallmach, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena, 29.5.15

Kolorektale Karzinome (KRK) sind in Europa die häufigste Krebserkrankung, in Deutschland sind sie nach dem Prostatakarzinom beim Mann bzw. dem Mammakarzinom der Frau die zweithäufigste Krebserkrankung. Nach dem Bronchialkarzinom steht das KRK in Europa immer noch an der zweiten Stelle der Mortalitätsskala.

In der Pathogenese des KRK sind kumulative genetische Veränderungen in der Adenom-Karzinom-Sequenz mit somatischen Mutationen und/oder dem Verlust der Heterozygotie ("Loss of Heterozygosity" LOH) auf Chromosom 5 im Bereich des APC-Gens, Mutationen von k-ras (Chromosom 12q) und Inaktivierungen der Tumorsuppressorgene DCC seit langen gut bekannt. Dabei wird der Übergang vom fortgeschrittenen Adenom in das manifeste Karzinom erst durch weitere Mutationen auf dem Chromosom 17p und einer Mutation von p53 ermöglicht. Neben diesen genetischen Veränderungen spielen Umweltfaktoren und andere exogene Einflüsse eine wesentliche Rolle, dabei ist das intestinale Mikrobiom in den letzten Jahren weltweit in das Zentrum wissenschaftlicher Arbeiten gerückt.

Das intestinale Mikrobiom des Menschen ist weit mehr als eine „Hilfstruppe“ bei Verdauungsprozessen im Kolon. Im Gastrointestinaltrakt leben ungefähr 100 Billionen Bakterien – ein Ökosystem, das aus 10 bis 100mal mehr Zellen besteht als der menschliche Körper. Die Mikroorganismen des Menschen enthalten wahrscheinlich mehr als 5-8 Millionen unterschiedliche Gene. Im Vergleich dazu stellt die Summe der 20.000 Gene aller Körperzellen des Menschen nur ein Bruchteil dar. Der mit den Erkenntnissen zum Mikrobiom verknüpfte Paradigmenwechsel weist aus, dass durch die Mikrobiota zentrale physiologische und pathophysiologische Reaktionen beeinflusst werden. Störungen des Mikrobioms sind mit einer Vielzahl von Erkrankungen, einschließlich Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus, Malignomen, Lebererkrankungen, neurologisch/psychiatrische Erkrankungen und – erwartungsgemäß - auch maligne Erkrankungen wie das kolorektale Karzinom, verknüpft

In der jetzt in Nature Communication publizierten Arbeit hat ein internationales Konsortium fäkale Mikrobiom- (Stuhl-)proben von 55 Gesunden, 42 Patienten mit fortgeschrittenen Adenomen und 41 Patienten mit kolorektalen Karzinomen untersucht. In einem ersten Schritt wurde dabei die Zusammensetzung und Vielfältigkeit der Gene des intestinalen Mikrobioms analysiert. Es zeigte sich, dass im Rahmen der Normal-Adenom-Karzinom-Sequenz eine Zunahme der Bakterienzahl und -vielfältigkeit beobachtet werden konnte. Somit ist diese größere Variabilität nicht Ausdruck eines gesunden Mikrobioms, sondern drückt möglicherweise ein Überwachsen durch eine Vielzahl pathogener Bakterien und anderer Spezies im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz aus. Aus Vorarbeiten wissen wir, dass sich das intestinale Mikrobiom in drei sogenannte Enterotypen einteilen lässt, die mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert sind. Entsprechend dieser Einteilung konnte in der aktuellen Arbeit nachgewiesen werden, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit Adenomen oder

Karzinomen in den durch Bacteroides-dominierten Enterotyp fällt, während Gesunde häufige dem Ruminococcus-Enterotyp aufweisen.

Mit einem neuen Ansatz der Hochleistungssequenzierungstechnologie und Bioinformatik, der sogenannten „metagenomic linkage group“ (MLG)-Analyse, wurden weitere Studien durch das Konsortium durchgeführt. In einer MLG-Analyse werden Gruppen von Genen bzw. genomische Abschnitte, die häufig zusammen auftreten, analysiert und hieraus kann auf Diversivitätsmuster (den „Fingerabdruck“) geschlossen werden, ohne die eigentlichen Spezies zu identifizieren. Dieser Ansatz basiert u. a. auf dem lateralen Gentransfer zwischen Bakterien und ist sicherlich eine der anspruchsvollsten Untersuchungsmethoden der aktuellen Genomanalyse, die auch erlaubt, seltene Gene, die mit größeren MLG assoziiert sind, zu identifizieren. Insgesamt wurden mehr als 130.000 Gene mit unterschiedlicher Verteilung zwischen Karzinom-, Adenom- und Kontrollmikrobiom identifiziert. 58% dieser Gene lassen sich gehäuft in „Karzinom-Mikrobiom“ im Vergleich zum „Kontroll- bzw. Adenom-Mikrobiom“ nachweisen. Mit diesen Daten wurde eine random-forrest-classification durchgeführt, die die Unterscheidung zwischen Karzinom und Adenom/Kontrollen ermöglichen sollte. Unter Verwendung von Trainings- und Validierungsgruppen konnte die Autoren abschließend in einer ROC-Analyse in 96% zuverlässig zwischen Karzinom- und Nichtkarzinomen-Proben unterschieden werden.

Ein weiterer Aspekt dieser Studie beschäftigt sich mit ernährungsbedingten Einflüssen und Veränderungen im Mikrobiom. Es zeigte sich, dass ein hoher Anteil von Früchten und Gemüse in der Ernährung mit der MLG von Gesunden korrelierte, bei erhöhtem Konsum von rohem Fleisch (und erhöhten CRP-Werten) zeigte sich signifikant häufiger MLG-Muster der Karzinom-Patienten. Andere Faktoren wie z. B. Nüchtern-Glukosewerte, Leberwerte, BMI, Ballaststoff- oder Fischkonsum waren ohne signifikanten Einfluss.

In der Zusammenfassung ergeben sich nach Ansicht der Autoren folgende Schlussfolgerungen:

1. Die intestinale Mikrobiota ist im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz signifikant verändert.
2. Ein hoher Anteil von rotem Fleisch bei niedrigem Konsum von Früchten und Gemüse (bekannte Risikofaktoren des KRKS) geht mit diesen Veränderungen einher.
3. Das Muster der Mikrobiota ist so spezifisch, dass Analysen als Screening-Untersuchungen dienen könnten und andere Stuhlteste (okkultes Blut) ablösen.
4. Die Mikrobiota kann das Ansprechen auf Chemotherapien modifizieren, so dass in Zukunft eine Stratifizierung der Patienten für immunologische Behandlungsverfahren oder Chemotherapien erfolgen kann.

In der Zusammenfassung zeigt die vorgestellte Arbeit hochsignifikante Unterschiede in der Adenom-Karzinom-Sequenz auf. Die Ergebnisse gehen über eine reine Deskription hinaus und verknüpfen die Befunde mit bekannten Risikofaktoren des kolorektalen Karzinoms. Ob tatsächlich eine Mikrobiomanalyse zukünftig als Screening-Untersuchung eingesetzt werden kann oder ob eine Mikrobiomcharakterisierung sogar eine Stratifizierung der Patienten zu neuen „zielgerichteten“ Therapien ermöglicht, bedarf der Bestätigung und umfangreichen klinischen Studien. Dabei basieren im Wesentlichen diese Postulate zur individuellen Therapie der Patienten anhand der Mikrobiommuster auf Analogieschlüssen aus tierexperimentellen Daten anderer Publikationen. Diese sind natürlich nur bedingt übertragbar; Daten von Patienten fehlen bisher komplett. Insgesamt finden sich in dieser Publikation neben spannenden Ergebnissen einer höchstanspruchsvoller Wissenschaft Visionen für Reisen ins immer noch „unentdeckte Land“, dem intestinalen Mikrobiom.