

## Original-Titel

Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention

## Autoren:

Ashley A Hibberd, Anna Lyra, Arthur C Ouwehand, Peter Rolny, Helena Lindegren, Lennart Cedgård and Yvonne Wettergren

## Kommentar:

Prof. Dr. Andreas Stallmach und Arndt Steube, Jena, 10.01.2018

An kolorektalen Karzinomen (KRK) erkranken weltweit etwa 1,4 Millionen Menschen pro Jahr und die Inzidenz der Erkrankung nimmt stetig zu. Trotz neuer Behandlungsstrategien ist die Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittenen Stadien sehr hoch. Die Mehrheit der KRK-Fälle (70%) tritt sporadisch und zeitabhängig im Rahmen der Adenom-Karzinom-Sequenz mit kumulativen genetischen Veränderungen auf. Zahlreiche Zusammenhänge zwischen Lebensstilfaktoren und dem Risiko für die Entwicklung eines KRK wurden beschrieben. Zu diesen Risikofaktoren gehören fortgeschrittenes Alter, Tabak- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, ein zu hohes Körpergewicht und die Ernährung (z. B. ein hoher Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch). Ein mikrobielles Ungleichgewicht (Dysbiose) im Darm kann durch Umweltfaktoren (z. B. Ernährung, Infektion, Antibiotika) verursacht werden. Wenig bekannt ist, wie die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota die Entwicklung KRK beeinflusst. Möglicherweise wird das ernährungsbedingte Risiko für KRK durch Veränderungen der intestinalen Mikrobiota vermittelt. Neuere Studien zeigen, dass sich die Mikrobiota bei Patienten mit KRK von Gesunden unterscheidet und dass die Mikrobiota ein Risikofaktor für die Tumorentwicklung darstellen kann (1,2). So wurde z. B. bei Patienten mit Kolonadenomen und -karzinomen im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte bakterielle Diversität beschrieben (3). Die Vermehrung von Karzinom-assoziierten Taxa wie *Fusobacterium* ist dabei ein potenzieller mikrobieller Biomarker einer dysbiotischen Mikrobiota beim KRK. Diese mikrobielle Dysbiose könnte die regulatorische Wirkung kommensaler Bakterien auf die Zellproliferation in der Darmschleimhaut reduzieren und so zur Entwicklung von Adenomen beitragen. Es ist denkbar, dass Veränderungen in der Ernährung oder Interventionen mittels probiotischer Bakterien das Risiko für die Entwicklung von KRK verringert werden kann. Probiotika sind als lebende Mikroorganismen definiert, die, wenn sie in ausreichenden Mengen eingenommen werden, dem Wirt einen gesundheitlichen Nutzen verschaffen. Verschiedene Studien haben die positive Wirkung von probiotischen Bakterien auf die Tumorentwicklung und die mukosale Entzündung in Tiermodellen gezeigt (4), klinische Daten für den Menschen sind jedoch begrenzt.

Um das Potenzial von Probiotika hinsichtlich Veränderungen der Mikrobiota bei Patienten mit KRK zu untersuchen, führten Hibberd und Kollegen eine prospektive Interventionsstudie mit ausgewählten probiotischen Stämmen durch. Die in dieser Studie verwendeten Bakterienstämme, *Lactobacillus acidophilus* NCFM und *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BI-04, haben eine lange Tradition als kommerziell-erhältliche Probiotika. NCFM reduziert das Tumorstadium im Kolon von Nagetieren und ist mit einem verringerten Gehalt an prokarzino-

genen Metaboliten im menschlichen Darm assoziiert (5). BI-04 hat entzündungshemmende Eigenschaften und reduziert eine experimentell-induzierte Kolitis im Mausmodell (6).

In der vorgestellten Pilotstudie wurden in einem ersten Ansatz Biopsien aus dem Darm und Stuhlproben von 15 Patienten mit Kolonkarzinomen sowie von 21 gesunden Kontrollen untersucht. Ziel dieser Analysen war die Charakterisierung der KRK-assoziierten Mikrobiota. Patienten mit KRK wiesen charakteristische Schleimhaut-assoziierte Mikrobiota-Signaturen im Tumorgewebe und in der Umgebung auf. Weiterhin wurde untersucht, ob durch eine probiotische Intervention die KRK-typische Mikrobiota-Signatur modifiziert werden kann. Dazu wurden aus der Gruppe der Patienten mit KRK 8 Patienten mit Probiotika (*Lactobacillus acidophilus* NCFM (7 x10<sup>9</sup> CFU) und *Bifidobacterium lactis* BI-04 (1,4 x10<sup>10</sup> CFU) bis zum Operationszeitpunkt behandelt (Mittelwert 31 Tage, Spannweite 8-78 Tage). Durch die Probiotikaeinnahme veränderte sich das Mikrobiom. Die Tumor-Mikrobiota war primär durch eine erhöhte mikrobielle Diversität und Vermehrung verschiedener Taxa (*Selenomonas* und *Peptostreptococcus*) einschließlich der oben genannten *Fusobacterium* charakterisiert. Patienten mit KRK, die Probiotika erhielten, wiesen eine erhöhte Häufigkeit von Butyrat produzierenden Bakterien, insbesondere *Faecalibacterium* und *Clostridiales* spp., im Tumor, der normalen Darmschleimhaut und der fäkalen Mikrobiota auf. Die KRK-assoziierten Gattungen wie *Fusobacterium* und *Peptostreptococcus* zeigten eine Reduktion unter Probiotikaeinnahme.

Kommentar:

Die Interaktionen zwischen der intestinalen Mikrobiota und KRK können bidirektional sein. Einerseits kann ein dysbiotisches Mikrobiom die Karzinogenese fördern, andererseits kann die Mikroumgebung des Tumors und der damit verbundene Entzündungszustand eine mikrobielle Dysbiose verursachen. Die Ergebnisse der vorgestellten Studie bestätigen frühere Studien die zeigten, dass im KRK und in der angrenzenden Darmschleimhaut eine unterschiedliche mikrobielle Gemeinschaft existiert. Diese ist durch eine erhöhte mikrobielle Diversität und die differentielle Häufigkeit zahlreicher bakterieller Gruppen im Vergleich zu Nicht-KRK-Kontrollproben charakterisiert. Die Zunahme der Diversität konnte allerdings nicht in KRK-abgeleiteten Stuhlproben detektiert werden, was auf eine charakteristische KRK-Mikroumgebung hindeutet. Folgende Erklärungen für die veränderte Mikrobiota im Tumorgewebe sind möglich:

1. die veränderte Durchblutung im Tumorgewebe mit höheren Sauerstoff- und Nährstoffkonzentrationen fördern ein vielfältigeres Konsortium mikrobieller Spezies.
2. Lokale Defizienzen des erworbenen und angeborenen Immunsystems im Tumor bzw. der Tumorumgebung modulieren die Mikrobiota.

Die KRK-assoziierte Mikrobiota-Signatur war durch eine erhöhte Häufigkeit von *Peptostreptococcus* und *Fusobacterium* gekennzeichnet. Beide Taxa können opportunistische orale Krankheitserreger enthalten, die für die Entstehung einer Parodontitis bekannt sind. Die Überrepräsentation dieser typischerweise oral assoziierten, entzündungsfördernden Orga-

nismen in KRK-assoziierten Proben ist besonders faszinierend. *Fusobacterium* hat mehrere Eigenschaften die für die Tumorentstehung relevant sein können; so wurde gezeigt, dass es die Tumorgenese beschleunigt und eine proinflammatorische Umgebung fördert (7).

Durch die Einnahme von Probiotika konnte kurzfristig die Zusammensetzung der Mikrobiota verändert werden. Es ergab sich ein spezifisches Profil, das durch eine erhöhte Abundanz von Butyrat-produzierenden Bakterien in KRK-, Mukosa- und Stuhlproben gekennzeichnet war, gleichzeitig fand sich eine Abnahme von KRK-assoziierten Gattungen wie *Fusobacterium* und *Peptostreptococcus*. Die vorgestellte Studie liefert somit Hinweise, dass die Modulation der intestinalen Mikrobiota durch Probiotika als therapeutische Intervention für KRK Patienten eingesetzt werden könnte. Dabei muss aber gezeigt werden, dass die frühzeitige Gabe dieser Probiotika tatsächlich die Tumorentstehung beim Menschen reduziert. Erst dieser Nachweis belegt die Kausalität zwischen Dysbiose und Tumorerkrankung beim Menschen. Das Zusammenspiel zwischen Ernährung, Mikrobiota und Wirt bei der Aufrechterhaltung der Homöostase ist ein wichtiger Aspekt in therapeutischen Strategien für KRK. Die Analyse des Mikrobioms ist eine entscheidende Komponente, um zu verstehen, wie diese komplexen Wechselwirkungen die Entwicklung und Progression der Karzinogenese beeinflussen.

### Referenzen

- 1 Nistal E, Fernández-Fernández N, Vivas S, et al. Factors determining colorectal cancer: The role of the intestinal microbiota. *Front Oncol* 2015;5:220.
- 2 Nakatsu G, Li X, Zhou H, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015;6:8727.
- 3 Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different bacterial and archaeal biomarkers. *J Gastroenterol* 2015;50:167–79.
- 4 Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, et al. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett* 2011;309:119–27.
- 5 Chen CC, Lin W-C, Kong M-S, et al. Oral inoculation of probiotics *Lactobacillus acidophilus* NCFM suppresses tumour growth both in segmental orthotopic colon cancer and extra-intestinal tissue. *Br J Nutr* 2012;107:1623–34.
- 6 Foligne B, Nutten S, Grangette C, et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol* 2007;13:236–43.
- 7 Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013;14:207–15.