

**Original-Titel**

Patienten mit FAP – spezielle tumorfördernde Darmbakterien

**Autoren:**

Dr. Christine M. Dejea, Johns-Hopkins University Baltimore; Science 2018; 359: 592–597

**Kommentar:**

Prof. Florian Lordick; Leipzig. 01.04.2018

**Zusammenfassung:**

Patienten mit erblichem Darmkrebs im Rahmen eines sog. FAP-Syndroms (Familiäre adenomatöse Polyposis) sind laut einer neuen Studie oft Träger von zwei Bakterienarten, die zusammen das Entstehen von Darmkrebs fördern. Die Bakterienstämme heißen *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis*. Die gleichen Bakterien wurden auch bei Menschen entdeckt, die an nicht-erblichem Darmkrebs erkrankten. Dies entdeckten Forscher der renommierten Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA. Eine tierexperimentelle Studie mit Mäusen offenbarte dann den möglichen Mechanismus, mittels dessen die beiden Bakterienarten durch Auslösung einer bestimmten Immun- und Entzündungsreaktion im Darm das Krebswachstum fördern. Die Entdeckungen könnten neue Wege aufzeigen, effektiver nach Darmkrebs zu suchen und der Entstehung von Darmkrebs entgegenzuwirken.

**Kommentar:**

Die Forscher aus Baltimore berichten, dass *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis* Bakterien in die schützende Schleimschicht des Dickdarms eindringen und dort ein chronisch entzündliches Mikromilieu erzeugen. Dies führt zu Schädigungen der DNA, Träger der Erbinformation und der Zellsteuerung in der Epithelschicht der inneren Darmwand. Aus den DNA Schäden resultiert die Entstehung von Tumoren. Die Entdeckungen legen einen Wechsel in der Standardvorsorge für solche Patienten nahe, die Träger beider Bakterientypen sind. Die Folge könnten häufigere Darmvorsorgeuntersuchungen als nur alle 10 Jahre für diese Personengruppe sein. Wenn die Mechanismen noch besser verstanden sind, könnten auch Medikamente oder Impfstoffe, welche die Besiedelung des Dickdarms mit diesen Darmkeimen verhindern, eine mögliche Option darstellen. Auch die Gabe von sog. Probiotika, welche das Anwachsen der tumorfördernden Darmkeime verhindern, könnte in klinischen Studien untersucht werden.

Die bei FAP-Patienten gemachte Entdeckung baut auf Ergebnissen der gleichen Forscher aus früheren Jahren auf, in denen sie die entsprechenden Bakterienstämme bei etwa der Hälfte der Patienten fanden, die Darmkrebs ohne vorhersehbare erbliche Risiken entwickelten. Anders als die meisten anderen Bakterien, die dem schützenden Schleim der Darminnenwand nur aufliegen, durchdringen die krebserregenden Bakterien den Schleim und formen einen klebrigen Biofilm direkt auf den Dickdarmepithelien. Dies ist die nach innen gerichtete Schicht der Dickdarmschleimhaut, aus der sich in der Regel Polypen und Krebs entwickeln.

Ein Teil der Kolonkarzinome wird durch ein erbliches Syndrom namens Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) hervorgerufen, in welcher eine angeborene Mutation im Adenomatösen Polyposis Coli (APC) Gen eine Serie weitere genetischer Veränderungen anstößt, die sich über die Zeit in den Darmepithelzellen ansammeln. Diese führen zu Zellveränderungen und lassen am Ende die daraus entstehenden Polypen bösartig entarten. Es war bisher aber völlig unklar, dass zusätzlich Bakterien wie *Bacteroides fragilis* einen Beitrag zur Krebsentstehung bei FAP leisten.

Um den Zusammenhang zwischen Bakterien-Biofilmen und der Krebsentstehung näher zu beleuchten, untersuchten die Forscher Darmgewebe von sechs FAP Patienten. Sie fanden fleckenförmige Ansammlungen von Biofilmen entlang der gesamten Länge des Dickdarms bei etwa 70 Prozent der Patienten. Die Forscher identifizierten mittels Gentests die genaue Herkunft der Bakterienstämme und stellten fest, dass die Biofilme überwiegend aus zwei Bakterienstämmen bestanden, nämlich *Bacteroides fragilis* und *Escherichia coli*. Dies war insofern bemerkenswert, da der Dickdarm ansonsten mindestens 500 verschiedene Bakterienstämme enthält. Untersuchung an weiteren 25 Dickdarmproben von FAP Patienten zeigte, dass der krankheitserregende *Bacteroides fragilis* Stamm einen Untertyp namens ETBF darstellt. Dieser Typ produziert ein Enterotoxin (Darm-Giftstoff), welches einige tumorfördernde Signalwege in Dickdarmepithelzellen anschaltet. Der *Escherichia coli* Stamm hingegen produziert eine Substanz namens Colibactin, welche Mutationen in der DNA verursacht. Colibactin wird infolge verschiedener Gene im Bakteriengenom synthetisiert, welche man PKS Inseln nennt. Die Forscher folgern aus ihren Beobachtungen, dass es genau die Kombination der Effekte dieser beiden Darmepithelgifte ist, die den fatalen Ausschlag für Darmkrebsentstehung gibt. Beide Darmbakterientypen besiedeln häufig den Darm junger Kinder. Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass die Darmkrebsraten zuletzt vor allem bei jüngeren Menschen ansteigen.

In Experimenten mit Mäusen fanden die Untersucher, dass Tiere, deren Dickdarm mit nur einer der beiden Bakterienarten besiedelt wurde, keine oder nur wenige Darmtumoren entwickelten. Wenn die Därme jedoch mit beiden Bakterienarten besiedelt wurden, entwickelten die Versuchstiere zahlreiche Darmtumoren. Daraus lässt sich das Zusammenwirken der krebs-erregenden Einflüsse beider Bakterienarten und ihrer Toxine ableiten.

Bereits früher, in einer 2009 veröffentlichten Studie, wurde die durch ETBF hervorgerufene Tumorentstehung auf eine ganz bestimmte Form der Immunreaktion zurückgeführt. Dabei wird ein Entzündungsprotein namens Interleukin-17 (IL-17) produziert. Diese Reaktion ist genau gegenläufig zu den durch die aktuellen Immuntherapien hervorgerufenen Formen der Immunreaktion.

Um die Bedeutung von IL-17 als krebsförderndes Protein herauszuarbeiten, wurde ein Mausmodell verwendet, in welchem IL-17 genetisch ausgeschaltet wurde. Somit konnte IL-17 nicht mehr produziert werden. Die Mäuse wurden mit den beiden Bakterienspezies ETBF und PKS+E. coli kolonisiert. Anders als Versuchstiere, die IL-17 produzieren konnten, bildeten sich bei den genetisch veränderten Versuchstieren keine Dickdarmkarzinome aus. Diese

## Kommentar Expertenbeirat



Beobachtung stütze die Vermutung, dass IL-17 entscheidend für die Bakterien-getriebene Darmkrebsentstehung ist. Zusätzlich zeigten die Studien, dass ETBF die schützende Schleimschicht andaut und dass dann erst PKS- E.coli in größerer Zahl bis an die Darmschleimhaut vordringen kann.

In einem anderen Mausmodell wurde auch diese Entstehungskaskade genau analysiert: Demnach setzen die Toxine eine Reihe von Ereignissen in Gang, welche Entzündungsprozesse an der Dickdarmschleimhaut fördert. Zuerst regen die Toxine die Immunzellen in der Dickdarmwand an, IL-17 zu bilden. Dieses Entzündungsprotein ruft dann die Aktivierung eines Proteinkomplexes in den Dickdarmepithelzellen hervor, der NfkappaB genannt wird und die Darmentzündung weiter befeuert. Unter anderem regt NfkappaB die Dickdarmschleimhaut an, Signalmoleküle zu produzieren, welche sog. myeloide Zellen in die Dickdarmwand anlockt. Myeloide Zellen sind wichtige Elemente der Entzündungsreaktion und unterstützen die Tumorentstehung im Dickdarm. Weitere Experimente zeigten, dass ein Protein namens STAT-3, welches ein alter Bekannter in der Regulation von Entzündungsgenen und Krebsentstehung ist, auch in der Kaskade der Darmtumorentstehung eine Rolle spielt.

Zusammengefasst führen die neuen Studienergebnisse zu einer Reihe neuer möglicher Strategien, Dickdarmkrebs vorzubeugen oder seine frühe Entstehung zu unterbinden. Zum Beispiel ist nach Möglichkeiten zu suchen, die Besiedelung des Dickdarms mit den beiden Problembakterien ETBF und PKS-E. coli zu verhindern oder deren Toxinen entgegenzuwirken. Es könnte auch untersucht werden, ob man die zur Darmkrebsentstehung führenden Entzündungskaskaden unterbinden kann. Derzeit stellt die Koloskopie und das Aufspüren von Darmkrebsvorläuferläsionen die effektivste Möglichkeit der Darmkrebsprävention dar. In Zukunft könnte dies durch die Analyse von Biofilmen und die Identifikation von bestimmten Darmbakterien ergänzt werden, mit daraus abgeleiteten frühen, nicht-chirurgischen Präventionsmaßnahmen.