



# Therapeutische Mikrobiom-Modulation: Das Potenzial der Defensine

*Probiotische Bakterien regulieren die Zusammensetzung des Mikrobioms unter anderem über die Induktion von Defensinen. Das therapeutische Potenzial dieser endogenen Antibiotika ist zwar erst in Ansätzen erforscht, bietet aber spannende Perspektiven, berichtet Prof. Dr. Jan Wehkamp, Universitätsklinik Tübingen.*

Ein gestörtes Mikrobiom wird mittlerweile mit der Pathogenese vieler Krankheiten assoziiert – auch in Bereichen, die weit über die Gastroenterologie hinausgehen. Das Spektrum reicht von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Infektionen und gastrointestinalen Tumoren über Typ 1- und 2- Diabetes, Adipositas und Atherosklerose bis zu zerebralen Krankheiten wie Depressionen. Die Frage ist: Welche dieser Assoziationen sind mechanistisch erklärbar und stehen damit auf einem soliden wissenschaftlichen Fundament?

Die Erforschung des intestinalen Ökosystems mit dem Mikrobiom auf der einen und dem Wirt auf der anderen Seite ist ungeheuer komplex. Dennoch gelang es in den letzten Jahren, wesentliche Steuerungsfaktoren für das Mikrobiom zu identifizieren. Eine zentrale Rolle spielen die Defensine. Sie gehören zu den antimikrobiellen Peptiden (AMPs), die im Organismus als endogene Antibiotika fungieren. Bei gesunden Menschen werden sie ständig in hohen Mengen produziert; sie verhindern, dass Mikroorganismen in die Darmschleimhaut eindringen. Bislang sind mehr als 2.000 AMPs bekannt. Viele zerstören die Zellmembran anderer Mikroorganismen, andere

re bilden Netze, um eine bakterielle Translokation zu verhindern. Doch egal, wie sie agieren – in jedem Fall kontrollieren sie die Zusammensetzung des Mikrobioms.

Eine Herausforderung für die Defensinforschung ist die Tatsache, dass die Wirkung der Defensine teils von den jeweiligen Umgebungsbedingungen abhängig ist. Manche werden zum Beispiel erst bei einem bestimmten Sauerstoffgehalt, andere bei einem bestimmten pH-Wert aktiv. Das heißt: Studienergebnisse gelten jeweils unter Umständen nur für die untersuchten Bedingungen.

## Probiotika induzieren Defensine

Probiotische Bakterien sind eine therapeutische Option, das Mikrobiom positiv zu beeinflussen. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie bestimmte Defensine in humanen Epithelzellen induzieren können. Beispielsweise stimuliert der probiotische Keim *E. coli* Nissle die Bildung von humanem Beta-Defensin-2 (hbd-2). In vitro erwies sich die Substanz als ausgeprägt stammspezifisch: Bei einigen aeroben Bakterien zeigte sie starke Aktivität, bei anderen keine.

Darüber hinaus produziert *E. coli* Nissle ein eigenes Antibiotikum (Mikrozin),

das es zur Verteidigung gegen andere Bakterien einsetzt. Vor kurzem wurde gezeigt, dass dieses Mikrozin die Expansion pathogener Enterobakterien bei Mäusen mit einem entzündeten Darm stoppte. Dies war der erste Nachweis, dass Mikroazine nicht nur in vitro, sondern auch in vivo therapeutisch wirksam sind.

Das Defensin hbd-2 erwies sich in einer aktuellen Studie als Substanz mit therapeutischem Potenzial. Oral verabreicht, normalisierte es die Lungenfunktion asthmakrankter Mäuse: Der Schweregrad der Entzündung sank, ebenso die Überempfindlichkeit der Luftwege und die Konzentration asthmatischer Zytokine. Die Wirkung war vergleichbar mit Steroiden. Welche Rolle die Darmbakterien in diesem Geschehen spielen, ist noch nicht klar: Vermutlich bewirkt hbd-2 eine Veränderung im Mikrobiom, die wiederum einen Effekt auf die Lunge hat.

## Bakteriophagen: Viren als Antibiotika-Alternative?

**Bakteriophagen sind Viren, die sich in Bakterien einnisten und diese abtöten. Teilweise sind Phagen Antibiotika überlegen: Aufgrund ihrer hohen Wirtsspezifität ist die Gefahr der Resistenzentwicklung gering. Zudem wirken sie gegen antibiotikaresistente Bakterien. Nachteile sind die fehlende Erfahrung mit Phagentherapien in Deutschland, zum anderen sind gegen viele Bakterien noch keine wirksamen Phagen bekannt.**



# Das Mikrobiom als intestinales Ökosystem

*Prof. Dr. Julia-Stefanie Frick, Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen, erforscht die ausgeklügelten Strategien, mit denen Bakterien untereinander und mit dem Wirt interagieren.*

Alle Oberflächen des Menschen sind mit Bakterien besiedelt – sowohl die Haut als auch die Schleimhäute in Nase, Mund, im Verdauungs- und Genitaltrakt. Die höchste Dichte an Bakterien beherbergt der Dickdarm. Sie lassen sich in wenige große Stämme gliedern, Phyla genannt, die wiederum aus circa 600 verschiedenen Bakterienspezies bestehen. Deren Zusammensetzung variiert zwar individuell, unter anderem je nach Art der Ernährung, dennoch erfüllen alle Bakterien des Mikrobioms ähnliche Funktionen. Ihr Genom übersteigt die Zahl der menschlichen Gene um das 300-fache und komplettiert das humane Genom. Darm und Mikrobiom sind aufs Engste miteinander verflochten und bilden im Zusammenspiel das intestinale Ökosystem. Es ist ein sehr komplexes System, das sich auf beiden Seiten weiter differenziert und fein verästelt. Interaktionen finden sowohl zwischen den einzelnen Bakterienspezies als auch zwischen Bakterien und Wirt statt. Von Kooperation über Konkurrenz, Parasitismus und Immunantworten kommen ausgeklügelte Strategien zum Einsatz.

Viele Bakterien kompetitieren untereinander, um ihre Stellung zu behaupten. Dazu produzieren sie Bakteriozine, die andere Bakterien abtöten. Ein Beispiel ist der kariesauslösende Keim *Streptococcus mutans* in der Mundhöhle: Er schafft sich eine Nische, indem er Milchsäure bildet, die auf die meisten anderen Bakterien toxisch wirkt. Nur eine Spezies dreht den Spieß um: *Streptococcus oligofermentans* kann aus Milchsäure Wasser-

stoffperoxid bilden – eine Substanz, die wiederum toxisch auf *Streptococcus mutans* wirkt und ihn abtötet. Vom Ausgang des bakteriellen Kampfes hängt die Kariesanfälligkeit des Wirtes ab. Gewinnt *Streptococcus oligofermentans*, schützt dies vor Karies.

In anderen Fällen haben sich Kooperationen bewährt: Zum Beispiel stellt der Wirt den Bakterien Nährstoffe zur Verfügung; im Gegenzug helfen diese bei der Synthese von Vitamin K.

## Interaktion über mikrobielle Erkennungsmuster

Andere Interaktionen sind raffinierter: Manche Bakterien nutzen Produkte des Wirtes, um einen anderen Bakterienstamm zu reduzieren. So besitzt der Bakterienstamm *Clostridium scindens* ein Gen namens *bai operon*, das die Umwandlung von primären zu sekundären Gallensäuren ermöglicht. Sekundäre Gallensäuren wiederum hemmen das Wachstum von *Clostridium difficile*, einem gefürchteten Erreger von Antibiotika-assoziierten Durchfallerkrankungen. So schützt *Clostridium scindens* vor Infektionen mit *Clostridium difficile*.

Für Interaktionen im intestinalen Ökosystem sind möglicherweise gar keine intakten Bakterien notwendig. Studien belegen, dass bereits mikrobielle Erkennungsmuster ausreichen. So unterbrach die Gabe von bakteriellen Oberflächenstrukturen wie Lipopolysaccharid (LPS) bei Mäusen mit Colitis ulcerosa die Entzündung und stellte die Immunhomöostase wieder her: Die Tiere wurden wieder gesund (Buffie et al. Nature).

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

FERRING Arzneimittel GmbH  
Fabrikstraße 7, 24103 Kiel  
Tel. 0431-5852-0, Fax: 0431-5852-74  
E-Mail: info-service@ferring.de

### Gesetzliche Vertreter:

Dr. med. Birgit Daglinger

### Handelsregisternummer:

HRB 4271, Registergericht Kiel

**Umsatzsteueridentifikationsnummer:**  
DE176971921

### Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Jan Wehkamp  
Universitätsklinikum Tübingen  
Abteilung Innere Medizin I  
Otto-Friedrich-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen

### Redaktion (V. i. S. d. P.):

Dorothee Hahne  
Mozartstraße 9, 50674 Köln

### Satz, Layout und Produktion:

WEFRA Classic Creativagentur für ganzheitliche Kommunikation GmbH  
Art Direction: Susan Hornstein  
Mitteldicker Weg 1, 63263 Neu-Isenburg

### Druck:

MOD Offsetdruck GmbH  
[www.mod-medien.com](http://www.mod-medien.com)

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.



## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

*Mikrobiom-Experten aus Forschung und Klinik für fachübergreifende Diskussionen an einen Tisch bringen, gleichzeitig der Bedarf nach kritischer Unterscheidung zwischen Hype und Realität: Vor diesem Hintergrund gründeten wir im Sommer 2017 den Hamburger Expertenkreis Mikrobiom. Zum Start trafen sich elf Kliniker und Wissenschaftler – und weil der Austausch so befruchtend war, wird der Kreis künftig erweitert und trifft sich zweimal pro Jahr.*

*Das Thema Mikrobiom ist derzeit überhitzt. Von Adipositas bis zur Zahnwurzelentzündung wird mittlerweile so gut wie jede Krankheit damit assoziiert. Doch vieles ist noch unausgegoren und entbehrt jeder Grundlage. Der Expertenkreis versucht, die Spreu vom Weizen zu trennen. Auf der Basis seriöser präklinischer und klinischer Forschung schlägt er eine Brücke zur klinischen Anwendung. Die Ergebnisse jedes Treffens fassen wir in einem Newsletter zusammen – und den ersten halten Sie gerade in den Händen.*

Viel Spaß beim Lesen!

Herzlichst, Ihr  
Prof. Jan Wehkamp



## Heißer Draht zwischen Mikrobiom und Gehirn

*Obwohl der Darm weit vom Gehirn entfernt ist, sendet er Botschaften an das zentrale Nervensystem und umgekehrt. Wie funktioniert das? PD Dr. Viola Andresen, Israelitisches Krankenhaus Hamburg, berichtet über aktuelle Erkenntnisse.*

Nach dem Stand der Forschung stehen Darm und Gehirn über neuronale und humorale Kanäle in Verbindung. Das Mikrobiom interagiert mit der Darmwand und kommuniziert mittels Neurotransmittern, Zytokinen und kurzkettigen Fettsäuren mit dem zentralen Nervensystem.

Die Bedeutung der Mikrobiom-Darm-Gehirn-Achse zeigt sich deutlich beim Reizdarmsyndrom. Schon lange sind Infektionen als Auslöser bekannt. Eine Untersuchung nach dem

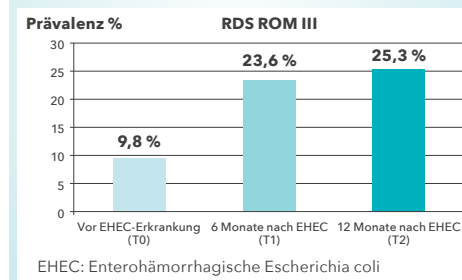
Ausbruch der EHEC-Epidemie in Norddeutschland im Jahr 2011 bestätigt dies: Lag die Prävalenz des Reizdarmsyndroms vor dem Ausbruch bei knapp 10 %, betrug sie ein Jahr später 25 %. Offenbar bringen Magen-Darm-Infektionen das intestinale Ökosystem aus der Balance: Es kommt zu Störungen des Mikrobioms und der intestinalen Barriere, die zur Aktivierung von Immun- und Mastzellen und Ausschüttung von Botenstoffen führen. Diese beeinträchtigen die neuronale Regulation im enterischen und über Afferenzen auch im zentralen Nervensystem. Die postulierten Mechanismen erklären alle typischen Symptome des Reizdarmsyndroms, von Motilitäts- über Wahrnehmungsbis zu Sekretionsstörungen.

### Überträgt das Mikrobiom Ängstlichkeit?

Spannend ist, dass sowohl die Zusammensetzung des Mikrobioms als auch das Profil der kurzkettigen Fettsäuren mit den Reizdarm-Subgruppen korrelieren – auch in Bezug auf Begleitsymptome wie Depression und Ängstlich-

keit. Möglicherweise gibt das gestörte Mikrobiom diese psychischen Probleme weiter. Darauf weist eine aktuelle Studie mit keimfreien Mäusen hin, die nach dem fäkalen Transfer des Mikrobioms ängstlicher Reizdarmpatienten signifikant mehr Ängstlichkeit entwickelten. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Daten, denen zufolge eine viszerale Hypersensitivität von Menschen auf Mäuse übertragen werden konnte.

### Postinfektiöses Reizdarmsyndrom



Nach dem EHEC-Ausbruch 2011 in Norddeutschland stieg die Prävalenz des postinfektiösen Reizdarmsyndroms stark an.

Quelle: Andresen V et al, United European Gastroenterol J 2016;4:121-131

## Mikrobiom als Therapieziel bei Reizdarmsyndrom

*Soll eine Probiotikatherapie beim Reizdarmsyndrom erfolgreich sein, muss sie gezielt erfolgen. Dafür ist der Nachweis einer Dysbiose und die Analyse des Mikrobioms erforderlich - Voraussetzungen, die derzeit noch Zukunftsmusik sind, konstatiert Prof. Dr. Wolfgang Kruis, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Universität Köln.*

Das Mikrobiom spielt in der Pathogenese des Reizdarmsyndroms eine Schlüsselrolle: Bekannte Auslöser wie Stress, psychische Belastungen, Entzündungen oder die Einnahme von Antibiotika bringen es aus der Balance. Vor dem Hintergrund, dass sich die Mikrobiome von Reizdarmpatienten und Gesunden unterscheiden, ist der Einsatz von Probiotika zur Modulation des Mikrobioms ein möglicher Therapieansatz.

Daten aus Meta-Analysen sprechen für die Wirksamkeit von Probiotika, doch bei genauer Betrachtung sind die Studien heterogen und die Ergebnisse variabel: Probiotika, die beim Reizdarmpatienten wirken, haben beim anderen keinen Effekt. Doch welches Probiotikum hilft welchen Patienten in welcher Dosis? Pauschale Antworten auf diese Frage gibt es nicht, da sowohl Probiotika als auch

das Reizdarmsyndrom differenziert gesehen werden müssen.

### Probiotischen Stamm gezielt auswählen

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft muss die Therapie gezielt und individuell erfolgen. Neuere Daten zeigen, dass bei Reizdarmpatienten jede Subgruppe charakteristische Veränderungen des Mikrobioms aufweist. Gut untersucht ist dies für das Mikrobiom von Patienten mit postinfektiösem Reizdarmsyndrom; ihre mikrobielle Signatur unterscheidet sich klar von anderen Subgruppen. Idealerweise basiert die Auswahl des geeigneten Probiotikums auf dem Nachweis und der Charakterisierung einer Dysbiose. Es macht keinen Sinn, einem Reizdarmpatienten irgendein Probiotikum zu geben. Die Kunst ist es, für bestimmte Patienten den geeigneten

Stamm auszuwählen. Dies belegt unter anderem eine Studie mit 120 Reizdarmpatienten, die zwölf Wochen mit E. coli Nissle behandelt wurden. Die Aufteilung in Subgruppen ergab, dass der probiotische Keim bei Patienten mit postinfektiöser Antibiotikabehandlung am besten anschluss; bei Patienten mit Meteorismus und wechselnden Beschwerden wirkte er dagegen nicht. In einer anderen Untersuchung veränderte die Gabe von Lactobacillus salivarius das Zytokinmuster bei Reizdarmpatienten nicht: Das proinflammatorische Zytokin IL-12 blieb erhöht, das antiinflammatorische IL-10 erniedrigt. Erst die Gabe von Bifidobacterium war klinisch wirksam und drehte das Zytokinmuster um. Auch diese Studie zeigt, dass der Erfolg der probiotischen Therapie von der gezielten Auswahl des Stammes abhängt.

## Mikrobiom-Veränderungen nach bariatrischen Operationen

*Nach bariatrischen Operationen treten Verschiebungen im Mikrobiom auf, die den Stoffwechsel günstig beeinflussen. Unter anderem verbessert sich die Insulinsensitivität. Neuen Studien zufolge beruhen diese Effekte auf Änderungen im Gallensäuren-Metabolismus, berichtet Prof. Dr. Jürgen Stein, DGD Kliniken Frankfurt Sachsenhausen.*

In Deutschland werden jährlich circa 10.000 bariatrische Operationen durchgeführt. Vor 20 Jahren galt das Magenband als Standardverfahren. Heute werden verträglichere Techniken angewandt, vor allem der Magenbypass (RYGB), der Schlauchmagen (LSG) und die biliopankreatische Diversion (BPD). Der Gewichtsverlust liegt je nach Verfahren zwischen 20 und 30 %.

Bariatrische Operationen haben Auswirkungen auf das Mikrobiom: Bei Pa-

tienten mit einem Magen-Bypass steigt der Anteil der Bacteroides und Proteobakterien, der Anteil der Firmicutes sinkt. Eine Langzeitstudie belegt, dass diese Veränderungen auch noch neun Jahre nach dem Eingriff nachweisbar sind.

### Bessere Insulinsensitivität

Das veränderte Mikrobiom hat Effekte auf den Stoffwechsel. Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass bestimmte Keime das Darmhormon

geschaltet, können sie kein Tryptophan ins Blut aufnehmen und werden anfällig für Darmentzündungen. Dasselbe geschieht, wenn Mäuse mit einer tryptophanfreien Diät gefüttert werden.

Ohne Tryptophan können in der Darmschleimhaut keine Defensine gebildet werden, die die Zusammensetzung des Mikrobioms regulieren. Infolgedessen verändert sich das Mikrobiom derart, dass die Anfälligkeit für Darmentzündungen steigt. Wird das gestörte Mikrobiom von ACE2-Knockout-Mäusen auf sterile Mäuse übertragen, entwickeln sie Durchfälle und Darmentzündungen. Transferiert man umgekehrt das Mikrobiom gesunder Mäuse auf ACE2-Knockout-Mäuse, klingen die Darmentzündungen ab. Denselben Effekt haben tryptophanreiches Futter oder die isolierte Gabe der Aminosäure bzw. deren Metabolite Nicotinamid oder Niacin in einer Form, die sie erst im Dickdarm freisetzt: Unter ihrem Einfluss werden die Defensine hochreguliert und das Mikrobiom regeneriert sich.

Auch beim Menschen verändert Mangelerkrankung das Mikrobiom derart, dass die Weichen auf Darmentzündung gestellt werden. Das zeigt eine Studie, bei der Stuhl von unterernähr-

GLP-2 (Glucagon-Like-Peptide-2) induzieren, das eine Proliferation des Darmepithels begünstigt. Erfahrungen aus der Praxis bestätigen dies: Werden die Patienten einige Jahre nach der Operation koloskopiert, ist der Dickdarm oft vergrößert. Gleichzeitig wird GLP-1 verstärkt induziert, was sich positiv auf die diabetische Stoffwechsellage auswirkt: Insulinausschüttung und Insulinsensitivität verbessern sich.

Darüber hinaus steigt nach bariatrischen Operationen die Konzentration sekundärer Gallensäuren im Stuhl, insbesondere der Lithocholsäure. Sie wirkt antiinflammatorisch und ist vermutlich für die Synthese und Ausschüttung von GLP-1 verantwortlich. Bei der Biotransformation der Gallensäuren bariatrisch operierter Patienten spielt das Mikrobiom eine zentrale Rolle. Inwieweit die Gallensäuren das Mikrobiom verändern, ist allerdings unklar.

ten Kindern aus Malawi auf Mäuse transferiert wurde. Die Mäuse entwickelten daraufhin Darmentzündungen. Dass die Verfügbarkeit von Tryptophan auch bei „normal“ ernährten Patienten mit CED eine Rolle spielt, bestätigt eine Studie, in der fast 3.000 Blutproben von 556 Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ausgewertet wurden: Jeder Zweite hatte erniedrigte Serum-Tryptophan-Werte.

### Was bewirkt die Ernährung?

Die Frage ist, ob und welche Ernährungsinterventionen das Mikrobiom modulieren können, um die mukosale Inflammation zu verbessern. Eine Möglichkeit könnte die Gabe von beschichteten Granula sein, aus denen die Tryptophan Metabolite Niacin/Nicotinamid im Dickdarm kontrolliert freigesetzt werden. Erste Versuche verliefen vielversprechend. Vermutlich sind außer Tryptophan noch weitere Nahrungsinhaltsstoffe in der Lage, das Mikrobiom positiv zu verändern, etwa andere Aminosäuren, Butanolverbindungen oder Omega-3-Fettsäuren. Bei Krankheiten, die mit einer Barriestörung einhergehen, könnten so Wege für die Diagnostik und Therapie aufgezeigt werden.

