

## Darmbakterien bei schwerer Diarrhoe

Die intestinale Mikrobiota verändert sich bei Patienten mit bakteriellen Darminfektionen auf ähnliche Weise. Daraus lassen sich vermutlich neue Therapien mit der Gabe von gesunden Darmbakterien entwickeln.

Die unzähligen Mikroben des Darms bilden ein komplexes Netzwerk, das für die menschliche Gesundheit sehr wichtig ist. Ist ihre Zusammensetzung ausgewogen, erfüllen sie ihre zahlreichen Aufgaben und beugen auch der Invasion von Pathogenen vor. Bisher weiß man jedoch wenig darüber, wie die Mikrobiota die Anfälligkeit für Darmkrankheiten, ihren Verlauf und die Gesundung beeinflussen kann. In den meisten Fällen geht eine Diarrhoe relativ schnell vorbei, sie kann aber auch einen ernsteren Verlauf nehmen. Darminfektionen werden hauptsächlich durch 31 lebensmittelbedingte Pathogene verursacht, Bakterien, Viren, Parasiten, Keime, Gifte und Chemikalien. Sie sind weltweit für rund 600 Millionen Infektionen durch Lebensmittel pro Jahr verantwortlich. In den USA geht man von mehr als 9,4 Millionen Infektionen, rund 56.000 Krankenhausaufenthalten und knapp 1.400 Todesfällen pro Jahr aus. Dabei beeinflussen die Virulenz und Charakteristika jedes Erregers die Krankheit, eine Rolle spielen auch die Interaktionen zwischen dem Pathogen und der Wirtsumgebung.

Um die bakteriellen Prozesse bei Darminfektionen genauer zu bestimmen, wurden in einer Studie der Michigan State University 200 Patienten mit einer schweren Diarrhoe untersucht. Sie waren vor allem mit *Campylobacter*, *Salmonellen*, *Shigella* und *STEC* (*Shiga toxin-bildendes Escherichia coli*) infiziert. Bei allen Teilnehmern wurde anhand von Stuhlproben die 16S rRNA Gen-Sequenzierung durchgeführt.

Zur Kontrolle machten die Forscher diese Untersuchung auch bei 75 gesunden Familienmitgliedern der Patienten. Es war nicht überraschend, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota bei den erkrankten und den gesunden Teilnehmern unterschiedlich war. Bei Diarrhoe war die Vielfalt der Bakterien deutlich geringer und gleichförmiger.

Die Forscher hatten jedoch nicht erwartet, dass bestimmte Darmbakterien bei den Patienten auf sehr ähnliche Weise erhöht und zum Teil mit einem schwereren Verlauf verbunden waren. Das galt ungeachtet von der Art des Pathogens, das die jeweilige Infektion verursacht hatte und war unabhängig vom Alter, Geschlecht oder von der Hautfarbe der Patienten. Bei Diarrhoe fanden sich deutlich erhöhte Werte von *Escherichia*, gramnegativen Bakterien, die üblicherweise im Darm vorhanden sind, jedoch auch pathogen sein können. Sie können zu asymptomatischer Besiedelung, unblutiger

Diarrhoe oder hämorrhagischer Colitis führen, wurden aber auch mit ernsteren Beschwerden verbunden.

Die Unterschiede in der Mikrobenbesiedelung zwischen Patienten und Gesunden waren vor allem durch die Verschiedenartigkeit und Reichhaltigkeit der Stämme von Proteobakterien, Bacteroidetes und Firmicutes gekennzeichnet. Bei den Patienten waren die Vorkommen von Proteobakterien signifikant höher. Bei den gesunden Familienmitgliedern waren dagegen *Bacteroides* am stärksten vertreten, die üblicherweise die Schleimhäute und den Intestinaltrakt besiedeln.

Die Forscher untersuchten weiter die Stuhlproben von 13 Patienten nach dem Abklingen der Diarrhoe im Zeitraum von bis zu 14 Wochen nach der Erkrankung. Sie wollten besser verstehen, wie sich die Mikrobiota des Darms regeneriert. Nach der überstandenen Infektion waren die Vorkommen von Bacteroidetes und Firmicutes signifikant angestiegen, die Werte von *Escherichia* hatten sich dagegen verringert. Allgemein ähnelte die Mikrobenbesiedelung im Darm nun wieder der von den gesunden Familienmitgliedern.

Die Forscher gehen davon aus, dass aufgrund dieser Ergebnisse neue Therapien sowohl mit Probiotika als auch anderen Medikamenten entwickelt werden können. Sie könnten bei Darminfektionen dem übermäßigen Anstieg von *Escherichia* vorbeugen bzw. deren Ausbreitung bei Fällen von schwerer Diarrhoe beeinflussen. Sie könnten auch das Wachstum von mikrobiellen Besiedelungen fördern, die für gesunde Darmfunktionen wichtig sind. In weiteren Studien sollten diejenigen Mikroben ermittelt werden, die die intestinale Gesundheit bei Infektionen fördern. Zu prüfen ist, ob und wie sie die Anzahl gesunder Mikroben erhöhen können. Dabei sollte besonders darauf geachtet werden, ob sie in der Lage sind, die Besiedelung von Proteobakterien, zu denen u.a. *Escherichia* gehören, zu verringern. Solche Strategien könnten möglicherweise die Last von Darminfektionen verringern und die schnellere Genesung unterstützen.

Quelle

Pahlavi Singh et al., Intestinal microbial communities associated with acute enteric infections and disease recovery. In: *Microbiome*, Online-Veröffentlichung vom 22.9.2015., doi: 10.1186/s40168-015-0109-2.

## Vitamin C beim kolorektalen Karzinom

Die Annahme von Linus Pauling, dass hoch dosiertes Vitamin C den Krebs besiegen kann, ließ sich aus Sicht der Schulmedizin durch Studien nicht bestätigen. Seine Hypothese könnte nun durch eine Studie über den schwer zu therapierenden Darmkrebs neue Impulse erhalten.

Vitamin C kann die Gesundheit stärken, da es u.a. als Antioxidans agiert und einigen Arten von Zellschäden vorbeugen oder sie verzögern kann. Das Gegenteil zeigt sich jedoch beim kolorektalen Karzinom mit KRAS- und BRAF-Formen und Hochdosen von Vitamin C, das die Oxidation dieser Krebszellen verstärkt. Diesen Prozess könnte man sich vermutlich therapeutisch nutzbar machen, wie eine Studie von Medizinern vom Cornell Medical College in New York zeigt. Die Forscher erhoffen sich einen neuen, unvoreingenommenen Blick auf die Wirkungen dieses sicheren und kostengünstigen Vitamins mit seinen anti- sowie pro-oxidativen Funktionen. Damit könnten sowohl grundlegende als auch klinische Forschungen mit Vitamin C in der Krebstherapie wieder ermöglicht werden.

Das Kolorektalkarzinom gehört zu den schwer therapiebaren Krebsformen. Bei etwa der Hälfte der Patienten greifen die üblichen Maßnahmen meist nicht. Rund 40 % der Patienten haben Mutationen im KRAS-Gen, das zu unkontrollierten und häufigen Zellteilungen führt. Dadurch werden zielgerichtete Therapien (mit Cetuximab oder Panitumumab) erfolglos. Bei rund 10 % der Patienten ist das BRAF-Gen, das normalerweise den Zellzyklus kontrolliert, ausgefallen, die Tumore sind daher besonders aggressiv. Darmkrebszellen mit KRAS- oder BRAF-Mutationen tragen auf ihrer Oberfläche vermehrt das Membran-Protein GLUT1, ein Transporter, der Glukose in die Zellen bringt, die sie für ihr Wachstum und Überleben viel stärker als gesunde Zellen benötigen. Darüber gelangt, wie man seit einiger Zeit weiß, auch Dehydroascorbinsäure in die Zellen. Bisher wusste man nicht genau, was dieses oxidierte Vitamin C in der Zelle bewirkt.

Nun zeigt sich, dass es dort wie ein trojanisches Pferd agieren kann. Die in der Zelle vorhandenen Antioxidanzien können oxidiertes Vitamin C wieder in Vitamin C umwandeln. Ist aber die Menge an Dehydroascorbinsäure in der Zelle erhöht, reichen die verfügbaren Antioxidanzien für diesen Reduktionsprozess, bei dem u.a. Glutathion entleert wird, nicht aus. In der Folge können sich freie Radikale in noch stärkerem Maß ansammeln, als es bei Krebszellen mit KRAS- und BRAF-Mutationen sowieso der Fall ist. Dabei kann

GADPH (Glycerinaldehyd 3-phosphat-Dehydrogenase), ein Enzym der Glykolyse, inaktiviert werden. Das führt in der Zelle zu einer Energiekrise und zum Zelltod, der sonst bei Zellen mit mutierten KRAS- und BRAF-Genen nicht beobachtet wird. Die Kombination dieser Charakteristika machen diese Krebszellen für die Dehydroascorbinsäure anfälliger als normale Zellen oder andere Krebszellarten. Hochdosen von Vitamin C könnten daher therapeutisch sinnvoll sein. Diese Hypothese untersuchten die Mediziner zunächst an Dickdarm-Krebszellen. Hoch dosiertes Vitamin C konnte bei den Zellen mit KRAS- oder BRAF-Mutationen die Energieproduktion stören und die Zellen abtöten. Im nächsten Schritt wurden Mäusen, die mit KRAS- oder BRAF-Mutationen ein erhöhtes genetisches Risiko für Darmkrebs hatten, hohe Vitamin C-Dosen in die Bauchhöhle injiziert. Sie bildeten danach weniger und kleinere Darmpolypen, die die Vorstufen des kolorektalen Karzinoms darstellen.

Die Forscher wollen nun bald mit klinischen Studien bei Patienten mit Darmkrebs und KRAS- oder BRAF-Mutationen beginnen, eventuell soll auch ihr GLUT1-Status in die Untersuchungen einbezogen werden. Dabei sollen die nötigen Vitamin C-Dosen genauer bestimmt werden. Die Mediziner vermuten, dass Vitamin C intravenös injiziert werden muss. Orale Dosen könnten im Darm nicht effizient genug aufgenommen werden, um die hohen Serumkonzentrationen zu erreichen, die für die Toxizität dieser Krebszellen nötig sind. Sollte sich hoch dosiertes Vitamin C bei dieser Darmkrebsform auch beim Menschen zur Therapie eignen, könnte dies möglicherweise auch bei anderen Krebskrankheiten erfolgreich sein. Das gilt z.B. für das Nierenzellkarzinom sowie den Blasen- und Pankreaskrebs, die ebenfalls schwer zu behandeln sind und hohe GLUT1-Werte haben. Auch bei diesen Krebsarten könnten die Patienten möglicherweise von hohen Vitamin C-Gaben profitieren.

### Quelle

Jihye Yun et al., Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. In: Science, Online-Veröffentlichung vom 5.11.2015, doi: 10.1126/science.aaa5004.

### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene hochreine Verkapselungen von ausgewogenen Probiotika-Kombinationen an (z.B. von Thorne Research, CentroSan).