

## Gute Bakterien könnten vor Brustkrebs schützen

Im Brustgewebe gesunder Frauen ist eine Fülle gesunder Bakterien vorhanden, bei Brustkrebs-Patientinnen sind dagegen mehr schädliche Bakterien zu finden, wie eine neue Studie zeigt. Möglicherweise könnte in Zukunft die Gabe von Probiotika zur Prävention von Brustkrebs beitragen.

Zahlreiche Studien wurden in den letzten Jahren über die Funktionen des Mikrobioms im Darm veröffentlicht. Selbstverständlich spielt die Bakterienbesiedelung im gesamten Körper eine wichtige Rolle, die bisher weniger untersucht ist. Zwei aufeinander aufbauende Studien zeigen dazu neue Ergebnisse am Beispiel des Brustgewebes von Frauen. Etwa eine von acht Frauen erhält im Lauf ihres Lebens die Diagnose Brustkrebs. Seit langem ist bekannt, dass Frauen, die ihre Kinder stillten, weniger an Brustkrebs erkrankten. Die Brustmilch enthält u.a. gesunde Bakterien, die zur Brustkrebs-Prävention beitragen könnten. Dass es eine Beziehung zwischen Bakterien und Brustkrebs gibt, das aber hielten viele Mediziner bisher für unwahrscheinlich. Zwei neue Studien zeigen aber, dass es diese Beziehung tatsächlich gibt. Ein Forscherteam aus Kanada und Irland prüfte zunächst, ob und welche Bakterien im Brustgewebe von 81 Frauen verschiedenen Alters (von 18 bis 90 Jahren) vorhanden sind. Sie wiesen (2014) nach, dass das Brustgewebe von einer Vielfalt von Bakterien besiedelt ist. Zu den größten Gruppen gehörten Proteo- und Enterobakterien. In ihrer neuen Studie zeigen sie nun, dass es Unterschiede in der Bakterienbesiedelung zwischen gesunden Frauen und Brustkrebs-Patientinnen gibt.

Die Forscher untersuchten das Brustgewebe von 58 Frauen, die sich entweder einer Lumpektomie oder Mastektomie unterzogen hatten. 13 Frauen hatten benigne Tumore, 45 Frauen hatten Krebs. Zum Vergleich wurden Gewebe von 23 gesunden Frauen untersucht, bei denen Verkleinerungen oder Vergrößerungen der Brüste durchgeführt wurden. Mit der DNA-Sequenzierung wurde geprüft, welche Bakterien im Brustgewebe jeweils vorhanden und ob sie lebendig waren. Dabei zeigten sich unterschiedliche Bakterienprofile. Bei Brustkrebs waren die mikrobiellen Profile im Krebsgewebe und in den angrenzenden normalen Geweben ähnlich. Die Vorkommen von Bacillus, Enterobakterien und Staphylokokken waren erhöht.

Für von Brustkrebs-Patientinnen isolierten *Escherichia coli* und *Staphylococcus epidermidis* wurde gezeigt, dass sie Doppelstrangbrüche, die häufigste Art von DNA-Schäden, in HeLa-Zellen (kultivierte menschliche Zelllinie) auslösen können. Reparaturmechanismen für Doppelstrangbrüche sind stark für Fehler anfällig, die u.a. zur Krebsentstehung führen können. Bei den gesunden Frauen überwogen in den Geweben dagegen gesunde Bakterien, vor allem der Gattung *Lactobacillus* und *Streptococcus*, die anti-karzinogen wirken können. Der *Streptococcus thermophilus* bildet z.B. Antioxidantien, die reaktive Sauerstoff-Spezies, die DNA-Schäden verursachen und damit auch zu Krebs beitragen, neutralisieren können.

Nach diesen Ergebnissen stellen sich den Forschern weitere Fragen: Welche Rolle spielt das Brust-Mikrobiom bei der Krebsentstehung und -entwicklung? Lässt sich das lokale Mikrobiom beeinflussen und verbessern, z.B. mit der Gabe von Lactobacillen? Die Forscher teilen dazu mit, dass in einer Studie spanischer Kollegen bereits gezeigt wurde, dass Stillzeiten nicht unbedingt notwendig sind, um die Bakterienflora der Brust zu verbessern. Probiotische Lactobacillen, die Frauen aufgenommen hatten, konnten die Brustdrüse erreichen. Dazu stellt sich natürlich auch die Frage, ob die Gabe von Probiotika als begleitende Maßnahme bei der Brustkrebstherapie nützlich sein könnte.

Quelle

Camilla Urbaniak et al., Microbiota of Human Breast Tissue. In: Applied and Environmental Microbiology, Online-Veröffentlichung vom 7.3.2014, doi: 10.1128/AEM.00242-14.

Dies. et al., The microbiota of breast tissue and its association with tumors. In: Applied and Environmental Microbiology, Online-Veröffentlichung vom 24.6.2016, doi: 10.1128/AEM.01235-16.

## Das Darm-Mikrobiom bei Kleinkindern und die Wirkung von Antibiotika

Trotz des verbreiteten Gebrauchs von Antibiotika bei Kindern, ist deren Wirkung auf das Darm-Mikrobiom wenig untersucht. Zwei Studien zeigen, wie sich die Mikroorganismen in den ersten Lebensjahren vor allem bei wiederholter Gabe von Antibiotika entwickeln. Eine weitere Studie zeigt, wie Salmonellen durch Antibiotika in ihrem Wachstum gefördert werden. Auch wenn die Forschung dazu längst nicht abgeschlossen ist, lassen sich in Zukunft vermutlich neue Therapien entwickeln, mit denen der negative Einfluss von Antibiotika auf das Mikrobiom verringert werden kann. Probiotika dürften dabei eine wichtige Rolle spielen.

Die frühe Kindheit ist eine wichtige Phase für das Fundament und die Entwicklung sowohl des Mikrobioms als auch des Wirts. Die Gemeinschaft der Darmbakterien entwickelt sich in den ersten zwei bis

drei Lebensjahren dynamisch, bevor sie sich danach in einem Status stabilisiert, der dem von Erwachsenen ähnelt. Das Mikrobiom kann in dieser Zeit von mehreren Faktoren positiv oder negativ be-

einflusst werden. Ein Forscherteam um Nicholas A. Bokulich (New York University Langone Medical Center) untersuchte bei 43 Kindern von der Geburt an zwei Jahre lang die Stuhlproben von Müttern und Kindern. Positiv auf die Entwicklung des kindlichen Mikrobioms wirkten sich die natürliche Geburt, das Stillen und Hautkontakte aus. Zu den Faktoren, die die Vielfalt der Bakterien im Darm veränderten, verringerten bzw. verzögerten, gehörten die Geburt durch den Kaiserschnitt, die künstliche Ernährung der Säuglinge und Antibiotika. Auf die wiederholte Gabe dieser Medikamente reagierten Bakterien der Ordnung Clostridien besonders empfindlich. Das galt vor allem für *Lachnospira*, die Butyrate und andere kurzkettige Fettsäuren bilden.

In einer Längsschnittstudie prüfte ein Forscherteam um Moran Yassour (Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University), wie das Mikrobiom auf antibiotische Störungen reagiert und sich davon erholt. Sie nahmen bei 39 Kindern von der Geburt an drei Jahre lang monatliche Stuhlproben. Mit dieser kontinuierlichen Sammlung und der Genom-Sequenzierung konnten die Variationen in den Bakterienstämmen ebenso wie die Menge von antibiotischen Resistenzgenen bestimmt werden. Rund die Hälfte der Kinder erhielt im Lauf der Studienzeit mehrere (9 bis 15) Anwendungen von Antibiotika, um Infektionen der Atemwege und Ohren zu behandeln. Waren die Kinder auf natürliche Weise geboren, überwogen im Darm meist die Bakterien der Gattung *Bacteroides*. Bei Kindern aber, die per Kaiserschnitt auf die Welt kamen und auch vier Kindern mit natürlicher Geburt fehlten die *Bacteroides* in den ersten 6 bis 18 Lebensmonaten.

Generell war das Mikrobiom der mit Antibiotika behandelten Kinder weniger vielfältig in den Bakterienarten und -stämmen, dabei wurden einige Arten von einzelnen Stämmen dominiert. Die Forscher beobachteten bei mit Antibiotika behandelten Kindern kurzfristige Veränderungen bei aufeinanderfolgenden Stuhlproben. Antibiotische Resistenzgene auf mikrobiellen Chromosomen erreichten nach der Gabe von Antibiotika Höchstwerte, auf die dann ein schneller Abfall zurück auf die Basiswerte folgte. Aber einige Resistenzgene auf kleineren DNA-Molekülen (mobile genetische

Elemente) waren auch nach dem Ende einer Antibiotikatherapie noch länger vorhanden.

Die Studie eines weiteren Forschungsteams um Andreas Bäumler (School of Medicine, University of California) hilft zu erklären, wie Antibiotika das Darm-Mikrobiom verändern. Sie fördern Nährstoffe, die das Wachstum von Pathogenen wie Salmonellen unterstützen. Erstmals konnte bei Mäusen gezeigt werden, wie sich Salmonellen nach einer Antibiotikatherapie (mit Streptomycin) im Dickdarm ausbreiten können, weil oxidierte Zucker dann verstärkt verfügbar sind. Antibiotika erhöhen das Risiko für die Gastroenteritis, verursacht durch *Salmonella enterica* serovar, das in den Fäzes dann länger vorhanden ist und möglicherweise zu bakteriologischen und symptomatischen Rezidiven führen kann. Während die Diarrhoe mild verlaufen kann und sich nach Ende der Therapie legt, kann sie in einigen Fällen zur Colitis oder anderen Störungen führen, die Bauchschmerzen, Fieber und blutige Diarrhoe verursachen. Antibiotika erhöhten die Synthese eines Wirts-Enzyms, das Stickoxid-Radikale generieren kann. Diese konnten die Zucker Galactose und Glucose in die Zuckersäuren Galactarat und Glucarar oxidieren, die als „Treibstoff“ für das Salmonellenwachstum dienen. Damit sind zwar längst nicht alle Mechanismen dieses Prozesses geklärt, aber ein wichtiger Faktor für die post-antibiotische Pathogenausbreitung ist damit bekannt.

#### Quellen

- Nicholas A. Bokulich et al., Antibiotics, birth mode, and diet shape micro biome maturation during early life. In: Science Translational Medicine 15 Jun 2016: Vol. 8, Issue 343, 2016, S. 343ra82, doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
- Moran Yassour et al., Natural history of the infant gut micro biome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. In: Science Translational Medicine Vol. 8, Nr. 343, 2016, S. 343ra81, doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917.
- Franziska Faber et al., Host-mediated sugar oxidation promotes post-antibiotic pathogen expansion. In: Nature, Online-Veröffentlichung vom 15.6.2016; doi: 10.1038/nature18597.

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

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Probiotika-Produkte an (z.B. von Thorne Research).