

Darm-Mikroben programmieren Genaktivität um und kontrollieren so Darmentwicklung und Entzündungen

Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum und von der Hebrew University in Jerusalem zeigten bei Mäusen: Darmbakterien programmieren in Zellen der Darmschleimhaut die Aktivität des Erbguts um und nehmen damit erheblichen Einfluss auf die Entwicklung des gesunden Darms. Eine experimentell hervorgerufene akute Darmentzündung führte in den Schleimhautzellen der keimbesiedelten Tiere zu einer massiven Steigerung der Aktivität entzündungs- und auch krebsfördernder Gene.

Eine Vielzahl an Forschungsarbeiten weist darauf hin, dass das Darm-Mikrobiom – also die Gesamtheit der Mikroorganismen, die den menschlichen Darm besiedeln – und seine Zusammensetzung mit einer ganzen Reihe an Krankheiten im Zusammenhang stehen. Das Spektrum der Leiden reicht von entzündlichen Darmerkrankungen über Stoffwechselstörungen wie Fettleibigkeit oder Diabetes bis hin zu Krebs, Autismus und Depressionen.

Diese Studien zeigen zumeist nur Assoziationen und klären nicht, auf welche Weise es die Darmmikroben schaffen, auf den menschlichen Körper einzuwirken. Diese Frage wollten Frank Lyko im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Yehudit Bergman von der Hebrew University in Jerusalem mit ihrem Kooperationsprojekt klären.

Die Forscher verglichen dazu das Erbgut der Darmschleimhautzellen von Mäusen mit normalem Mikrobiom mit dem von Artgenossen, die unter sterilen Bedingungen aufgewachsen waren. Dabei analysierten sie insbesondere die Markierung der DNA mit Methylgruppen. Wo diese genannten epigenetischen Markierungen an das Erbgut angeheftet sind, machen sie es für DNA-bindende Proteine unzugänglich und drosseln dadurch die Aktivität dort liegender Gene.

Den Forschern fielen zwischen sterilen und keimbesiedelten Tieren erhebliche Unterschiede in den Methylierungsmustern auf. Bei den keimbesiedelten Tieren fanden sie insbesondere eine Gruppe von so genannten „Wächtergenen“ durch Demethylierung aktiviert, die im gesunden Darm für die normale Erneuerung der Darmschleimhaut zuständig sind.

Sowohl die keimbesiedelten als auch die sterilen Mäuse wurden mit einer Chemikalie behandelt, die die Darmschleimhaut angreift und dadurch eine akute Entzündung auslöst. Bei den keimbesiedelten Tieren bewirkte diese Behandlung eine Reduktion der Erbgut-Methylierung in den Darmschleimhautzellen. Davon betroffen waren insbesondere zahlreiche regulatorische Elemente. In der Konsequenz wurden viele Gene aktiviert, die bei Entzündung und auch bei Krebs eine Rolle spielen.

Bei den keimfreien Mäusen dagegen löste die Behandlung mit der Chemikalie kaum Änderungen der Genaktivität aus. „Das zeigt uns, dass die abweichende Methylierung auf die Bakterien und nicht auf die Chemikalie zurückzuführen ist“, erklärt Lyko. Wurde den keimfreien Mäusen jedoch das Mikrobiom der keimbesiedelten Artgenossen übertragen, so verringerte sich auch bei diesen Tieren die Methylierung der Darmschleimhautzellen.

Dieser Effekt, so erkannte das deutsch-israelische Forscherteam, ist offenbar abhängig von den

demethylierenden Enzymen TET2 und TET3: Wurden sie genetisch ausgeschaltet, so resultierte die Behandlung mit der Chemikalie kaum in Änderungen der Genom-Methylierung.

„Das Mikrobiom hat offenbar erheblichen Einfluss auf die Gesundheit der Tiere: Es sorgt für eine normale Darmentwicklung, indem es durch die epigenetische Programmierung Gene aktiviert, die die Erneuerung der Darmschleimhaut steuern. Bei den keimfreien Mäusen dagegen kommt es nicht zu dieser Aktivierung“, erklärt Frank Lyko. „Bei einer akuten Entzündung bewirken die Darmmikroben ebenfalls eine Änderung der Genaktivität, und es werden Gene fehlreguliert, die auch in Patienten mit Darmentzündungen und Darmkrebs fehlreguliert sind. Dies unterstreicht erneut die Schlüsselrolle der Mikroben in der epigenetischen Regulation.“

Die Arbeit wurde durch die Helmholtz-Israel Cooperation in Personalized Medicine gefördert.

Ihab Ansari, Günter Raddatz, Julian Gutekunst, Meshi Ridnik, Daphne Cohen, Monther Abu-Remaileh, Timur Tuganbaev, Hagit Shapiro, Eli Pikarsky, Eran Elinav, Frank Lyko and Yehudit Bergman: The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation.

Nature Microbiology 2020, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0659-3>