

Das Mikrobiom spielt eine essentielle Rolle in der Behandlung von Typ-2-Diabetes mit Metformin

Forschungsteam aus London und Kiel weist nach, dass ernährungsbedingte Veränderungen des Mikrobioms die Wirksamkeit von Typ-2-Diabetes-Medikamenten beeinflussen

Die Bakterien im menschlichen Darm, in ihrer Gesamtheit als Darmmikrobiom bezeichnet, produzieren eine große Anzahl von Molekülen, die einen Einfluss auf unsere Gesundheit haben. Sowohl Ernährung als auch Medikamenteneinnahme wirken sich auf die Zusammensetzung und die Funktionen des Darmmikrobioms aus. Ein Medikament, das im Zusammenhang mit Veränderung der Bakterienzusammensetzung steht, ist Metformin. Es dient primär der Behandlung von Typ-2-Diabetes und zeigt bei verschiedenen Lebewesen zudem eine lebensverlängernde Wirkung. Die Erforschung der hochkomplexen Interaktionen, die zwischen Ernährung, Medikamenten und dem Mikrobiom auf molekularer Ebene ablaufen, steht allerdings noch am Anfang. „Das Netzwerk dieses Zusammenspiels zu entwirren, ist von höchster Bedeutung“, sagt Dr. Filipe Cabreiro vom MRC London Institute of Medical Sciences (LMS). „Insbesondere die genauen Wirkmechanismen von Metformin sind dabei noch nicht ausreichend geklärt“, so Cabreiro weiter. Einen wichtigen Schritt in der Erforschung dieser Interaktionen hat nun ein Forschungsteam vom MRC-LMS in London gemeinsam mit Forschenden der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, in einer heute in der renommierten Fachzeitschrift *Cell* erschienenen Forschungsarbeit gemacht.

Um den Einfluss der Interaktionen von Ernährung, Medikamenten und Mikrobiom auf den Wirt besser zu verstehen, nutzten Cabreiro und sein Forschungsteam den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* als Modellsystem. Sie besiedelten seinen Verdauungstrakt mit dem Darmbakterium *Escherichia coli* und untersuchten anschließend die Wirts-Mikrobiom-Interaktionen. Das Forschungsteam fand heraus, dass die Metformin-Behandlung den Stoffwechsel des Fadenwurms und auch seine Lebensspanne veränderte und dass die Stärke dieser Effekte durch spezifische Stoffwechselprodukte aus der Nahrung beeinflusst wurde. Eine Schlüsselrolle in der Koordination dieser vielfältigen Wechselwirkungen kam dabei den Darmbakterien zu.

Das Zusammenspiel von Nährstoffen und Darmbakterien erklärt auch, warum die Metformin-Gabe unter bestimmten Bedingungen keine Auswirkung auf die Lebenserwartung anderer Modellorganismen wie etwa der Fruchtfliege zeigt. Mitautorin Dr. Helena Cochemé vom Imperial College erklärt: „Fruchtfliegen erhalten im Labor gewöhnlich eine stark zuckerhaltige Nahrung. Sobald wir die Ernährung jedoch umstellten, zeigten sich die positiven Effekte des Metformins auch bei Fruchtfliegen, deren Verdauungstrakt mit *E. coli*-Bakterien besiedelt wurde“, so Cochemé weiter.

Bakterielle Signalwege regulieren das Zusammenspiel zwischen Wirtsorganismus, Mikroben und Medikamenten

Die Forschenden fanden heraus, dass das Darmbakterium *E. coli* über Signalwege verfügt, die es ihm erlauben, auf Metformin und verschiedene Nährstoffe zu reagieren und seinen Stoffwechsel entsprechend anzupassen. Als Ergebnis dieser Anpassungen produziert das Bakterium ein

Stoffwechselprodukt namens Agmatin, das die Forschenden als eine der Ursachen der positiven Effekte von Metformin auf den Wirt ausgemacht haben.

Sind die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar?

Ob die anhand des Fadenwurms gewonnenen Forschungsergebnisse möglicherweise auch auf den Menschen übertragbar sind, untersuchte Professor Christoph Kaleta vom Institut für Experimentelle Medizin an der Universität Kiel. Dazu analysierte er die wesentlich komplexere Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms hinsichtlich der Einflüsse der Medikamenteneinnahme. Dabei verglich er die Daten einer großen Gruppe von Typ-2-Diabetes-Patientinnen und -Patienten mit einer gesunden Vergleichsgruppe. „Tatsächlich haben wir auch bei den Patientinnen und Patienten einen deutlichen Zusammenhang der Metformin-Einnahme mit einer erhöhten Agmatin-Produktion der Darmbakterien beobachtet“, unterstreicht Kaleta. Weitere Untersuchungen bestätigten dieses Ergebnis anhand mehrerer Vergleichsgruppen aus anderen europäischen Studien mit Typ-2-Diabetes-Erkrankten. Kaleta konnte zudem einzelne Bakterienarten identifizieren, die für die Agmatin-Produktion verantwortlich sind. Bei Patientinnen und Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, fanden sich diese Bakterien in größerer Anzahl.

Was bedeutet das für die Metformin-Behandlung?

„Unsere Forschungsergebnisse helfen dabei, die Auswirkungen der komplexen Interaktionen von Ernährungsweise und Mikrobiom auf die Effektivität bestimmter Medikamente besser zu verstehen“, fasst Cabreiro zusammen. „Das von uns entwickelte Verfahren gibt uns ein wertvolles Werkzeug in die Hand, um die Komplexität des zugrundeliegenden Netzwerks an Interaktionen beherrschbar zu machen“, so Cabreiro weiter. Künftig könnten ausgehend von den Studienergebnissen Ernährungsrichtlinien oder genetisch veränderte Bakterien entwickelt werden, die die gesundheitsförderliche Wirkung des Metformins weiter steigern. Außerdem geben die neuen Ergebnisse einen ersten Anhaltspunkt dafür, warum mit Metformin behandelte Typ-2-Diabetes-Patientinnen und -Patienten teilweise sogar gesünder sein können als Personen, die nicht an Diabetes erkrankt sind.

Originalarbeit:

Rosina Pryor, Povilas Norvaisas, Georgios Marinos , Lena Best, Louise Bruun Thingholm, Leonor Quintaneiro, Wouter De Haes, Daniela Esser, Silvio Waschina, Celia Lujan, Reuben L. Smith, Timothy Scott, Daniel Martinez-Martinez, Orla Woodward, Kevin Bryson, Matthias Laudes, Wolfgang Lieb, Riekelt H. Houtkooper, Andre Franke, Liesbet Temmerman, Ivana Bjedov, Helena M. Cochemé, Christoph Kaleta and Filipe Cabreiro (2019): Host-Microbe-Drug-Nutrient Screen Identifies Bacterial Effectors of Metformin Therapy Cell Published: August 29, 2019 DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.003

MRC London Institute of Medical Sciences (LMS) is a core biomedical research Institute funded by the Medical Research Council, part of UK Research and Innovation. Based in West London at the Hammersmith Hospital, it is a vibrant research environment in which scientists, clinicians and patients collaborate to advance the understanding of biology and its application to medicine. The LMS pursues world-leading discovery science, and aims to address major health challenges (such as obesity, diabetes, heart disease and cancer), investigate the interplay between genes and environment, and understand the molecular basis of disease, development and ageing. LMS research programmes are supported in their delivery of world-class science by state-of-the-art facilities. LMS research is focused in three sections: Epigenetics, Genes and Metabolism, and Quantitative Biology.

Der Sonderforschungsbereich (SFB) 1182 „Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen“ ist ein interdisziplinäres Netzwerk unter Beteiligung von rund 80 Forschenden, das die Interaktionen spezifischer Mikrobengemeinschaften mit vielzelligen Wirtslebewesen untersucht. Es wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt und beschäftigt sich mit der Frage, wie Pflanzen und Tiere einschließlich des Menschen gemeinsam mit hoch spezifischen Gemeinschaften von Mikroben funktionale Einheiten (Metaorganismen) bilden. Ziel des SFB 1182 ist es, zu verstehen, warum und wie mikrobielle Gemeinschaften diese langfristigen Verbindungen mit ihren Wirtsorganismen eingehen und welche funktionellen Konsequenzen diese Wechselwirkungen haben. Im SFB 1182 sind Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus fünf Fakultäten der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), vom GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel und von den Max-Planck-Instituten für Evolutionsbiologie und Marine Mikrobiologie in Plön und Bremen zusammengeschlossen.

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 durch die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert (ExStra). Er folgt auf den Cluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“, der bereits in zwei Förderperioden der Exzellenzinitiative (2007-2018) erfolgreich war. An dem neuen Verbund sind rund 300 Mitglieder in acht Trägereinrichtungen an vier Standorten beteiligt: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft und Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik), Lübeck (Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum). Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.

Fotos stehen zum Download bereit:

www.uni-kiel.de/de/pressemitteilungen/2019/255-cabreiro-kaleta-cell-worms.jpg Bildunterschrift: Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* diente als Modellsystem, um die Wechselwirkungen des Medikaments mit dem Mikrobiom zu untersuchen. © Dr. Filipe Cabreiro, Host-Microbe Co-Metabolism Group, MRC-LMS

www.uni-kiel.de/de/pressemitteilungen/portraitbilder/Kaleta_Christoph.png Bildunterschrift: Prof. Christoph Kaleta von der Uni Kiel wies einen Zusammenhang von Metformin-Einnahme und Agmatin-Produktion auch im komplexen menschlichen Mikrobiom nach. © Dr. Tebke Böschen, Uni Kiel

www.uni-kiel.de/de/pressemitteilungen/2019/255-cabreiro-kaleta-cell-model.jpg Bildunterschrift: Kaleta verwendete mathematische Modellierungen, um die Interaktionen von Ernährung, Medikamenten und dem Mikrobiom zu untersuchen. © Kiel Life Science, Uni Kiel

Weitere Informationen:

Host-Microbe Co-Metabolism Group

MRC London Institute of Medical Sciences (LMS), Imperial College London lms.mrc.ac.uk/research-group/host-microbe-co-metabolism

Medizinische Systembiologie,
Institut für Experimentelle Medizin, CAU Kiel / UKSH
www.iem.uni-kiel.de/de/medizinische-systembiologie

Sonderforschungsbereich 1182 „Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen“, CAU Kiel:
www.metaorganism-research.com

Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI), CAU Kiel: www.precisionmedicine.de

Videozusammenfassung (Englisch, © MRC London Institute of Medical Sciences):
<https://www.youtube.com/watch?v=kvmOFBVux74&feature=youtu.be>

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Presse, Kommunikation und Marketing,
Dr. Boris Pawlowski, Text/Redaktion: Sophie Arthur/Christian Urban
Postanschrift: D-24098 Kiel, Telefon: (0431) 880-2104, Telefax: (0431) 880-1355
E-Mail: presse@uv.uni-kiel.de Internet: www.uni-kiel.de Twitter: www.twitter.com/kieluni
Facebook: www.facebook.com/kieluni Instagram: www.instagram.com/kieluni