

**14.- 15. März 2015, Barcelona**

**Fact sheet #3**

## **Darm- und Leberkrebs: Die Darm-Mikrobiota bietet künftige Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten**

**An der Entstehung von Darm- und Leberkrebs kann die Darm-Mikrobiota beteiligt sein. Die Entdeckung der zugrunde liegenden Prozesse liefert vielversprechende Ausgangspunkte für die Entwicklung neuartiger diagnostischer und therapeutischer Mittel. Das zeigten die Forschungsergebnisse, die Prof. Robert F. Schwabe (Columbia University, New York) und Dr. Peer Bork (Universität Heidelberg) beim Gut Microbiota for Health World Summit in Barcelona (14.-15. März 2015) vorstellten.**

**Jährlich sterben weltweit mehr als 700.000 Patienten an Leberkrebs. Unter den Verursachern krebsbedingter Todesfälle nimmt diese Krankheit den zweiten Platz ein.**

### **Darm-Mikrobiota: ein vielversprechender Weg für den Umgang mit Leberkrebs**

Jährlich sterben weltweit mehr als 700.000 Patienten an Leberkrebs. Unter den Verursachern krebsbedingter Todesfälle nimmt diese Krankheit den zweiten Platz ein. „Nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten kommt für Heilbehandlungen wie die Lebertransplantation in Frage. Die Entwicklung

neuer Medikamente ist nach wie vor ein wichtiges Ziel – bei einer durchschnittlichen Überlebensdauer von bislang weniger als einem Jahr. Versuche, wirksame Präventionsstrategien zu entwickeln, waren bislang ebenfalls nicht von Erfolg gekrönt“, sagte Prof. Robert F. Schwabe.

In 80 Prozent der Fälle entsteht Leberkrebs in zirrhotischen Lebern nach einer jahrzehntelangen chronischen Schädigung, Entzündung und Wundheilung. Die genauen kausalen Verknüpfungen lagen allerdings bis vor Kurzem im Dunkeln. Jetzt haben Prof. Schwabe und seine Kollegen festgestellt, dass das Zusammenwirken zwischen Darmbakterien und den Rezeptoren der Leberzellen zum Entstehen der Krankheit entscheidend beiträgt. Anders als der Darm verfügt die Leber über keine eigene Mikrobiota. Stattdessen erreichen Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte die Leber über die Pfortader. Im Blut vom Patienten mit chronischem Leberleiden ist die Menge solcher Bestandteile aus dem Darm erhöht. Eine Schlüsselrolle spielen Lipopolysaccharide (LPS), das sind entzündliche Komponenten bakterieller

## 14.- 15. März 2015, Barcelona Fact sheet #3

Zellwände. Ihr Gegenstück ist der Toll-ähnliche Rezeptor 4 (toll-like receptor 4 =TLR4), der zum angeborenen Immunsystem gehört. Wenn dieser Rezeptor auf LPS trifft, löst er eine Immunreaktion aus, die eine chronische Entzündung hervorruft.

Das verursacht Leberkrebs zwar nicht unbedingt, ist aber für eine gesteigerte Vermehrung von Leberzellen und damit zu einem Gutteil für ein Vorantreiben der Krankheit verantwortlich. Prof Schwabe und seine Kollegen demonstrierten die

kausale Rolle dieses Wechselspiels zwischen Rezeptor und Bakterien anhand von Experimenten mit Mäusen, denen eine von zwei Komponenten fehlte: Mäuse, deren TLR4-Gen deaktiviert war, wiesen eine deutlich reduzierte Tumorentwicklung auf und dasselbe galt für Mäuse, die intakte TLR4s hatten, aber keimfrei aufgewachsen waren oder deren Mikrobiota durch Antibiotika reduziert worden war<sup>1,2</sup>. Diese Wirkungen zeigten sich sogar in späten Krankheitsstadien. Die Ergebnisse wurden umgekehrt durch die Tatsache bestätigt, dass andererseits LPS-Infusionen das Krebswachstum verstärkten. „Unsere Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass die Mikrobiota ein vielversprechender Ansatzpunkt ist, um Leberkrebs vorzubeugen oder wenigstens die Vermehrung von Krebszellen zu stoppen. Die Schlüsselrolle der Darm-Mikrobiota bei der Entstehung von Leberkrebs wurde auch durch die Gruppe von Prof. Eiji Hara bestätigt, der seine Ergebnisse ebenfalls beim Gut Microbiota for Health World Summit präsentiert. Prof. Haras Gruppe wies nach, dass die Darm-Mikrobiota im Zusammenhang mit Adipositas an der Förderung von Leberkrebs entscheidend mitwirkt<sup>3</sup>. Besonders wichtig für die Entwicklung künftiger Behandlungsmethoden ist der Erfolg, den wir bei Mäusen mit der Verabreichung von Antibiotika erzielt haben“, erklärte Prof Schwabe. Ihm zufolge könnten nicht-absorbierbare Antibiotika wie Rifamixin, deren Wirkung sich auf die Darm-Mikrobiota beschränkt und die bereits bei leberkranken Patienten mit anderen Indikationen eingesetzt werden, geeignet sein, um Leberkrebs bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung zu verhüten. „Um unsere Erkenntnisse in die klinische Praxis umsetzen zu können, brauchen wir allerdings noch weitere Studien“, so Prof. Schwabe.

*„Unsere Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass die Mikrobiota ein vielversprechender Ansatzpunkt ist, um Leberkrebs vorzubeugen oder wenigstens die Vermehrung von Krebszellen zu stoppen.“*

**Prof. Robert Schwabe**

**14.- 15. März 2015, Barcelona**

**Fact sheet #3**

**Darmkrebs gehört zu den drei häufigsten Krebsarten. Jährlich erkranken weltweit 1,2 Mio. Menschen an dieser Krankheit, 600.000 Menschen sterben.**

### **Stuhl-Mikrobiota-Analyse für die Früherkennung von Darmkrebs**

Wird Darmkrebs im frühen Stadium entdeckt, haben die Patienten recht gute Aussichten, bei einer Überlebensdauer von fünf Jahren für über 80 Prozent. Dieser Prozentsatz sinkt jedoch auf unter zehn, wenn der Krebs zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet hat. Darum spielen

Früherkennungsuntersuchungen und Präventions-

programme eine entscheidende Rolle beim Kampf gegen diese Krankheit, wie Dr. Peer Bork deutlich machte. Eine verbreitete Früherkennungsmethode ist die Untersuchung des Stuhls auf Blut, das von gastrointestinalen Blutungen herrührt und anderweitig nicht sichtbar ist (Okkult-Bluttest/OBT). Eine der möglichen Ursachen für einen solchen Blutverlust ist Darmkrebs oder dessen Vorstufen. Allerdings ist OBt nicht empfindlich und spezifisch genug, um Darmkrebs sicher festzustellen, so dass bei einem positiven Testergebnis zur Bestätigung eine Darmspiegelung nötig ist.

Mit dem Ziel eine alternative Methode der Früherkennung zu finden, die den nicht-invasiven Ansatz des OBt mit der diagnostischen Genauigkeit der Darmspiegelung kombiniert, machten sich Dr. Peer Bork und sein Team daran, das Potenzial der fäkalen Mikrobiota für die Darmerkrebserkennung zu erkunden. Den Grund diesen Weg einzuschlagen, lieferten Hinweise darauf, dass möglicherweise bestimmte Darmbakterien an der Entstehung von Darmkrebs entscheidend beteiligt sind. Um den Verbindungen zwischen Darm-Mikrobiota und Darmkrebs auf die Spur zu kommen, analysierten die Forscher zunächst die Gene im Stuhl von 156 Patienten, die sich einer Darmspiegelung unterzogen. Mit ihr sollte festgestellt werden, ob sich Polypen – als mögliche Vorstufen von Krebs – im Darm befanden<sup>4</sup>.

*„Zur Zeit erreicht man die höchste Genauigkeit und Spezifik, wenn man unsere mikrobielle Stuhl-Analyse mit OBt kombiniert.“*

**Dr. Peer Bork**

Die Ergebnisse der Stuhl-Mikrobiota-Analyse zeigten deutliche mikrobielle Veränderungen in den Proben derjenigen Patienten, bei denen Darmkrebs festgestellt worden war, im Vergleich zu denen ohne diese Diagnose. Die eingesetzte Me-

**14.- 15. März 2015, Barcelona**

**Fact sheet #3**

thode erwies sich als verlässlich sowohl bei Tumoren im Frühstadium als auch bei solchen, die bereits metastasiert hatten. Das macht diese Technik zu einem geeigneten Instrument für die Darmkrebs-Vorbeugung. Ein Vergleich der Darmkrebs-Stuhl-Befunde mit denen von Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung bestätigte den Forschern, dass die mikrobiellen Merkmale im Stuhl wirklich spezifisch für Darmkrebs waren und nicht bloß Indikatoren für entzündliche Darmerkrankungen allgemein. „Zur Zeit erreicht man die höchste Genauigkeit und Spezifik, wenn man unsere mikrobielle Stuhl-Analyse mit OBT kombiniert“, sagte Dr. Bork. „Der künftige Einsatz der mikrobiellen Stuhl-Analyse für die Darmkrebserkennung hängt davon ab, dass Verfahren entwickelt werden, die kostengünstiger sind als die, die wir für Forschungszwecke verwendet haben. Einige Schritte in diese Richtung haben wir bereits unternommen, indem wir die Genauigkeit von billigeren Gensequenzierungstechniken getestet haben. Die Resultate sind recht vielversprechend.“

Die Ergebnisse, die mit der mikrobiellen Stuhl-Analyse für die Darmkrebserkennung erbracht worden sind, bilden nicht nur einen verheißungsvollen Ausgangspunkt für neue nicht-invasive Früherkennungsverfahren. Sie weisen auch hin auf Prozesse, die der Entstehung von Darmkrebs zugrunde liegen. „Einige der Bakterienarten, die in den Stuhlproben der Darmkrebspatienten stark vertreten waren, sind auch Teil der mikrobiellen Zusammensetzung, die wir in der Umgebung des Tumors gefunden haben. Wir beginnen jetzt zu erforschen, ob sie die Entwicklung der Krankheit vorantreiben oder sie vielleicht sogar mitverursachen“, so Dr. Bork.

#### **Quellen**

1. Dapito, Dianne H. et al. (2012) Promotion of Hepatocellular Carcinoma by the Intestinal Microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012 April 17; 21(4): 504–516. doi:10.1016/j.ccr.2012.02.007
2. Schwabe, Robert F. / Jobin, Christian (2013): The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 November ; 13(11): 800–812; doi:10.1038/nrc3610
3. Yoshimoto, S. et al (2013). Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499, 97–101. doi:10.1038/nature12347
4. Zeller, Georg et al (2014).: Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology* 10: 1-19. doi: 10.15252/msb.20145645

#### **Medienkontakt:**

impressum health & science communication  
Frank von Spee  
Email: [gutmicrobiota@impressum.de](mailto:gutmicrobiota@impressum.de)  
Tel: +49 (0)40 – 31 78 64 10