

Kurzfassung (Abschlussbericht):

„Gut Metabotyps as Biomarkers for Nutrition and Health“ BioNUGUT (2816ERA13E)

Ziel des Projekts war es, Biomarker bzw. Muster in Metabolitenprofilen zu identifizieren, die mit einer gesunden Ernährung und einem gesunden Darmmikrobiom assoziiert sind. Insgesamt wurden vier verschiedene Kohorten bezüglich ihrer Metabolitenprofile untersucht. Sämtliche Proben wurden mit einem Multiomics-Ansatz aufgearbeitet und im Anschluss via ultrahochauflösender FT-ICR Massenspektrometrie analysiert. Die Metaboliten wurden über Datenbanken identifiziert und via *Pathwayenrichmentanalysen* anhand einer *in-house* Datenpipeline validiert.

Parallel dazu wurden verschiedene *in-vitro* und *ex-vivo* Assays durchgeführt. Diese sollten Aufschluss geben, welche mikrobiellen Abbauprodukte pflanzlicher Sekundärstoffe in humanen Biofluiden wie Blut und Urin nachweisbar sein können. Dabei wurden in den *in-vitro* Ansätzen einzelne Bakterienstämme und in den *ex-vivo* Ansätzen Fäzesproben (von einzelnen Probanden sowie gepoolte Proben) hinsichtlich ihrer Metabolisierungsprofile für ausgewählte Flavonoide und Isoflavonoide untersucht. Sämtliche Ergebnisse und beobachtete Effekte der *in-vitro* und *ex-vivo* Versuche wurden in einer kontrollierten Humanstudie mit Nahrungsergänzungsmitteln validiert und abschließend mit den Daten der unterschiedlichen Kohorten verglichen. Dabei konnten Metaboliten identifiziert werden, 1. die ursächlich und somit spezifisch durch die Verstoffwechslung eines pflanzlichen Sekundärstoffs entstehen, 2. die durch Zugabe pflanzlicher Sekundärstoffe signifikant höher gegenüber der Kontrolle ohne pflanzliche Sekundärstoffe waren, 3. Metaboliten, die generell auf mikrobiellen Ursprung zurückgeführt werden. Zudem konnte anhand eines Fäzes-Modells, das mit sekundären Pflanzenstoffen inkubiert wurde, gezeigt werden, dass sich das Metabolisierungsprofil von adipösen Probanden deutlich von gesunden Probanden unterscheidet und wahrscheinlich auf ein dysbiotisches Mikrobiom bei Adipösen zurückzuführen ist. Die identifizierten Metabolitenprofile sollen als Marker für eine gesunde Ernährung bzw. Gesundheit dienen und die Aussagekraft, die durch einzelne Biomarker erreicht wird, erhöhen.

Abstract (Final Report):

"Gut Metabotypes as Biomarkers for Nutrition and Health" BioNUGUT (2816ERA13E).

The aim of the project was to identify biomarkers or patterns in metabolite profiles associated with a healthy diet and gut microbiome. A total of four different cohorts were studied with respect to their metabolite profiles. All samples were processed using a multi-omics approach and subsequently analyzed via ultra-high resolution FT-ICR mass spectrometry. Metabolites were identified via databases and validated via pathway enrichment analyses using an in-house data pipeline.

In parallel, various *in vitro* and *ex vivo* assays were performed. These were designed to provide information on which microbial degradation products of secondary plant compounds are detectable in human biofluids such as blood and urine. In the *in vitro* experiments, individual bacterial strains and in the *ex vivo* experiments, fecal samples (from individual subjects as well as pooled samples) were investigated with respect to their metabolism profiles for selected flavonoids and isoflavonoids. All results and observed effects of the *in vitro* and *ex vivo* experiments were validated in a controlled human intervention study with dietary supplements and finally compared with the data of the different cohorts. Metabolites were identified that were 1. causally and thus specifically generated by the metabolism of secondary plant compounds, 2. significantly higher by addition of secondary plant compounds compared to the control without secondary plant compounds, 3. metabolites generally attributed to microbial origin. In addition, using a feces model incubated with secondary plant compounds, it was shown that the metabolic profile of obese subjects differed significantly from healthy subjects and was likely due to a dysbiotic microbiome in obese subjects. The identified metabolite profiles are expected to serve as markers of healthy diet and health status and increase the informative value achieved by individual biomarkers.