



# Gut Metatypes as Biomarkers for Nutrition and Health

## BioNUGUT

**Förderkennzeichen:** 2816ERA13E

**Vorhabenlaufzeit:** 09.2017 bis 11.2020

### KURZDARSTELLUNG:

Ziel des Projektes war es, nützliche Mikrobiom-Wirt-Stoffwechselachsen zu identifizieren und biologische Muster bakterieller Metaboliten im humanen Serum als Marker für Ernährung und Gesundheit zu verwenden. Hierfür wurden Mikrobiom-, Metabolom- und Lipidom Daten sowie klinische Phänotypen und Ernährungsmuster von drei populationsbasierten Kohorten und einer Ernährungs-Interventionsstudie verwendet.

### VORHABENSCHWERPUNKT und ERA-NET

Gesundheit spiegelt einen ausgewogenen Zustand aller unserer eukaryontischen Zellen und aller Mikroben, die in und auf unserem Körper leben, wider. Im Gegensatz dazu hat sich für viele verschiedene Krankheitsbilder gezeigt, dass die Wirt-Mikrobiom-Achse dysreguliert ist. Da das Darmmikrobiom bekanntermaßen stark von der Ernährung beeinflusst wird, könnte ein ausgewogenes und symbiotisches Zusammenspiel zwischen Darmbakterien und dem menschlichen Organismus ein vielversprechender Indikator für Ernährung und Gesundheit sein, was die Hauptidee dieses Konsortiums war. In Bezug auf dieses symbiotische Zusammenspiel deuten neuere Daten darauf hin, dass nicht die phylogenetischen Bakterientypen von Bedeutung sind, sondern die gesamte metabolische Aktivität des Mikrobioms, die als "Darm-Metabotyp" beschrieben wird. Das Ziel des hier beschriebenen Projektes war es daher, vorteilhafte Mikrobiom-Wirt-Metabolismus-Achsen zu identifizieren und Biomuster bakterieller Metaboliten im menschlichen Serum als Marker für Ernährung und Gesundheit zu nutzen. Es wurde ein dreistufiges Programm angewendet: 1. Identifizierung von Biomustern von bakteriellen Stoffwechselprodukten im menschlichen Serum, die indikativ für Ernährung und Gesundheit in einer großen deutschen Kohorte sind, 2. Validierung der identifizierten Biomuster in zwei unabhängigen nationalen/internationalen Kohorten und in derselben Kohorte zu verschiedenen Zeitpunkten, um longitudinale intra-individuelle Charakteristika zu berücksichtigen und 3. Verifizierung der Eignung der Biomuster als Indikatoren für Ernährung und Gesundheit in einer humanen Interventionsstudie.

Das Projekt fällt somit unter dem Oberbegriff „Gesundheit und Ernährung“ mit dem förderpolitischen Ziel „Untersuchungen zu den Zusammenhängen von unterschiedlichen Ernährungsweisen (Einfluss bestimmter Lebensmittelgruppen) und Gesundheit bzw. dem Übergang zur Entwicklung von Stoffwechselerkrankungen. Das Konsortium bestand aus zwei Arbeitsgruppen (AG), die

hauptsächlich mit großen menschlichen Kohorten arbeiten (Laudes (Deutschland), Shearer (Kanada)) und zwei AGs, die sich mit Metabolomics/ Lipidomics beschäftigen (Schwarz (Deutschland), Köfeler (Österreich)).

Die Darmmikrobiota ist essentiell für die menschliche Gesundheit und die Homöostase des Gastrointestinaltrakts, da sie eine Rolle bei der Entwicklung und Aktivität des Immunsystems spielt, die Erneuerung des Darmepithels und die Aufrechterhaltung der Schleimhautintegrität reguliert sowie für die Energiegewinnung aus der Nahrung mit verantwortlich ist. Es ist mittlerweile allgemein anerkannt, dass Störungen im Darmmikrobiom mit vielen verschiedenen Krankheiten assoziiert sind. Dazu zählen 1. Stoffwechselstörungen (z. B. Typ-2-Diabetes und Adipositas), 2. kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Atherosklerose und Herzinsuffizienz), 3. chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis und Colitis ulcerosa) sowie 4. definierte maligne Erkrankungen (z. B. Magen- und Darmkrebs). Dass die Ernährung einen großen Einfluss auf das Mikrobiom hat, zeigt eine Studie aus dem Jahr 2011. Die Studie umfasste Datensätze aus 4 verschiedenen Ländern und ergab, dass beim Menschen drei Hauptgruppen der Darmmikrobiota (= "Enterotypen") vorhanden sind, unabhängig von Nationalität, Alter, Geschlecht und BMI: (1) Bacteroidetes getrieben, (2) Prevotella getrieben oder (3) Ruminococcus (zu den Firmicutes gehört) getrieben. Folgend konnte gezeigt werden, dass die Ernährung, insbesondere die Langzeiternährung, ein starker Prädiktor für den individuellen Enterotyp ist, wobei eine hohe Aufnahme an tierischem Fett und Protein mit dem Bacteroidetes-Typ und eine kohlenhydratreiche Ernährung mit dem Prevotella-Typ assoziiert ist. Neben Assoziationsstudien in größeren Populationen konnte der Einfluss der Ernährung auf das Darmmikrobiom auch in verschiedenen Interventionsstudien am Menschen gezeigt werden.

### ERGEBNISSE

Alle mit einbezogenen und analysierten Kohorten setzten sich jeweils aus einer gesunden Kontrollgruppe und verschiedenen Probandengruppen zusammen, deren Krankheitsbilder mit einem möglichen dysbiotischem Mikrobiom im Zusammenhang stehen.

Krankheitsbilder, die in diesem Kontext betrachtet wurden, waren chronische metabolische Erkrankungen, chronische kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische inflammatorische Erkrankungen und manifestierte oder vorangegangene onkologische Erkrankungen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Überblick über die im Konsortium untersuchten Kohorten

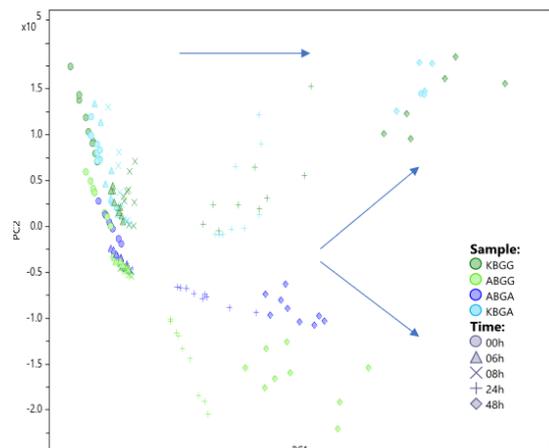
Die Kohorten des BioNuGut Konsortiums		
Bezeichnung	Anzahl Probanden	Herkunftsland
FoCus	900	Deutschland
PopGen	400	
Intervention	40	
Tomorrow	400	Kanada

Sämtliche Proben wurden mit einem Multiomics-Ansatz aufgearbeitet und im Anschluss via ultrahochoflösender 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.

Abbildung: Hauptkomponentenanalyse eines Faeces-Kulturmodells mit Pool-Proben von Probanden mit einem gesunden und einem dysbiotischen Mikrobiom. AB Ansätze mit Faeces und pfl. Sekundärstoff, KB Kontrolle mit Faeces ohne pfl. Sekundärstoff, GA Adipositas, GG Gesund. Jedes Symbol steht für eine Probe, jede Form für einen unterschiedlichen Zeitpunkt. Es ist eine deutliche Veränderung über die Zeit sowie eine Auftrennung von Kontrollen als auch der jeweiligen Ansätze ersichtlich.



## FAZIT

Die in diesem Projekt identifizierten Metabolitenprofile können als Marker für eine gesunde Ernährung bzw. Gesundheit dienen und die Aussagekraft, die durch einzelne Biomarker erreicht wird, erhöhen.

## PUBLIKATIONEN

**Demetrowitsch TJ, Schlicht K, Knappe C, Zimmermann J, Jensen-Kroll J, Pisarevskaja A, Brix F, Brandes J, Geisler C, Marinos G, Sommer F, Schulte DM, Kaleta C, Andersen V, Laudes M, Schwarz K, Waschina S.** Precision Nutrition in Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Nov 23;11:587895. doi: 10.3389/fimmu.2020.587895. PMID: 33329569; PMCID: PMC7719806

### Projektbeteiligte:

**Jane Shearer: University of Calgary, Canada**  
**Harald Köfeler: Medical University Graz, Austria**  
**Matthias Laudes: UKSH, Christian-Albrechts- University Kiel, Germany**

### Kontakt:

**Karin Schwarz, Tel.: (0431) 880-5034, k.schwarz-2@foodtech.uni-kiel.de, Heinrich-Hecht-Platz 10, 24118 Kiel, <https://www.foodtech.uni-kiel.de>**