

Sekundäre Pflanzenstoffe und ihr Einfluss auf die Darm-Mikrobiota

Sekundäre Pflanzenstoffe verbessern die Gesundheit durch direkte, systematische Aufnahme in den Blutkreislauf und Modulation der Darm-Mikrobiota. Sie erhöht die Bioaktivität der Phytochemikalien und ist ein symbiotischer Partner, deren Komposition und Vielfalt durch diese Stoffe verändert wird.

Die Darm-Mikrobiota beeinflusst die Gesundheit und Krankheiten mit ihren unzähligen Bakterien (über 1000 Arten), dazu Archaeen (Einzeller), Pilze und Viren, die im Magen-Darm-Trakt leben. Sie fördert die Verdauung und die Aufnahme von Nährstoffen, um Energiequellen, Hormone, Neurotransmitter und Vitamine zu produzieren, das Immunsystem zu formen und vor Krankheitserregern und exogenen Toxinen zu schützen. Diese Aktivitäten und ihre Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit sind so bedeutsam, dass sie die Einstufung der Darm-Mikrobiota als Organ rechtfertigen. Neugeborene erben die Mikrobiota von der Mutter bei der Geburt und beim Stillen, ihre Zusammensetzung und Vielfalt verändert sich mit dem Alter und vielen Faktoren. Dazu gehören vor allem die Ernährung, aber auch Antibiotika, Xenobiotika, Infektionen, Genetik, Epigenetik, Immunität, Lebensstil und Umwelt. Phytochemikalien, oft sekundäre Pflanzenstoffe genannt, sind natürliche Verbindungen, die in pflanzlichen Lebensmitteln wie Obst, Gemüse, Getreide, Tees und Pilzen etc. enthalten sind und gesundheitsfördernde Eigenschaften aufweisen. Unverdaute Nahrung gelangt in den Dickdarm, die durch den Stoffwechsel in der Mikrobiota in Verbindungen umgewandelt wird (Metaboliten), die von den Epithelzellen des Dickdarms leicht aufgenommen werden. Die Metaboliten können das Redox-Gleichgewicht und den Stoffwechsel beeinflussen und wirken antioxidativ, antimikrobiell, antientzündlich und antikanzerös. In einem Review stellen Forscher aus Korea und Sri Lanka die Rolle der Darm-Mikrobiota und den Einfluss von Metaboliten auf die Gesundheit sowie ihre Auswirkungen auf Krankheiten vor, die hauptsächlich aus experimentellen Studien stammen.

Die Darm-Mikrobiota produziert Enzyme, die unverdauliche Kohlenhydrate wie Ballaststoffe, Inulin, Fructo- und Galacto-Oligosaccharide abbauen, die in kurzkettige Fettsäuren wie Propionat, Acetat und Butyrat umgewandelt werden. Sie sind, das gilt vor allem für Butyrat, die wichtigsten Energiequellen für Enterozyten und Darmbakterien. Sie regulieren auch die Immunität des Wirts, erhalten die Darm-Homöostase aufrecht, beschleunigen die Aufnahme von Mineralien, verbessern die Integrität der Darmbarriere und schützen den Darmtrakt vor antimikrobiellen Substanzen. Die Darm-Mikrobiota baut weiter Nahrungsproteine, Aminosäuren und vom Wirt stammende endogene Verbindungen ab und erzeugt dabei Polypeptide, Derivate von Aminosäuren (Amine, Indole, phenolische

Verbindungen), Ammoniak, H₂, CO₂ und H₂S. Die Produktion dieser Metaboliten wird durch das proteolytische Umfeld und die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota beeinflusst. Einige Metaboliten können auch schädlich wirken. Eine Reihe von mikrobiellen Metaboliten aus dem Dickdarm, die aus Aminosäuren gewonnen werden, zeigen jedoch positive Auswirkungen auf Krankheiten. Die Darm-Mikrobiota synthetisiert außerdem Vitamin K₂ (Menachinon) aus K₁ (Phyllochinon) und seinem Derivat K₃ (Menadion) sowie B-Vitamine wie Thiamin, Riboflavin, Niacin, Pantothensäure, Pyridoxin, Biotin, Folat und Cobalamin. Die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota kann durch Vitamine beeinflusst werden, was sich auf die Immunität des Wirts und die Darm-Homöostase auswirkt. Die Beziehung zwischen dem mikrobiellen Metabolismus von Vitaminen im Dickdarm und Krankheiten ist unklar, es wird jedoch ein kausaler Zusammenhang vermutet.

Phytochemikalien sind bioaktive Verbindungen aus pflanzlichen Lebensmitteln, am weitesten verbreitet sind Polyphenole, die aromatische Ringe und Hydroxylgruppen aufweisen. Aufgrund ihrer Struktur werden sie in Flavonoide und Nicht-Flavonoide eingeteilt. Zu den Flavonoiden gehören Flavone, Flavonole, Flavanole, Flavanone, Isoflavone und Anthocyanidin. Zu den Nicht-Flavonoiden gehören Phenolsäuren, Stilbene und Lignane. Polyphenole wirken antioxidativ, antimikrobiell, antientzündlich, antikanzerös, kardio- und neuroprotektiv. Die Darm-Mikrobiota baut unverdaute Polyphenole ab und verbessert ihre Resorbierbarkeit. Die mikrobiellen Enzyme des Dickdarms vermitteln die Polyphenol-Deglykosylierung, Demethylierung, Dehydroxylierung, Esterspaltung, Isomerisierung, Ringspaltung und Decarboxylierung. Viele Phytochemikalien werden von jeweils verschiedenen Bakterienarten der Darm-Mikrobiota verstoffwechselt. Dies deutet darauf hin, dass phytochemische Metaboliten bei Personen, die die gleiche Nahrung zu sich nehmen, aufgrund der individuellen Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota unterschiedlich sein können. Im Review werden einige der phytochemischen Metabolite und ihre therapeutischen Wirkungen vorgestellt, darunter einige, die in Nahrungsergänzungen verfügbar sind. Dazu gehören Tetrahydrocurcumin, ein mikrobieller Metabolit des Kurkuma-Polyphenols Curcumin mit gleicher oder höherer Bioaktivität im Vergleich zur Ausgangs-Verbindung. Einige therapeutische Wirkungen sind auch von Propionsäuren (Metabolite von Quercetin, Catechin und Luteolin) bekannt. Querce-

tin, ein Flavonoid mit einer Bioverfügbarkeit von <5%, wird von Bakterien im Dickdarm in 3-HPPA (3-Hydroxyphenylpropionsäure) umgewandelt. Man vermutet z. B., dass 3-HPPA in den Blutkreislauf aufgenommen wird und eine stärkere gefäßweiternde Wirkung als seine Ausgangs-Verbindung hat. Neben Quercetin werden auch Flavan-3-ole wie die im Rotwein enthaltenen Catechine durch Hydrolyse oder Oxidation von der Darm-Mikrobiota in 3-HPPA und andere Propionsäuren umgewandelt. Der Stoffwechsel dieser Derivate in der Leber führt zu verschiedenen Metaboliten, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und neuroprotektive Wirkungen entfalten.

Wir stellen hier als Beispiel die Kenntnisse zu Sulforaphan näher vor, das ein Metabolit von Glucosinolaten ist, die in Kreuzblütler-Gemüse wie Brokkoli, Kohl und Grünkohl reichlich vorhanden sind. Sie werden in der Darm-Mikrobiota durch Bakterien (*Enterococcus casseliflavus* CP1, *Bacteroides thetaiotaomicron*) zu Sulforaphan umgewandelt. Dieses wird mit Glutathion konjugiert und bildet Dithiocarbamate (Fungizid). Mehrere Studien zeigten ihre Präsenz im Plasma, Gewebe und Urin nach der Aufnahme von Sulforaphan. Dessen krebshemmende Wirkung beruht auf einem epigenetischen Mechanismus, die wichtigsten sind DNA-Methylierung, Histon-Modifikation und Regulierung durch nichtcodierende RNAs. Experimentelle Studien zeigten, dass mit Sulforaphan behandelte Zellen (HepG2, Zelllinie aus dem Lebergewebe eines Leberzellkarzinom-Patienten) zur DNA-Hypermethylierung bei Transkriptionsfaktoren führte, die an der Zellproliferation, Zellzyklusprogression und Apoptose beteiligt sind. Im Gegensatz dazu führte die Behandlung von Brustkrebszellen mit Sulforaphan zur DNA-Hypomethylierung, Deaktivierung der DNA-Methyltransferase, zum Stillstand des Zellzyklus und zur Seneszenz. In weiteren Studien hemmte Sulforaphan Enzyme, die Histone verändern, stimulierte Tumorsuppressoren in Lungenkrebszellen, reduzierte die Lebensfähigkeit maligner Melanomzellen und blockierte das Tumorstadium in Brustkrebszellen. In Pankreaszellen trug Sulforaphan dazu bei, die Empfindlichkeit gegenüber der Chemotherapie wiederherzustellen. Sulforaphan induzierte die T-Zell-Aktivierung in Gegenwart von Antigenen, die von Pankreaskrebs stammten. Darüber hinaus wurde über Sulforaphan ein Tumorsuppressor-Gen in duktalem Adenokarzinom-Zellen des Pankreas aktiviert.

Die Darm-Mikrobiota wird mit vielen Krankheiten in Verbindung gebracht. Obwohl bisher nur wenig über die Mechanismen bekannt ist, die den Beziehungen zwischen Polyphenolen und der Darm-Mikrobiota zugrunde liegen, zeigten neuere Studien, dass die heilenden Wirkungen von Phytochemikalien auf Krankheiten durch die veränderte Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota vermittelt werden.

So wird der Gehalt an mikrobiellen Metaboliten und/oder die Interaktion zwischen der Darm-Mikrobiota und den Epithelzellen des Wirts verändert, was sich auf die Physiologie und Pathologie des Wirts auswirkt. Das kann sich auf metabolische, entzündliche, kardiovaskuläre und neurologische Krankheiten sowie auf Krebs auswirken. Wir stellen hier als Beispiel die

Wirkungen von Phytochemikalien auf den Stoffwechsel und Krebs vor, die in experimentellen Untersuchungen und Tierstudien nachgewiesen wurden. Wirkungen von Phytochemikalien sind besonders bei den Stoffwechsel-Krankheiten zu beobachten. In einer Studie wurde die Wirkung der Ernährung auf die Darm-Mikrobiota und deren Einfluss auf den Gewichtsverlust und die Blutzuckerkontrolle verglichen. Eine autologe Transplantation der fäkalen Mikrobiota zeigte, dass eine an Polyphenolen reiche mediterrane Ernährung die Vermehrung nützlicher Bakterien (wie *Bacteroides massiliensis* und *Paraprevotella clara*) anregte, wodurch die Gewichtszunahme verringert und die Blutzuckerkontrolle aufrechterhalten wurde. Hafer ist reich an Beta-Glucanen, sie fördern die Stoffwechselfunktion, besonders die Cholesterin-Homöostase und die Glukosekontrolle.

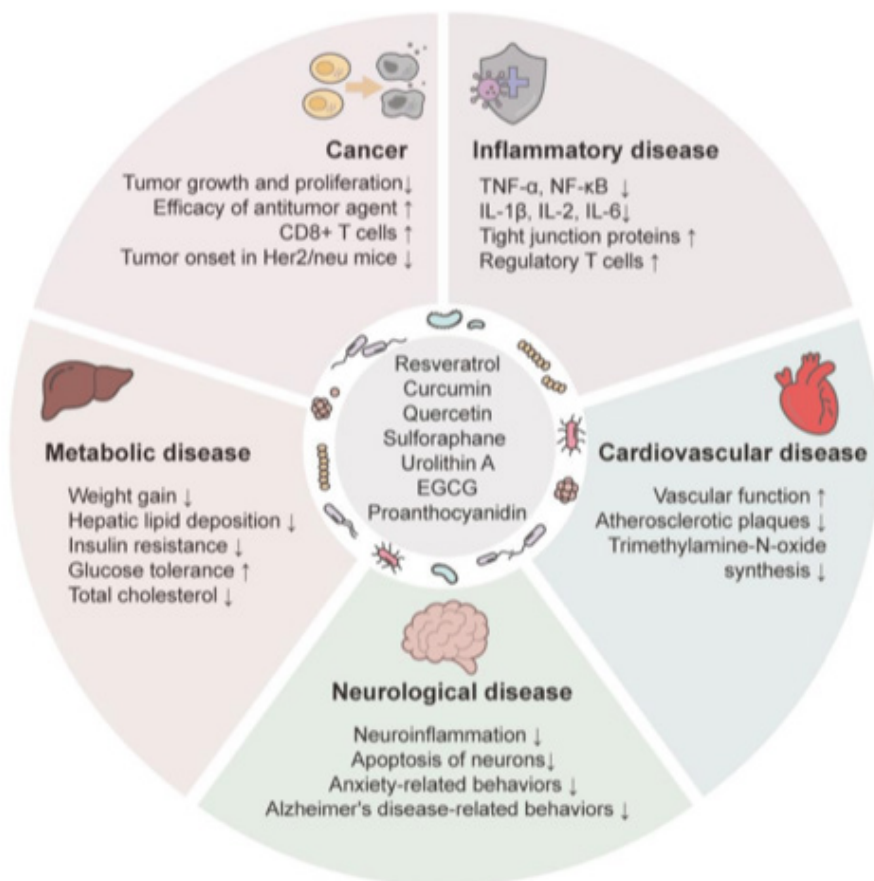
Bei hypercholesterinämischen Patienten senkte der Verzehr von Hafer die Werte des Gesamt- und LDL-Cholesterins, was mit der Häufigkeit von Butyrat bildenden Bakterien (*Akkermansia muciniphila*, *Roseburia*) korreliert war. Resveratrol wirkt sich positiv auf Stoffwechselkrankheiten aus. Wurde Resveratrol an mit fettreicher Diät gefütterte Mäuse verabreicht, senkte es Bakterien (*Desulfovibrio*, *Lachnospiraceae* NK4A136 Gruppe), die mit Fettleibigkeit in Verbindung stehen. Die Fäkalien-Transplantation von mit Resveratrol behandelten Mäusen auf mit fettreicher Diät gefütterte Mäuse erhöhte die Tight-Junction-Proteine und die mRNA-Werte von Fettsäureoxidations- und thermogenen Genen. Curcumin förderte das Wachstum von Spezies, die kurzkettige Fettsäuren bilden und führte zur Gewichtsabnahme bei Mäusen mit Fettleibigkeit und Lebersteatose. Eine Analyse zeigte, dass die veränderte bakterielle Genexpression mit dem Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel, der Glykolyse, der Glukoneogenese und der Gallensekretion zusammenhing. In einem Modell der nichtalkoholischen Fettleber-Krankheit korrelierte die Vermehrung von Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren bilden (z. B. *Butyrivibrio*, *Lactobacillus*), mit der Besserung der Krankheit. Curcumin verbesserte die Harnsäure-Nephropathie in einem Tiermodell. Curcumin reduzierte *E. Shigella* und *Bacteroides*, die Enzyme für die Synthese von Indol, p-Kresol, Tryptophan und Tyrosin bilden. Es wird darauf hingewiesen, dass p-Kresol und einige Indolderivate (Indol-3-Essigsäure, Indoxylsulfat) urämische Toxine sind, die von der Darmmikrobiota aus Tryptophan und Tyrosin umgewandelt werden. Die Knoblauch-Phytochemikalie Allicin veränderte die Struktur der Darm-Mikrobiota, indem sie die Abundanz von *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* erhöhte. Die Transplantation einer mit Allicin behandelten Darm-Mikrobiota an mit fettreicher Diät gefütterte Mäuse verringerte die Adipositas, erhielt die Glukose-Homöostase und verbesserte die Lebersteatose. Ähnliche Wirkungen gegen Fettleibigkeit und die Modulation der Darm-Mikrobiota wurden bei Glutamat-induzierter Fettleibigkeit bei Mäusen beobachtet, die mit Quercetin gefüttert wurden. In Kombination mit Inulin (unverdauliches Polysaccharid) konnte Isoquercetin, ein Glucosid von Quercetin, die Homöostase des Glukose-Stoffwechsels und die Insulinresistenz aufrechterhalten, indem es die Darm-Mikrobiota normalisierte, die durch eine fettreiche

Ernährung gestört wurde. Proanthocyanidin aus Heidelbeeren milderte die durch fettreiche Diät induzierte Fettleibigkeit durch Anreicherung von Akkermansia muciniphila, was zur Proliferation von Becherzellen führte. Proanthocyanidin aus Traubenkernextrakt erhöhte Butyrat bildenden Bakterien (Prevotella, Clostridium XIVa, Roseburia), was zu einer verbesserten Makrophagen-Infiltration und geringeren entzündlichen Zytokinen führte.

Phytochemikalien beeinflussen auch die Prozesse bei vielen Krebskrankheiten. Curcumin zeigte antioxidative, anti-entzündliche, antibakterielle und antitumorale Wirkungen, doch seine Beteiligung an der durch die Darm-Mikrobiota vermittelte Antitumor-Aktivität ist noch unklar. Einige Forscher vermuteten einen kausalen Zusammenhang zwischen der Normalisierung der Darm-Mikrobiota, einschließlich der erhöhten Abundanz von Lactobacillus und den krebshemmenden Wirkungen von Curcumin in einem IL10-/-Mausmodell für Dickdarmkrebs. Bei BALB/c-Mäusen mit hepatozellulärem Karzinom hemmte besser bioverfügbares Curcumin das Tumorwachstum und schützte die Barrierefunktion des Darms auf eine von der Darm-Mikrobiota abhängige Weise, indem sie die Vorkommen von Firmicutes verringerte und die von Bacteroidetes erhöhte, deren Verhältnis ist ein bekannter Marker für die Darm-Dysbiose. Darüber hinaus verstärkte Curcumin die Wirksamkeit des Zytostatikums 5-Fluorouracil, jedoch blieb die Wirkung bei antibiotisch behandelten Mäusen aus, die auch eine deutlich geringere Curcumin-Ab-

sorption aufwiesen als unbehandelte Mäuse. Grüntee-Polyphenole verzögerten signifikant das Auftreten von Östrogenrezeptor-negativen Brusttumoren bei Her2/neu-transgenen Mäusen, begleitet von erheblicher Zunahme an kurzkettigen Fettsäuren und dem Wachstum von Adlercreutzia und Lactobacillus. Grüntee-Catechine induzierten die Vermehrung von Laktat bildenden Bakterien, die Berichten zufolge die Darmschleimhaut schützen.

Das von Bifidobacterium und Lactobacillus spp. gebildete Laktat förderte die Differenzierung und Proliferation von Darm-Stammzellen und schützte so den Dünndarm vor strahleninduzierten Verletzungen. Berichtet wurde weiter, dass Sulforaphan die Barrierefunktion des Darms und die anti-entzündliche Wirkung verbessert, indem es die krebsbedingte Dysbiose regeneriert und so den Blasenkrebs in einem Mausmodell verbesserte, indem es Bacteroides fragilis und Clostridium cluster I wiederherstellte. Kaempferol ist ein Flavonol, das in Gemüse und Obst vorkommt. Wurde es an ApcMin/+Mäuse verfüttert, senkte Kaempferol Darmpolypen und proinflammatorische Zytokine und erhöhte die Enzymwerte, die an der Gallensäuresynthese beteiligt sind (CYP8B1, CYP27A1). Kaempferol reduzierte Anaerostipes, Desulfovibrio und Helicobacter, die im Dickdarm von Darmkrebs-Patienten reichlich vorhanden sind, und regulierte die sekundären Wege der Gallensäuresynthese herunter. Letzteres korrelierte mit einem Rückgang der gallensäureproduzierenden Bakterien wie Clostridium lavalense, Eubacterium desmolans und Eubacterium rectale.



Auswirkungen von Phytochemikalien auf Krankheiten durch die Modulation der Darm-Mikrobiota.

Die Auswirkungen von Phytochemikalien auf die Physiologie und Pathologie zeigen Zusammenhänge mit der Zusammensetzung und Vielfalt der Darm-Mikrobiota.

Die Pfeile zeigen erhebliche Zunahmen (↑) und Abnahmen (↓) an.

Die Forscher ziehen das Fazit: Dieser Review stellt aktuelle Informationen über die Rolle des Dickdarm-Mikrobioms für die menschliche Gesundheit vor, die für künftige präklinische und klinische Untersuchungen unerlässlich sein könnten.

Die Darm-Mikrobiota beeinflusst ständig die Gesundheit, indem sie die Nahrung verdaut und nützliche Stoffwechselprodukte, wie kurzkettige Fettsäuren, Indol, Tryptamine, Serotonin und essenzielle Vitamine, produziert. Die Darm-Mikrobiota ist am Abbau wichtiger Stoffe, z. B. Ballaststoffe und Bakterien, beteiligt und erhöht die Bioaktivität und Bioverfügbarkeit vieler sekundärer Pflanzenstoffe, z. B. Ellagttannine (Urolithin A etc.), Curcumin, Baicalin (aus Helmkraut) und Quercetin. Nach dem Abbau durch die Darm-Mikrobiota wirken phytochemische Metaboliten auf zelluläre Signalwege ein. Sie zeigen therapeutische Aktivitäten z. B. bei Krebs, Entzündungen, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Alzheimer, Parkinson und Depressionen. Phytochemikalien wirken sich auf die Zusammensetzung und Vielfalt der Darm-Mikrobiota aus und spielen eine wichtige Rolle bei der Linderung verschiedener Krankheiten. Sie reichern die nützliche Mikroflora (d. h. Butyrat bildende

Bakterien) an, die Metabolite bilden, die als krankheitsfördernde Signalmoleküle oder Enzyme eine Rolle spielen. Der Mechanismus blieb jedoch in vielen Fällen unbekannt. Die Erstellung von Profilen und funktionelle Analysen des Darm-Mikrobioms und der mikrobiellen Metaboliten zur Validierung des zugrunde liegenden Mechanismus hat eine komplexe, jedoch hohe Priorität. Es sollte dabei nicht übersehen werden, dass auch individuelle Unterschiede in der Struktur der Darm-Mikrobiota die Phytopharmakologie des Wirts beeinflussen. Der Einfluss anderer Faktoren (z. B. Ernährung, Antibiotika, Stress etc.) muss ebenfalls validiert werden. Die signifikante, interindividuelle Variabilität in der Zusammensetzung des Darm-Mikrobioms und der Aktivität *in vitro* und *in vivo* erfordert weitere, groß angelegte klinische Studien.

Quelle

Chohee Kwon et al., *Interplay between Phytochemicals and the Colonic Microbiota*. In: *Nutrients*, online 20.4.2023, doi: 10.3390/nu15081989.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Crucera-SGS mit Sulforaphan aus Brokkoli, PolyResveratrol-SR mit Trans-Resveratrol, Curcumin-, Green Tea- und Quercetin-Phytosome, Grape Seed Extract mit OPC u.a. von Thorne Research).