



The importance of the microbiome in the large intestine

The intestine is the central communication organ between the environment and the human metabolism and immune system and thus it assumes an important control function. Within the intestine, the microbiome – an ecosystem consisting mainly of bacteria, but also yeasts, fungi and viruses – plays a major role in this task. More than one hundred billion bacteria live in the large intestine alone. These bacteria can make a decisive contribution towards keeping people healthy. However, it is also known that the microbial ecosystem plays an important role in the development of chronic inflammatory intestinal diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis, although the exact scientific connections are still largely unclear. Professor Dirk Haller from the Chair of Nutrition and Immunology has found another important insight: The microbiome in the large intestine can even cause cancer, provided the intestinal cells are subject to cellular stress. "So far, the hypothesis has been that chronic activation of cell stress in the intestine leads to the development of inflammatory reactions," explains Haller. "Yet, our data show that cell stress can lead to the development of cancer in the colon independently of inflammatory processes." However, this development requires microbes.

The scientists worked on a mouse model with increased cell stress triggered by a regulatory protein, the transcription factor ATF6. As long as the mice were sterile, that is without bacteria in the intestine, the intestinal mucosa of the animals did not change with cell stress. However, as soon as the scientists transplanted microorganisms into their intestines, the mice developed colon cancer. "This proved that it is not cell stress alone that leads to tumor growth, but rather the combination of bacteria and stress factors," explains Haller.

The transcription factor ATF6 could also serve as a diagnostic marker for an increased risk of colon cancer in humans. Data from approximately 500 patients with colorectal cancer have shown that the relapse rate after surgery increased in patients with elevated ATF6. "But before

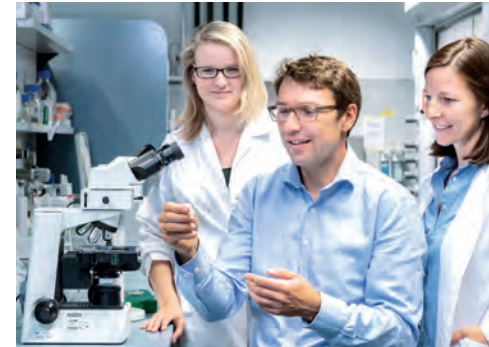
we can develop a microbial therapy, we first have to understand how this works mechanistically," says Haller. These findings will later be used to derive important preventive measures.

BEDEUTUNG DES MIKROBIOMS IM DICKDARM · Der Darm ist das zentrale Kommunikationsorgan zwischen Umwelt, Stoffwechsel und Immunsystem und übernimmt somit eine wichtige Steuerungsfunktion. Großen Anteil daran hat das Mikrobiom, ein Ökosystem aus überwiegend Bakterien, aber auch Hefen, Pilzen und Viren. Allein im Dickdarm leben mehr als hundert Milliarden Bakterien. Diese können entscheidend dazu beitragen, dass ein Mensch gesund bleibt. Bekannt ist aber auch, dass das mikrobielle Ökosystem eine wichtige Rolle bei der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa spielt, wengleich die exakten wissenschaftlichen Zusammenhänge noch weitestgehend unklar sind. Professor Dirk Haller vom Lehrstuhl für Ernährung und Immunologie hat nun noch eine weitere wichtige Erkenntnis gewonnen: Das Mikrobiom im Dickdarm kann sogar Krebs verursachen, vorausgesetzt die Darmzellen unterliegen zellulärem Stress. „Bislang galt die These, dass die chronische Aktivierung von Zellstress im Darm zur Entwicklung von Entzündungsreaktionen führt“, erklärt Haller. „Unsere Daten zeigen aber, dass Zellstress unabhängig von Entzündungsprozessen zur Entstehung von Krebs im Dickdarm führen kann.“ Dafür brauche es aber Mikroben.

Die Wissenschaftler arbeiteten an einem Mausmodell mit erhöhtem Zellstress, ausgelöst durch ein regulatorisches Protein, dem Transkriptionsfaktor ATF6. Solange die Mäuse steril, also ohne Bakterien im Darm waren, veränderte sich die Darmschleimhaut der Tiere mit Zellstress nicht. Sobald die Wissenschaftler aber Mikroorganismen in ihren Darm transplantierten, entwickelten die Mäuse Dickdarmkrebs. „Damit war der Beweis erbracht, dass nicht der Zellstress allein zum Tumorwachstum führt,

sondern die Kombination aus Bakterien und Stressfaktoren darüber entscheidet“, erklärt Haller.

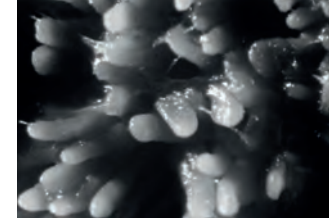
Der Transkriptionsfaktor ATF6 könnte auch für Menschen als diagnostischer Marker für ein erhöhtes Dickdarmkrebsrisiko dienen. Wie die Daten von rund 500 Patienten mit Dickdarmkrebs gezeigt haben, stieg bei Patienten mit erhöhtem ATF6 die Rückfallquote nach einer Operation. „Bevor wir eine mikrobielle Therapie entwickeln, müssen wir aber zunächst verstehen, wie das mechanistisch funktioniert“, sagt Haller. Aus diesen Erkenntnissen ließen sich später auch wichtige Präventionsmaßnahmen ableiten. [\[2\]](#)



1,500 SPECIES

The microbiome is often referred to as an additional organ within the intestine providing space for a metabolically active microbial ecosystem composed of 1,500 species with 10 million genes. Das Mikrobiom im Darm wird oft als metabolisch aktives Organ bezeichnet, dessen mikrobielle Zusammensetzung 1.500 Arten mit 10 Millionen Genen umfasst.

Source: ECARF



Deep insights: Professor Dirk Haller and his colleagues Sandra Bierwirth (right) and Olivia Coleman (left) are gaining new insights into the development of colon cancer with their research on the microbiome. They examine intestinal mucosa with an endoscope (above) as well as with tissue sections under the light microscope (left and below). In the picture at the very bottom, the microorganisms of the intestinal mucosa are colored red. They are separated from epithelial cells by a mucus barrier (green). Tiefe Einblicke: Prof. Dirk Haller und seine Kolleginnen Sandra Bierwirth (re.) und Olivia Coleman (li.) gewinnen mit ihrer Forschung am Mikrobiom neue Erkenntnisse zur Entstehung von Dickdarmkrebs. Dafür untersuchen sie die Darmschleimhaut mit dem Endoskop (oben) ebenso wie mit Gewebeschnitten unter dem Lichtmikroskop (links und unten). Im Bild ganz unten sind die Mikroben (rot) durch eine Schleimbarriere (grün) von Epithelzellen getrennt.

