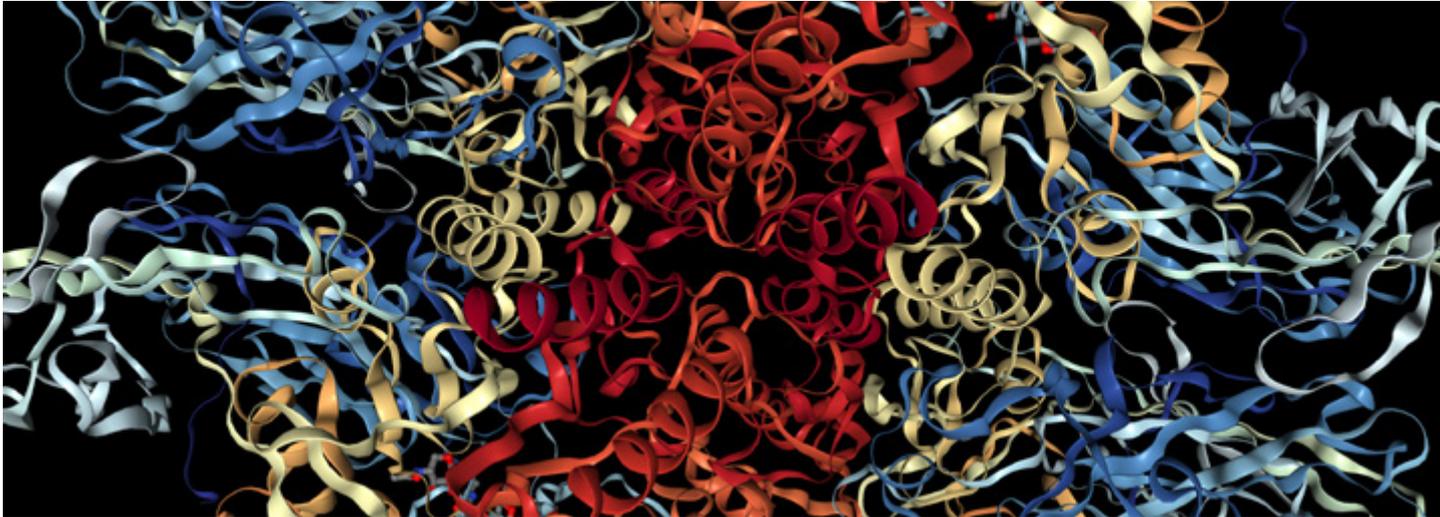


β-Glucuronidase

Die Verbindung zwischen dem Mikrobiom und dem Hormonhaushalt



*Es liegen deutliche Hinweise vor, dass das Mikrobiom einen wesentlichen Einfluss auf den Hormonhaushalt hat und damit auch auf die Entwicklung hormonell bedingter Erkrankungen. Auf welchen Erkenntnissen dieser Zusammenhang basiert und welche Rolle das bakterielle Enzym **β-Glucuronidase** beim Abbau von Toxinen und Medikamentenwirkstoffen spielt, wird im Folgenden erklärt.*

Entstehungsweise des Glucuronids, das Substrat der β-Glucuronidase

Während des physiologischen Stoffwechsels fallen Substanzen an, die der Körper ausscheiden muss. Es handelt sich hierbei sowohl um körpereigene Substanzen (**Endobiotika**: Steroidhormone, Bilirubin, etc.), als auch um Substanzen, die der Körper aus seiner Umwelt (**Xenobiotika**: Toxine, Wirkstoffe, etc.) aufnimmt (1). Im Rahmen der Biotransformation werden die meist lipophilen Substanzen mit einem

körpereigenen Stoff, z. B. mit der **Glucuronsäure**, verbunden (2), wodurch wasserlösliche Substanzen, die Glucuronide, entstehen (3). Zusammengefasst, werden durch diesen Prozess die Endo- und Xenobiotika zu biologisch bzw. pharmakologisch **inaktivierten Glucuroniden** umgewandelt. Sie werden entweder über den Stuhl und Harn eliminiert oder durch die von Darmbakterien produzierte β-Glucuronidase verstoffwechselt.

Die Funktion der bakteriellen β-Glucuronidase

Im Darm existieren unzählige Bakteriengruppen, darunter auch das **Östrobolom** (4). Diese Bakteriengruppe, bestehend aus u. a. Bacteroides, Clostridien, Escherichia coli und Peptostreptokokken, exprimiert die β-Glucuronidase (5). Dieses Enzym entfernt die während der Bio-transformation angehängte Glucuronsäure von den inaktivierten Glucuroniden, um diese für sich als Kohlen-/ Energiequelle zu nutzen (6). Dieser von der β-Glucuronidase katalysierte **Dekonjugationsschritt** bewirkt die **Reaktivierung** der Glucuroniden zu biologisch aktiven Aglykone, die vom Darm reabsorbiert werden und wieder zurück in den enterohepatischen Kreislauf gelangen können (3) (s. Abb. 1). In anderen Worten, das Östrobolom bzw. die β-Glucuronidase

steuert die **enterohepatische Rezirkulation** diverser Xeno- und Endobiotika, wozu vor allem auch Östrogene und östrogenhaltige Verbindungen, Schilddrüsenhormone, Vitamin D (7) und Polyphenole (2) zählen, mit und beeinflusst somit deren Konzentrationen und Bioverfügbarkeit im gesamten Organismus.

Die gesundheitlichen Folgen einer veränderten β-Glucuronidase-Aktivität

Die entstandenen Aglykone können sowohl förderlich als auch schädlich für den Körper sein (6). Eine ideale Konzentration an β-Glucuronidase-exprimierenden Darmbakterien ist daher wesentlich für die Gesundheit. Der Aktivitätsgrad der β-Glucuronidase variiert je nach Ernährungsweise und ist stark abhängig von der **Bakterienzusammensetzung im Darm** (4).

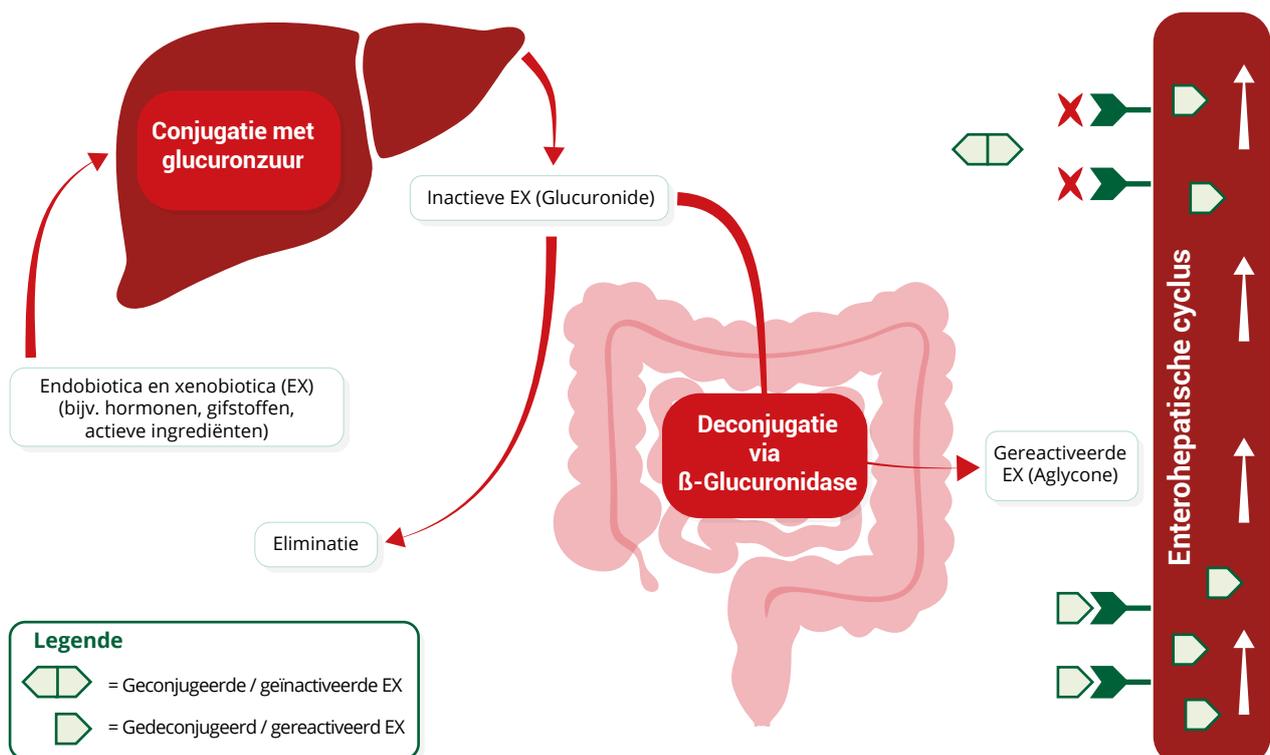


Abbildung 1 Entstehung von reaktivierten Endo- und Xenobiotika durch die β-Glucuronidase

Während eine besonders große Population an β-Glucuronidase-produzierenden Bakterien zur gesteigerten β-Glucuronidase-Aktivität führt, zeigt sich bei einem geringen Bestand des Östroboloms eine niedrige β-Glucuronidase-Aktivität.

Neben dem **verzögerten Abbau von Toxinen** und dem **veränderten Wirkprofil von Medikamenten** (3), berufen sich die Folgen einer veränderten β-Glucuronidase-Aktivität auf eine **Fehlregulation des Hormonsystems**. Die Entwicklung hormonell bedingter Erkrankungen im Allgemeinen und die Entwicklung östrogen-assoziiierter Erkrankungen im Speziellen, stehen daher in einem engen Zusammenhang mit einer Darm-Dysbiose bzw. einem veränderten Östrobolom. Je nachdem, ob die β-Glucuronidase-Aktivität vermindert oder erhöht ist, können unter anderem **hypo- bzw. hyperöstrogene Erkrankungen** resultieren. Zu den hypoöstrogenen Erkrankungen zählen Adipositas, das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen und der Rückgang kognitiver Fähigkeiten. Als hyperöstrogene Erkrankungen gelten Tumorerkrankungen und die Endometriose. (8)

Darüber hinaus kann eine veränderte β-Glucuronidase-Aktivität je nachdem auch eine unerwartet hohe oder **geringe Wirkung von Hormonpräparaten** bedingen. Ein Beispiel für Letzteres liefert die Einnahme von Breitband-Antibiotika, die häufig eine Abnahme der bakteriellen Diversität verursacht. Gleichzeitig kann folglich auch der Bestand des Östroboloms sinken, wodurch z. B. über Kontrazeptiva aufgenommenes Östrogen unzureichend in seine biologisch aktive Form dekonjugiert wird. Schlussfolgernd ist das stets

gebundene inaktive Hormon nicht in der Lage an seine Rezeptoren zu binden und kann seine i. d. F. pharmakologische Wirkung im Körper nicht entfalten. Das Gleiche gilt für sogenannte Prodrugs, deren Wirkstoffe erst im Darm durch die β-Glucuronidase in ihre aktive Form überführt werden (3).

Wann ist es sinnvoll die Konzentration an β-Glucuronidase im Stuhl zu messen?

Die β-Glucuronidase moduliert die Elimination, aber auch die Verfügbarkeit und Aktivität von Toxinen, Medikamentenwirkstoffen, Steroidhormonen und anderen endogenen Verbindungen.

Die Indikationen für die Überprüfung der β-Glucuronidase-Konzentration im Stuhl bestehen daher bei:

- Hormonmangel, - überschuss oder geplanter Hormontherapie mit Vitamin D, Schilddrüsenhormonen, Östrogenen, Phytoöstrogenen
- geplante Therapie mit Polyphenolen (Flavonoide)
- bestehender hypo- bzw. hyperöstrogener Erkrankung (ursächliche Abklärung)
- übermäßig hohem Blutspiegel an Toxinen und/oder kanzerogenen Substanzen (ursächliche Abklärung)

Benötigtes Probenmaterial: 1 x Stuhlprobe

Literaturverzeichnis

1. **Sonia S. Maruti, Lin Li, Jyh-Lurn Chang, JoAnn Prunty, Yvonne Schwarz, Shuying S. Li, Irena B. King, John D. Potter, Johanna W. Lampe.** Dietary and demographic correlates of serum β-glucuronidase activity. *Nutrition and Cancer*. 2010, 62(2): 208–219. doi:10.1080/01635580903305375.
2. **Karen A. O'Leary, Andrea J. Day, Paul W. Needs, William S. Sly, Nora M. O'Brien, Gary Williamson.** Flavonoid glucuronides are substrates for human liver L-glucuronidase. *FEBS Letters*. 2001, 503, 103-106.
3. **Michelle de Graaf, Epie Boven, Hans W. Scheeren, Hidde J. Haisma and Herbert M. Pinedo.** Beta-Glucuronidase-Mediated Drug Release. *Current Pharmaceutical Design*. 2002, 8, 1391-1403.
4. **Maryann Kwa, Claudia S. Plottel, Martin J. Blaser, Sylvia Adams.** The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016, Vol. 108, No. 8.
5. **Marta Mroczynska, Zdzislawa Libudzisz.** β-glucuronidase and β-glucosidase Activity of Lactobacillus and Enterococcus Isolated from Human Feces. *Polish Journal of Microbiology*. 2010, Vol. 59, Nr. 4, 265-269.
6. **Bret D. Wallace, Adam B. Roberts, et al.** Structure and Inhibition of Microbiome β-Glucuronidase Essential to the Alleviation of Cancer Drug Toxicity. *Chemistry & Biology*. 2015, 22, 1238-1249.
7. **Jessica Lasky-Su, Amber Dahlin, et al.** Metabolome alterations in severe critical illness and vitamin D status. *Critical Care*. 2017, 21:193. doi: 10.1186/s13054-017-1794-y.
8. **James M. Baker, Layla Al-Nakkash, Melissa M. Herbst-Kralovetz.** Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017, 103; 45–53.

Bildnachweise:

© Jain, S.; Drendel, W.B

© biovis' Diagnostik MVZ GmbH

**Haben Sie noch Fragen?
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!**

Tel.: +49 6431 21248 0

E-Mail: info@biovis.de

biovis' Diagnostik MVZ GmbH
Brüsseler Str. 18
65552 Limburg-Eschhofen

