

# Characterization of specific Gut Bacteria and bacterial Metabolites in Human Obesity and Type 2 Diabetes

Lea Henneke

Jüngste Nagetier-Mikrobiom-Experimente legen nahe, dass neben *Akkermansia*, *Parasutterella* sp. in der Entwicklung von Krankheiten wie Typ-2-Diabetes und Adipositas wichtig sind. Darüber hinaus sind bakterielle Metaboliten zu einem Schwerpunkt in der Mikrobiomforschung geworden. Als Beispiel hierfür konnte sowohl im Tiermodell als auch in biostatistischen Modellierungen gezeigt werden, dass der Metabolit Agmatin lebensverlängernde Wirkungen aufweist.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst *Parasutterella* in unserer Querschnittskohorte FoCus (n=1.544) charakterisiert. Im Anschluss wurden die wichtigsten Ergebnisse in einer unabhängigen kanadischen Kohorte (n=438) validiert. Des Weiteren untersuchten wir die Abundanz von *Parasutterella excrementihominis* in Bezug auf eine Intervention zur Gewichtsreduktion (n=55). *Parasutterella* war unabhängig von einer "low-grade" Entzündung positiv mit dem BMI (Body Mass Index), Nüchterninsulin und Typ-2-Diabetes assoziiert. Ernährungsanalysen ergaben einen positiven Zusammenhang von *Parasutterella* sp. mit der Nahrungsaufnahme von Kohlenhydraten, aber nicht mit dem Fett- oder Proteinkonsum. Eine HPLC-basierte MS-Metabolomikanalyse konnte zeigen, dass L-Cystein bei Patienten mit hoher *Parasutterella* Abundanz stark reduziert war. Zudem identifizierte eine metabolische Netzwerkanalyse eine Assoziation von erhöhter *Parasutterella* Abundanz mit der Aktivierung des menschlichen Fettsäure-Biosyntheseweges, das wiederum auf einen Mechanismus der Körpergewichtszunahme hindeuten könnte. Dies wird durch eine Verringerung der Abundanz von *Parasutterella excrementihominis* während einer kohlenhydratarmen, mit  $\omega$ 3-Linolensäure zugesetzten Ernährung innerhalb der Gewichtsabnahmeintervention unterstützt. Resümierend weisen diese Daten auf eine Rolle von *Parasutterella* bei humaner Adipositas und Typ-2-Diabetes hin.

Zweitens zeigt die vorliegende Arbeit, dass das mittels HPLC-basierter MS-Metabolomik gemessene Agmatin bei FoCus Probanden mit einem erhöhten BMI ansteigt und mit einer verringerten mikrobiellen  $\alpha$ -Diversität einhergeht. Gefolgt von ernährungsassoziierten Berechnungen konnten wir zeigen, dass Maltose negativ und Pflanzenprotein positiv, mit Agmatin assoziiert sind. Die Gattung *Bacteroides* kommt in Probanden mit gemessenem Agmatin gehäuft vor, das auf eine Agmatin-produzierende Kapazität dieser Mikrobe hindeuten könnte. Zusätzlich bieten Zellkulturmodelle Einblicke in die Wirkung von Agmatin hingehend einer Verlangsamung der Adipogenese und einer Aktivierung von Entzündungsprozessen in humanen Makrophagen. Diese Ergebnisse legen vor, dass Agmatin Einflüsse auf Stoffwechselprozesse hat und diese in zukünftigen klinischen Interventionen validiert werden sollten.