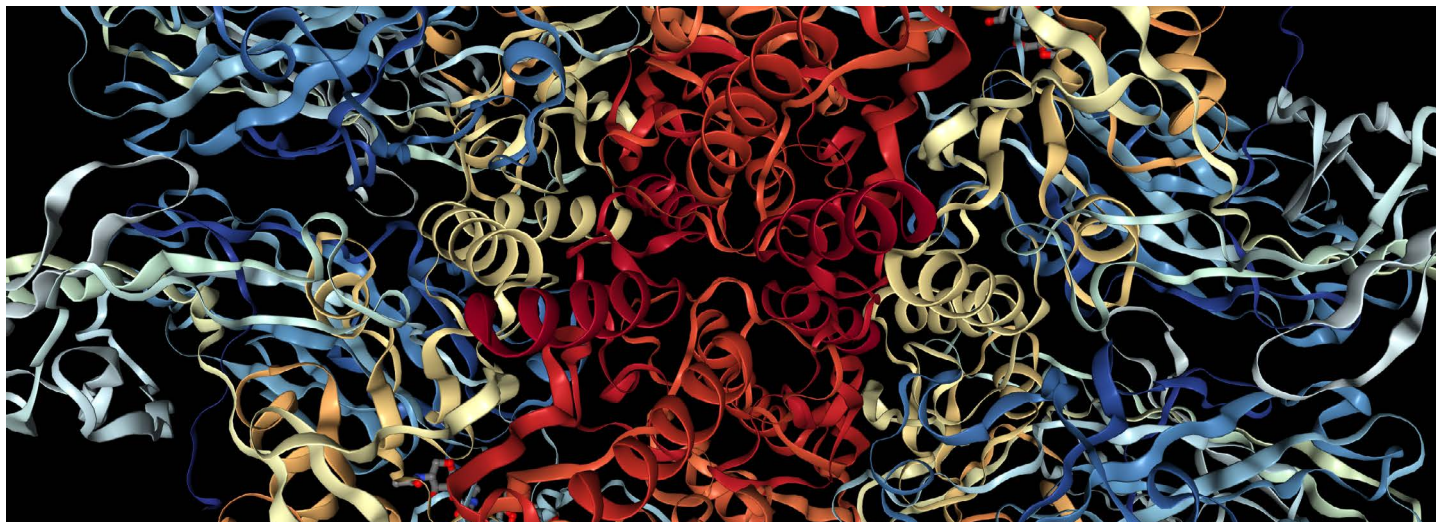


β -glucuronidase

De connectie tussen het microbioom en de hormonale balans



*Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het microbioom een significante invloed heeft op de hormoonbalans en dus ook op de ontwikkeling van hormoongerelateerde ziekten. De bevindingen waarop dit verband is gebaseerd en de rol van het bacteriële enzym **β -glucuronidase** bij de afbraak van gifstoffen en medicinale stoffen worden hieronder toegelicht.*

Vorming van glucuronide, het substraat van β -glucuronidase

Tijdens het fysiologische metabolisme hopen zich stoffen op die het lichaam moet uitscheiden. Dit zijn zowel de lichaamseigen stoffen (**endobiotica**: steroidhormonen, bilirubine, enz.) als stoffen die het lichaam uit de omgeving opneemt (**xenobiotica**: gifstoffen, werkzame stoffen, enz.) (1). De veelal lipofiele stoffen worden door bio- transformatie gebonden met een endogene stof, b.v. **glucuronzuur** (2), waardoor hydrofiele stoffen, de glucuroniden, ontstaan (3).

Kort gezegd zet dit proces de endo- en xenobiotica om in biologisch of farmacologisch geïnactiveerde glucuroniden. Deze worden dan via de ontlasting en urine geëlimineerd, of ze worden gemetaboliseerd door β -glucuronidase dat door darmbacteriën geproduceerd wordt.

De functie van bacteriële β -glucuronidase

Er bestaan talloze groepen bacteriën in de darm, waaronder ook het **oestroboloom** (4). Deze groep bacteriën, bestaande uit onder andere Bacteroides, Clostridia, Escherichia coli en Peptostreptococci kunnen β -glucuronidase exprimeren (5). Dit enzym verwijdert het tijdens de biotransformatie gekoppelde glucuronzuur van de inactieve glucuroniden om ze te gebruiken als koolstof- of energiebron (6). Deze **deconjugatiestap**, die gekatalyseerd wordt door β -glucuronidase, veroorzaakt de **reactivering** van de glucuroniden tot biologisch actieve aglyconen. Deze aglyconen worden door de darm geresorbeerd en komen via de enterohepatische kringloop terug in het lichaam (3) (zie Afbeelding 1). Met andere woorden, het oestroboloom oftewel β -glucuronidase stuurt de **enterohepatische** recirculatie van verschillende xeno- en endobiotica, waaronder met name oestrogenen en oestrogeen-bevattende verbindingen, schildklierhormonen,

vitamine D (7) en polyfenolen (2) aan en beïnvloedt hiermee hun concentraties en biologische beschikbaarheid in het hele lichaam.

De gevolgen van een veranderde β -glucuronidase-activiteit voor de gezondheid

De ontstane aglyconen kunnen zowel gunstig als schadelijk zijn voor het lichaam (6). Een ideale concentratie aan darmbacteriën die β -glucuronidase exprimeren is daarom essentieel voor de gezondheid. De mate van activiteit van β -glucuronidase varieert afhankelijk van het dieet en is sterk afhankelijk van de bacteriële samenstelling in de darm (4). Terwijl een enorm verhoogde populatie van β -glucuronidase-producerende bacteriën leidt tot verhoogde β -glucuronidase activiteit, wordt bij een laag oestroboloom een lage β -glucuronidase-activiteit gemeten.

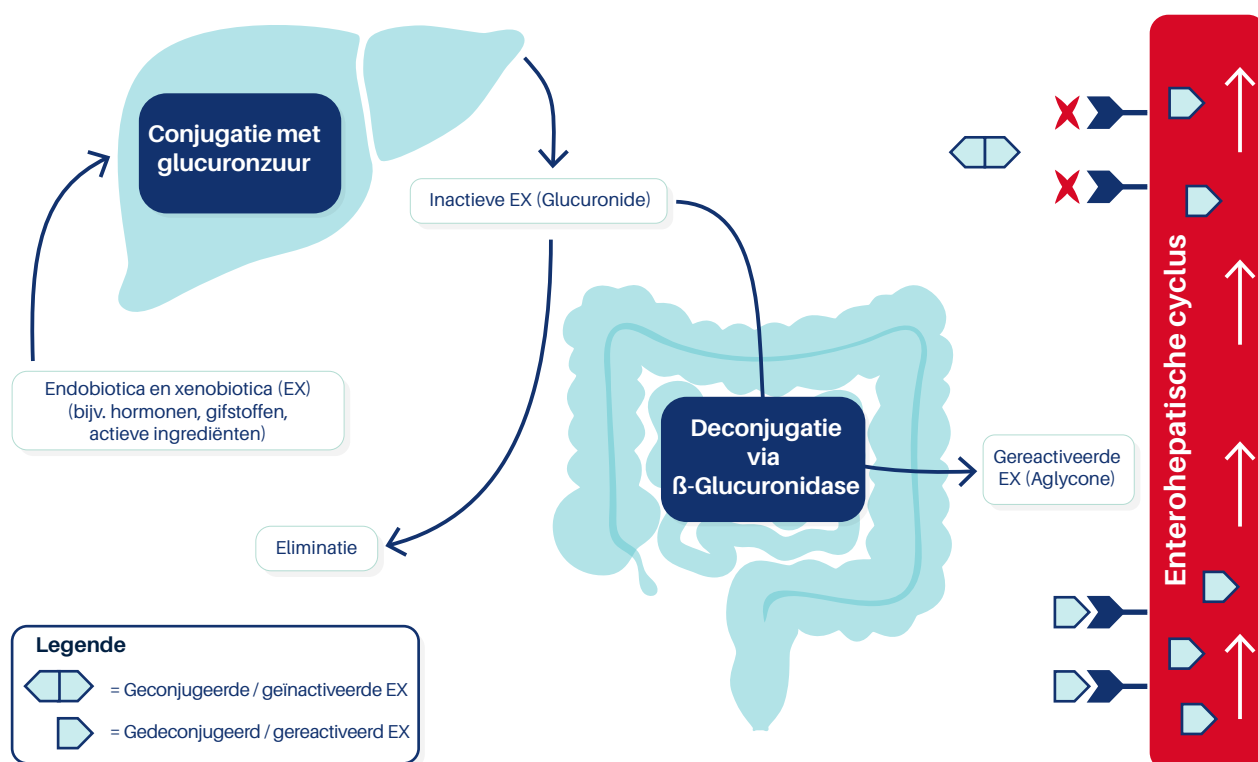


Abbildung 1 Entstehung von reaktivierten Endo- und Xenobiotika durch die β -glucuronidase

Naast de vertraagde **afbraak van toxines** en het veranderde **werkingsprofiel van geneesmiddelen** (3), zijn de gevolgen van een veranderde β-glucuronidase-activiteit een **onjuiste regulering van het hormoonsysteem**. De ontwikkeling van hormoongerelateerde ziekten in het algemeen en de ontwikkeling van oestrogeengerelateerde ziekten in het bijzonder hangt daarom nauw samen met intestinale dysbiose of een veranderd oestrobioom. Afhankelijk van het feit of de β-glucuronidase-activiteit verminderd of verhoogd is, kunnen onder andere **hypo- of hyperoestrogene ziekten ontstaan**. Hypo-oestrogene ziekten zijn onder meer obesitas, het metabool syndroom, hart- en vaatziekten en de afname van cognitieve vaardigheden. Tumoren en endometriose worden beschouwd als hyperoestrogene ziekten (8).

Bovendien kan een veranderde β-glucuronidase-activiteit, afhankelijk van de situatie, ook een weerslag hebben op de effectiviteit van hormoonpreparaten. Dit gebeurt bijvoorbeeld door het gebruik van breed spectrum antibiotica, die vaak een afname van de bacteriële diversiteit veroorzaakt. Hierdoor kan het oestrobioom afnemen, waardoor het opgenomen oestrogeen uit anticonceptiva onvoldoende wordt omgezet tot zijn actieve vorm.

Vervolgens kan het gebonden, en dus inactieve, hormoon niet binden aan zijn receptoren en kan het zijn farmacologische effecten in het lichaam niet tot uiting brengen. Hetzelfde geldt voor zogenaamde pro-drugs, waarvan de actieve ingrediënten alleen door de β-glucuronidase in de darm worden omgezet in hun actieve vorm (3).

Wanneer is het zinvol om de concentratie β-glucuronidase in de ontlasting te meten?

β-glucuronidase moduleert de eliminatie, maar ook de beschikbaarheid en activiteit van gifstoffen, medicinale stoffen, steroidhormonen en andere endogene verbindingen.

De indicaties voor het controleren van de β-glucuronidaseconcentratie in de ontlasting zijn:

- Hormoontekort, overmatige of geplande hormoontherapie met vitamine D, schildklierhormonen, oestrogenen, fyto-oestrogenen
- Geplande therapie met polyfenolen (flavonoïden)
- Bestaande hypo- of hyper-oestrogene ziekte (causaal onderzoek)
- Overmatig hoge bloedspiegels van toxines en / of carcinogene stoffen (causaal onderzoek)

Benodigd monstermateriaal: 1 x feces

Literatuurbronnen

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.

Illustratieverantwoording:

© Jain, S.; Drendel, W.B

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

**Heeft u nog vragen? Bel gerust.
Wij staan u graag te woord!**

Tel. NL: 088 - 10 10 880

E-Mail: info@biovis.de

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

