



MEDIZINREPORT

Mikrobiomforschung: Wie körpereigene Keime als „Superorgan“ agieren

Dtsch Arztebl 2012; 109(25): A-1317 / B-1140 / C-1120

Goesser, Felix

Der menschliche Körper enthält circa zehnmal so viele Mikroorganismen wie humane Zellen. Der Einfluss dieser „Mitbewohner“ bei der Entstehung, Prävention und Therapie von Krankheiten ist Gegenstand der Mikrobiomforschung.

Der menschliche Körper dient Billionen an Mikroben mit einem Gesamtgewicht von bis zu 1,5 kg als Ökosystem. Welche Bedeutung, Einfluss und Faktoren von diesen Organismen für den gesunden, aber auch den kranken Menschen ausgehen, wird seit der Initiierung des Human Microbiome Project (HMP) durch die National Institutes of Health (NIH) 2007 in den USA und dem europäischen Parallelprojekt in Form des MetaHit-Konsortiums (Metagenomics of the Human intestinal tract) zunehmend deutlich. Ihr Ziel ist die Sequenzierung aller Genome der Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln. Nunmehr präsentieren Wissenschaftler von mehr als 80 Forschungseinrichtungen ihre erste Zwischenbilanz in mehreren Studien (*Kasten*).

Der Begriff „Mikrobiom“ wurde von dem 2008 verstorbenen US-Molekularbiologen Joshua Lederberg in Anlehnung an das Humangenomprojekt geprägt. Primär gehören dazu die Bakterien des Darms, aber auch von Haut, Urogenitaltrakt, Mund, Rachen und Nase. Lederberg erkannte, dass die Mikroflora ein Teil des menschlichen Stoffwechselsystems ist.

Würdigung durch Nobelpreis

Lederberg vertrat außerdem die Meinung, dass eine umfassende genetische Betrachtung der Lebensform Homo sapiens nur dann möglich ist, wenn man die Gene des Mikrobioms mit einschließt. Für seine wegweisenden Entdeckungen über genetische Neukombinationen und die Organisation des genetischen Materials bei Bakterien erhielt Lederberg 1958 zusammen mit George W. Beadle und Edward Tatum den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.



Lebensraum Mensch: Zum humanen Mikrobiom gehören in erster Linie Bakterien des Darms, aber auch von Haut, Urogenitaltrakt, Mund, Rachen und Nase. Abbildung: NIH Medical Arts and Printing

„Was die Evolution der Mikroben so faszinierend und zugleich so besorgniserregend macht, ist ihre Kombination von riesigen Populationen mit intensiven Schwankungen innerhalb dieser Populationen“, schrieb Lederberg im Jahr 2000 (1). Zudem verfügten einige Mikroben über ein Gen, das ihre Variabilität erhöhe und ihnen damit ermögliche, in Reaktion auf verschiedene Faktoren (wie Antibiotika, Antikörper oder Mangelzustände) mit unterschiedlichem Ausmaß zu mutieren.

Durch die rapide gestiegenen Erkenntnisse im Bereich der Mikrobiomforschung mehrten sich die Hinweise auf metabolische, immunologische, infektiologische, neurologische und epidemiologische Einflussfaktoren des Mikrobioms auf die Pathophysiologie verschiedener

Erkrankungen.

Mittlerweile bezeichnet man das Mikrobiom als ein eigenständiges Organ. Den weitaus größten Anteil daran haben die Bakterienspezies *Bacteroides* spp. (*Bacteroides* und

- Drucken
- Kommentieren
- Teilen
- Versenden
- Leserbrief schreiben
- Merken
- Zugriffs-Statistik



Zum Artikel

- PDF-Version
- ePaper
- Inhaltsverzeichnis
- Literaturverzeichnis



Abbildungen und Tabellen

- Wie körpereigene Keime (jpg)

Citation manager

- EndNote
- Reference Manager
- ProCite
- BibTeX
- RefWorks

Schlagwörter

- Genomsequenzierung
- Gentechnik
- Grundlagenforschung
- Lebensfähigkeit
- Molekularbiologie

Mein DÄ aerzteblatt.de

Login

E-Mail

Passwort

[Passwort vergessen?](#)[Registrieren](#)

Anzeige

Prevotella) sowie Firmicutes spp. (vor allem Ruminococcus-, Lactobacillus- und Clostridiumarten). Molekularbiologische Analyseverfahren zur Differenzierung der verschiedenen Arten und der genetischen Diversität zeichnen ein immer deutlicheres Bild. Hierfür werden Sequenzierungen von bakterienspezifischen 16S-rRNA-Abschnitten und Hochdurchsatz-Sequenziermethoden (Shotgun- und Pyrosequenzierung) angewendet.

2010 gelang mit der Veröffentlichung eines mikrobiellen ReferenzGenkatalogs aus 3,3 Millionen Genen ein grundlegender Schritt für die weitere Entschlüsselung des humanen Mikrobioms (2). Damals kam man zu dem Ergebnis, dass mehr als 99 Prozent der mikrobiellen Gene bakteriellen Ursprungs sind, der Gesamtpool aus mehr als 1 000 verschiedenen Bakterienarten besteht und jeder Mensch in seinem Mikrobiom mindestens 160 Bakterienarten vereint. Diese Zahlen werden durch die aktuelle Zwischenbilanz deutlich nach oben korrigiert.

Große genetische Diversität

Es gibt Anzeichen, dass gewisse Bakterienarten von einer Mehrzahl der Individuen geteilt werden; ein eindeutiger Hinweis auf die Existenz eines sogenannten Core-Mikrobioms fehlt derzeit, ist jedoch eines der Hauptinteressen des internationalen Forschungsansatzes. Hierbei ist die genetische Diversität der mikrobiellen Flora auffallend: Sind humane Genome untereinander zu 99,9 Prozent identisch, so können sich zwei Escherichia-coli-Genome bis zu 40 Prozent unterscheiden.

Erst kürzlich wurden die menschlichen Darmbakterien drei Hauptgruppen, sogenannten Enterotypen (ET), zugeordnet, die auf jeweils unterschiedliche Art im Darm aktiv werden (3). Bei Enterotyp 1 dominiert die Gattung Bacteroides, die den Forschern zufolge gemeinsam mit anderen Bakterienarten eine spezifische Darmflora bildet. Enterotyp 2 wird von Prevotella- und Enterotyp 3 von Ruminococcus-Bakterien dominiert, und diese bilden Cluster mit anderen Bakterienarten wie Staphylococcus und Gordonibacter. Enterotyp 3 ist am häufigsten zu finden, wie es im Forschungsbericht heißt.

Bei der näheren Betrachtung der ET wird allerdings ein Problemfeld deutlich: Obwohl sich die ET klar voneinander separieren lassen, muss die durch die Bakterien realisierte Systemaktivität (vor allem metabolische und immunologische Funktionen) mit in Betracht gezogen werden. Denn diese ist nicht direkt hiermit assoziiert, was den Bedarf an funktionellen Analysen verdeutlicht. Obwohl individuelle Trägereigenschaften wie Alter, Geschlecht oder der Body-mass-Index nicht mit den ET korrelieren, können aus den Genexpressionsdaten eindeutige Markergene und funktionelle Gruppierungen isoliert werden, die diese individuenspezifischen Funktionen definieren und sicher voneinander separieren.

Wie schwer die Entschlüsselung der relevanten Funktionen und Parameter des Mikrobioms ist, zeigen auch aktuell vorgestellte Updates des Referenzgenomkatalogs und weitere Expressionsanalysen anderer Kohorten, welche eine weniger klare Trennung der einzelnen ET zur Folge haben und die Bedeutung der aktivitätsorientierten Untersuchung unterstreichen. Zusätzlich gibt es deutliche Hinweise darauf, dass nicht alleine die Zusammensetzung des Mikrobioms, sondern insbesondere der Genreichtum – als Ausdruck einer möglichen Funktionsdefinition – der vorhandenen Bakterienarten eine Rolle spielt. Beispielsweise haben Patienten mit Colitis ulcerosa und einem niedrigen Genreichtum des Mikrobioms einen signifikant schlechteren Krankheitsverlauf als jene mit hohem Genreichtum.

Parasiten manipulieren Wirt

„Erstaunliche Beispiele zeigen, dass das Ziel einer Mikrobe tatsächlich darin besteht, ein gemeinsames Überleben mit ihrem Wirt zu ermöglichen“, postulierte Lederberg. In einigen Fällen manipuliere ein Parasit sogar das Immunsystem des Wirts, um dessen Widerstandskraft gegen eine Superinfektion durch rivalisierende Parasiten zu erhöhen. Man müsse lernen, diese Synergien zu nutzen, anstatt die Mikroben mit aller Entschiedenheit zu bekämpfen.

Wie auf dem 3. Internationalen Mikrobiomkongress im März in Paris zu hören war, vollzieht sich ein Wechsel von der Grundlagen- hin zu einer anwendungsspezifischen Forschung. Derzeit geht man davon aus, dass Umwelt- und genetische Faktoren, die spezifisch für bestimmte Krankheiten sind, über die Veränderung der antimikrobiellen Abwehr eine Kaskade von Immunreaktionen anstoßen, die schließlich dazu führen, dass unangemessene Immunantworten auf Kontakt mit physikalischen, mikrobiellen und allergenen Substanzen erfolgen. Diese fehlregulierten angeborenen und auch erworbenen Immunantworten führen schließlich zur Ausbildung von Symptomen. So gibt es Untersuchungen zum Einfluss des Mikrobioms auf:

- metabolische Faktoren (Adipositas, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen),

- immunologische Faktoren (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis, Asthma, Abstoßungsreaktionen, Allergien),
- Konsequenzen und Langzeitfolgen durch Antibiotika, Prä- und Probiotika sowie Ernährung,
- neurologische Funktionen (Verhaltensfunktionen, Brain-Gut-Achse).

Auch eine direkte Anwendung der Eigenschaften des Mikrobioms, die fäkale Mikrobiotatransplantation („Stuhltransplantation“), erhält zunehmende Beachtung. Insbesondere bei komplizierten Clostridiumdifficile-Infektionen und pseudomembranösen Enterokolitiden gibt es vielversprechende Therapieergebnisse, und durch die wachsenden Erkenntnisse über das Mikrobiom ergeben sich vielfältige potenzielle Anwendungsgebiete (4).

Noch kämpfen viele Bereiche mit ungeklärten Fragen. Beispielsweise entstehen riesige Datenmengen, deren Interpretation nicht ohne Unterstützung durch Softwaretechnik, Biomathematik und Biostatistik zu bewältigen ist. Außerdem fehlt die Abbildung eines globalen Referenzmikrobioms, da die bisherigen Daten vorwiegend von Individuen aus der westlichen Welt stammen.

Felix Goeser

felix.goeser@ukb.uni-bonn.de

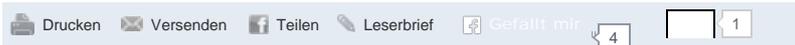
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Bonn

@Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit/2512

ZWISCHENBILANZ

Für ihre jetzt vorgestellten Arbeiten entnahmen die Forscher des „Human Microbiome Project“ von 242 gesunden Erwachsenen Proben aus der Nase, dem Mund und Rachen, aus der Vagina, dem Stuhl und von der Haut. Im Verlauf von knapp zwei Jahren wiederholten sie die Entnahmen bis zu drei Mal. Danach unterscheidet sich die Keimzahl je nach Mensch und Körperregion erheblich. So ist die Vielfalt der Mikroben im Stuhl und an den Zähnen am größten, in der Vagina hingegen am geringsten (5).

Vermutlich leben mehr als 10 000 verschiedene Arten von Bakterien im und am Menschen, weit mehr als bisher vermutet. Gemeinsam besitzen sie etwa acht Millionen Gene, die in ein Protein übersetzt werden können – der Mensch nur etwa 22 000. Zudem funktioniert das Mikrobiom aller Menschen ähnlich. So könnten zwei Personen völlig gesund sein, obwohl eine bestimmte Bakterienart bei dem einen 95 Prozent aller Darmbakterien ausmacht, bei dem anderen nur 0,01 Prozent, erläutert Koautor Anthony Fodor, University of North Carolina in Charlotte. *zyl*



66 Artikel im Heft, Seite 20 von 66

« ‹ 17 18 19 20 21 22 23 › » Seite

Leserkommentare

Um Artikel, Nachrichten oder Blogs kommentieren zu können, müssen Sie registriert sein. Sind sie bereits für den Newsletter oder den Stellenmarkt registriert, können Sie sich hier direkt anmelden.

E-Mail

Passwort

REGISTRIEREN