

## Humanes Mikrobiom

# Die Bedeutung des humanen Mikrobioms für die menschliche Gesundheit

MICHAEL SCHLOTER<sup>1</sup>, MATEA KOSTRIC<sup>1</sup>, ANNE SCHÖLER<sup>1</sup>, NICOLE TREICHEL<sup>1</sup>, SUSANNE KRAUSS-ETSCHMANN<sup>2</sup>, GABRIELE BERG<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ABTEILUNG FÜR UMWELTGENOMIK, HELMHOLTZ-ZENTRUM MÜNCHEN, OBER-SCHLEIBHEIM

<sup>2</sup> ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE ASTHMAFORSCHUNG, FORSCHUNGSZENTRUM BORSTEL

<sup>3</sup> INSTITUT FÜR UMWELTBIOTECHNOLOGIE, TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ, ÖSTERREICH

The human microbiome drives important functional traits like transformation of food, generation of vitamins, stimulation of the immune system and defense from pathogens, which can be considered as the key for human health and disease. In this short note we present a brief overview on recent developments, perspectives for human health and emerging challenges in the field of human health research.

DOI: 10.1007/s12268-015-  
© Springer-Verlag 2015

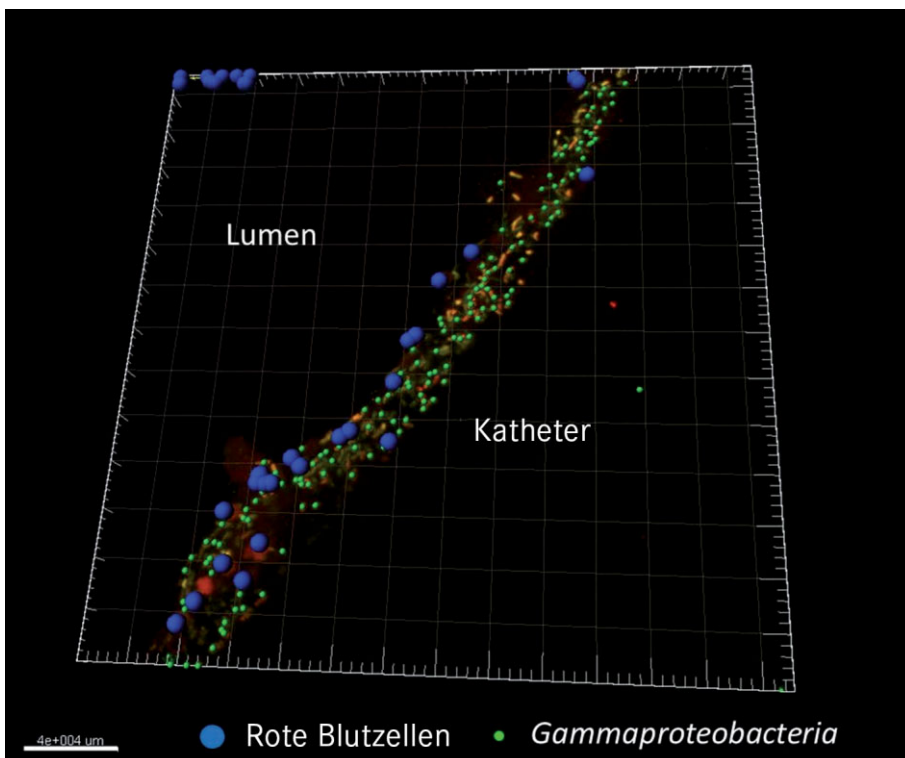
■ Während noch vor wenigen Jahrzehnten die Analyse von Mikroorganismen, die mit dem Menschen assoziiert sind, von der Vor-

stellung geprägt war, dass sie primär die menschliche Gesundheit negativ beeinflussen, wissen wir heute, dass der Mensch einen

Superorganismus darstellt, der ohne seine komplexen Interaktionen mit der assoziierten Mikroflora nicht lebensfähig wäre [1].

In den letzten Jahren wurde nachgewiesen, dass ein gesunder Mensch aus weitaus mehr Mikroorganismen besteht als aus humanen Zellen [2]. Darüber hinaus konnte durch moderne Sequenzier- und bioinformatische Auswerteverfahren gezeigt werden, dass das humane Mikrobiom äußerst divers ist und das Potenzial zur Expression von mehr als zehnmal so vielen Genen besitzt, als auf den menschlichen Chromosomen codiert sind [3]. Das humane Mikrobiom stellt dem Menschen lebenswichtige Funktionen zur Verfügung, die wir im Rahmen der Evolution nicht selbst entwickeln mussten oder konnten [4]. Hierzu zählen komplexe Transformationsprozesse von Nahrung, die Generierung von lebenswichtigen Nährstoffen oder Vitaminen, aber auch die Stimulation des Immunsystems und die direkte Abwehr von potenziell humanpathogenen Mikroorganismen [5]. Für diese Funktionen sind in den allermeisten Fällen nicht einzelne Mikroorganismen verantwortlich, sondern komplexe Netzwerke von Bakterien, Pilzen, Hefen und Archaeen, was deren Erfassung oftmals erschwert, aber auch deren Manipulation z. B. durch Probiotika oder andere Therapieformen [6].

Das Mikrobiom des Verdauungstraktes, insbesondere seine Diversität und Relation zu Krankheiten, wurde bisher am häufigsten untersucht. Die meisten Arbeiten konnten zeigen, dass eine Infektion mit dem Erreger *Helicobacter pylori*, der als Auslöser von Magengeschwüren gilt, zu einer deutlichen Reduktion der Diversität im Magen-Darm-Trakt führt und vor allem die Abundanz von Bakterien aus den Gruppen der Actinobacteria, Firmi-



◀ **Abb. 1:** Konfokale Laserscanningfotografie eines besiedelten Venenkatheters (mit FISH-Sonden angefärbt: Gammaproteobacteria (grün) und Eubacteria (rot); blau dargestellt sind rote Blutkörperchen). Die Aufnahme wurde freundlicherweise von Alexander Fuchs (TU Graz, Bio-TechMed & NAWI Graz) zur Verfügung gestellt.

cutes und Bacteroidetes negativ beeinflusst, wohingegen die Zahl an Proteobakterien deutlich ansteigt [7]. Dennoch ist das Vorkommen und die intraspezifische Diversität von *H. pylori* ambivalent zu bewerten, da es mit verschiedenen anderen Krankheitsbildern wie Asthma und Diabetes negativ korreliert. Entzündliche Darmerkrankungen wurden eindeutig mit Veränderungen im Mikrobiom des Verdauungstraktes in Verbindung gebracht [8] und können durch gezielte Stuhltransplantation erfolgreich therapiert werden [9]. Neuere Studien widmen sich vermehrt der Frage, inwieweit Volkskrankheiten wie Adipositas oder Diabetes durch Veränderungen im Mikrobiom des Verdauungstraktes ausgelöst oder begünstigt werden. Ergebnisse weisen darauf hin, dass Personen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von größer als 30 eine reduzierte Diversität von Mikroorganismen im Verdauungstrakt besitzen und sich das Verhältnis von Firmicutes zu Bacteroidetes verschoben hat [10]. Allerdings beruhen die meisten Ergebnisse auf der Analyse von Stuhlproben oder auf Versuchen, die an Modellsystemen (z. B. mit Mäusen) durchgeführt wurden. Inwieweit diese Daten übertragbar auf das Mikrobiom des menschlichen Verdauungstraktes sind, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Eine Reihe weiterer Studien hat sich mit der Mikroflora des respiratorischen Systems beschäftigt. Hier galt bis vor ein paar Jahren die Prämisse, dass insbesondere die Lunge gesunder Menschen mit nur wenigen Mikroorganismen besiedelt ist. Heute wissen wir, dass sowohl die oberen Atemwege als auch die Lunge selbst bei gesunden Menschen ein sehr diverses Mikrobiom besitzen [11], wobei die Funktion dieses Mikrobioms weitaus weniger klar ist als die des Verdauungstraktes. Allerdings wurden auch hier bei Patienten mit akuten oder chronischen Atemwegserkrankungen deutliche Veränderungen in der mikrobiellen Diversität gezeigt [12], die auf einen Zusammenhang zwischen Krankheit und Mikrobiomstruktur schließen lassen.

Das Mikrobiom der Haut, das eine Fläche von fast zwei Quadratmetern und Kontakt zur Umwelt hat, wurde in einigen Arbeiten näher beschrieben. Hier findet ein ständiger Kontakt und Austausch von humanen und Umweltmikrobiomen statt. Neben gezieltem Austausch humaner Mikrobiome, z. B. durch Berührungen und Küssen, ist eine passive Emission von ca.  $10^6$  Mikroorganismen pro Stunde und Mensch nachgewiesen [13]. Ent-

sprechend können sich hier Mikrobiome neu strukturieren oder genetische Information austauschen; inwieweit das menschliche Immunsystem die Besiedelung „neuer“ Organismen beeinflussen kann, ist noch weitestgehend unklar. Auch für die Haut wurden eindeutige Zusammenhänge zwischen spezifischen Krankheitsbildern (insbesondere einigen Formen der Dermatitis) und der Struktur des Hautmikrobioms entsprechender Patienten publiziert [14]. Gerade bei mikroinvasiven Operationsverfahren spielt das Mikrobiom der Haut aber auch eine wichtige Rolle als mögliche Kontaminationsquelle. **Abbildung 1** zeigt einen Katheter, der mit Bakterien der Haut kontaminiert ist und entsprechend bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem zu Problemen führen kann.

Bislang wurde für jedes Organ ein spezifisches humanes Kernmikrobiom beschrieben, das äußerst stabil ist und ca. 30 bis 40 Prozent der jeweiligen Mikroorganismen ausmacht [1]. Untersuchungen an großen Kohorten gesunder Individuen haben gezeigt, dass darüber hinaus das humane Mikrobiom durch Geschlecht, Alter und Lebenswandel, aber auch seine Genetik beeinflusst wird [15]. Es ist nicht überraschend, dass im Zuge der Diskussionen über eine personalisierte Medizin Untersuchungen zum eigenen Mikrobiom eine zunehmend wichtigere Rolle spielen. Es gilt aber hier, noch eine Reihe von wichtigen Fragen zu klären, die sich insbesondere mit der Funktion einzelner Organismen, aber auch ganzer Netzwerke beschäftigen, insbesondere wenn Mikrobiome „transplantiert“ werden [9]. Die meisten der bis dato publizierten Daten beruhen auf der Erfassung der Struktur mikrobieller Gemeinschaften, meistens unter Verwendung des 16S-rRNA-Gens als Marker. Untersuchungen zum mikrobiellen Metagenom und dessen Induzierbarkeit in Raum und Zeit fehlen allerdings bisher fast völlig. Auch Fragen zur Bedeutung von funktioneller Redundanz für die Resilienz nach Störungen (wie z. B. nach der Einnahme von Medikamenten) müssen stärker in den Fokus rücken. Hier werden künftige Untersuchungen anknüpfen müssen, um das humane Mikrobiom in der Zukunft für die Entwicklung gezielter Therapieformen nutzbar zu machen. Eine hohe Diversität unseres Mikrobioms ist entscheidend für unser mentales Wohlbefinden, aber auch für ein gesundes Altern [16]. ■

## Literatur

- [1] Caporaso J, Lauber C, Costello E et al. (2011) Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 12:R50
- [2] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M et al. (2007) The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* 449:804–810
- [3] Smillie CS, Smith MB, Friedmann J et al. (2011) Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature* 480:241–244
- [4] Gill SR (2006) Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312:1355–1359
- [5] Human Microbiome Project Consortium, Huttenhower C, Gevers D et al. (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–214
- [6] Preidis GA, Versalovic J (2009) Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics area. *Gastroenterology* 136:2015–2031
- [7] Cho I, Blaser MJ (2012) The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 13:260–270
- [8] Littman DR, Palmer EG (2011) Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune response. *Cell Host Microbe* 10:311–325
- [9] De Vrieze J (2013) Medical research. The promise of poop. *Science* 341:954–957
- [10] Cardinelli CS, Sasa PC, Alvers CC et al. (2014) Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. *OBES Surg*, doi: 10.1007/s11695-014-1525-2
- [11] Roger GB, Shaw D, Marsh RL et al. (2014) Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax* 70:74–81
- [12] Kepac-Ceraj V, Lemon KP, Martin TR et al. (2010) Relationship between cystic fibrosis respiratory tract bacterial communities and age, genotype, antibiotics and *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol* 12:1293–1303
- [13] Qian J, Hospodsky D, Yamamoto N et al. (2012) Size-resolved emission rates of airborne bacteria and fungi in an occupied classroom. *Indoor Air* 22:339–351
- [14] Chiller K, Selkin BA, Murakowa GI (2001) Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol* 6:170–174
- [15] Human Microbiome Project Consortium, Methé BA, Nelson KE et al. (2012) A framework for human microbiome research. *Nature* 486:215–221
- [16] Mayer EA (2011) Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12:453–466

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Schloter  
Abteilung für Umweltgenomik  
Helmholtz-Zentrum München  
Ingolstädter Landstraße 1  
D-85758 Oberschleißheim  
Tel.: 089-3187-3543  
schloter@helmholtz-muenchen.de

Achtung! Autorenbilder alle unscharf. Bild von Frau Treichel ist in Ordnung

## AUTOREN

**Prof. Dr. Michael Schloter**

leitet seit 2011 die Abteilung Umweltgenomik am Helmholtz-Zentrum München. Neben Aspekten der grünen Bioökonomie werden auch Themen im Umfeld des humanen Mikrobioms aufgegriffen. Gemeinsam mit Frau Dr. Anne Schöler und den beiden Doktorandinnen Matea Kostric und Nicole Treichel (v. l. n. r.) werden primär Struktur und Funktion des Darm- und Lungenmikrobioms untersucht und mit Volkskrankheiten wie Asthma und Diabetes in Bezug gesetzt.

**Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann**

leitet seit 2014 die Forschungsgruppe „Experimentelle Asthmaforschung“ im Programmbereich Asthma & Allergie des Forschungszentrums Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Bioswissenschaften. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den vorgeburtlichen und frühkindlichen Ursprüngen chronischer Lungenerkrankungen.

**Prof. Dr. Gabriele Berg**

leitet seit 2008 das Institut für Umweltbiotechnologie der Technischen Universität Graz und untersucht die Zusammenhänge zwischen Umwelt- und humanen Mikrobiomen.