

# Die unbekannte Welt der Mikrobiome.

## Zusammenfassung des Rundgesprächs mit Blick auf den Forschungsbedarf zu wichtigen ökologischen Fragestellungen

Erika von Mutius und Johann Bauer

Die Erforschung der Mikrobiome von Meer- und Süßwasser, Böden, Pflanzen, Tieren und des Menschen hat in den letzten Jahrzehnten aufgrund neuer molekularbiologischer Methoden, kombiniert mit neuen Möglichkeiten im Bereich der Bioinformatik, enorme Fortschritte erzielt. In gleichem Maß ist aber auch die Erkenntnis gewachsen, dass wir einer unüberschaubaren noch unbekanntem Welt gegenüberstehen (»microbial dark matter«). Ein besseres Verständnis könnte u. a. bei der Lösung wichtiger Umwelt- und Gesundheitsprobleme helfen.

### Aquatische Mikrobiome

Jedes zweite Sauerstoffmolekül in der Atmosphäre stammt aus der marinen Photosynthese. Ein Großteil des in Mikroalgen fixierten Kohlendioxids wird bei deren Absterben jedoch durch heterotrophe Bakterien wieder freigesetzt. In der südlichen Nordsee wird jedes Jahr eine Sukzession von Bakterien (Bacteroidetes und Gammaproteobacteria) vom Zusammenbruch der Frühjahrsalgenblüte induziert. Algenblüten und ihre Zusammensetzung lassen sich nicht exakt vorhersagen, aber über die strukturelle Diversität der freigesetzten Zucker lassen sich Vorhersagen treffen, welche Bakterien zu welcher Zeit in der südlichen Nordsee dominieren. Ein

besseres Verständnis, wie diese heterotrophen Bakterien funktionieren, könnte eine Möglichkeit eröffnen, wie CO<sub>2</sub> aus der Atmosphäre in Algenbiomasse festgelegt werden kann, ohne dass Bakterien die Zuckerverbindungen sofort wieder abbauen und dabei das CO<sub>2</sub> wieder freigesetzt wird.

Die systematische Erforschung des Grundwassers als mikrobielles Habitat hat erst vor wenigen Jahren begonnen. Am Beispiel von anaeroben Schadstofffahnen in Grundwasserleitern wurde gezeigt, dass ein künftiges besseres Verständnis sowohl der Schlüsselpopulationen, die die Trinkwasserqualität maßgeblich beeinflussen, als auch ihrer vielfältigen Stoffwechselleistungen zu der Entwicklung neuer Anwendungen im Bereich der Standortsanierung oder der Abwasserbehandlung beitragen könnte. Auch könnten durch bessere Berücksichtigung natürlicher mikrobieller Potenziale, z.B. der intrinsischen Denitrifizierung in Grundwasserleitern, Richtlinien und Handlungsempfehlungen zum Grundwasserschutz verbessert werden. Dass auch der oberflächennahe terrestrische Untergrund – analog zu den heißen Schloten der Tiefsee – komplexe Lebensgemeinschaften aufweisen kann, die rein auf mikrobieller Autotrophie basieren, zeigte sich im Stollen einer ehemaligen Jodheilquelle.

- ✉ Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erika von Mutius, Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lindwurmstraße 4, 80337 München; erika.von.mutius@med.uni-muenchen.de
- ✉ Prof. i. R. Dr. med. vet. Dr. h.c. Johann Bauer, Technische Universität München, Lehrstuhl für Tierhygiene, Weihenstephaner Berg 3, 85354 Freising; johann.bauer@wzw.tum.de

## Terrestrische Mikrobiome: Böden und Pflanzen

Das Mikrobiom von Böden spielt als Katalysator bedeutender Ökosystemdienstleistungen eine wichtige Rolle, andererseits können in Böden sowohl antibiotikaresistente Bakterien leben, als auch humanpathogene Mikroorganismen sich u.U. vermehren. Aufgrund der enormen Diversität des Bodenmikrobioms und der damit verbundenen funktionellen Redundanz beeinflusst landwirtschaftliches Management selten das im Boden vorhandene Potenzial für einen bestimmten Stoffwechselprozess, verändert jedoch die Expression einzelner Enzyme, wie für den Phosphorkreislauf und für die Bildung von Exo- und Lipopolysacchariden, die durch ein Verkleben der Bodenpartikel der Erosion entgegenwirken, gezeigt wurde. Um die Regulierung der Genaktivierung im Boden besser zu verstehen und damit gezielte Managementstrategien für die Zukunft ableiten zu können, müssen jedoch die räumliche Variabilität und die zeitliche Dynamik mehr als bisher betrachtet werden. Eine Möglichkeit hierfür bieten z.B. 3D-Modelle mit künstlich erzeugten Porenräumen.

In den letzten Jahren entwickelte Einzelzellmethoden wie die Raman-Mikrospektroskopie zur *In-situ*-Funktionsanalyse von Mikroben in ihren natürlichen Ökosystemen haben unerwartete Einblicke z.B. in den biogeochemischen Stickstoffkreislauf ermöglicht. So können Nitrifizierer neben Harnstoff, Ammonium und Nitrit auch andere, unerwartete Substrate umsetzen und Nitritoxidierer können überraschenderweise die Nitrifizierung initiieren. Die vollständigen Nitrifizierer (Comammox) wiederum wandeln Ammonium direkt in Nitrat um, wobei weniger Lachgas entsteht als bei der gewöhnlichen Nitrifizierung.

Pflanzen bilden mit ihrem Mikrobiom eine strukturelle und funktionelle Einheit, die sich im Lauf der Evolution entwickelt hat. Die Mikroorganismen fördern z.B. die Pflanzengesundheit und das Pflanzenwachstum oder beeinflussen die Qualität hinsichtlich der menschlichen Ernährung. Für die Übertragung des Mikrobioms über Generationen (vertikaler Transfer) dienen Samen als Transportmittel, insbesondere von Mikroorganismen mit positiver Interaktion mit der Pflanze. Im Laufe der Züchtung hat das Mikrobiom von Kulturpflanzen im Vergleich zu dem von Wildpflanzen jedoch viel

von der natürlichen Diversität verloren. So könnte die Anfälligkeit von Nutzpflanzen gegenüber landwirtschaftlich bedeutenden Phytopathogenen gesenkt werden, wenn das Pflanzenmikrobiom in Züchtungsstrategien berücksichtigt wird. Auch die menschliche Gesundheit ist eng mit der mikrobiellen Diversität in Pflanzen verbunden – ein Grund mehr, neue Strategien zu konzipieren, die die pflanzenassoziierte mikrobielle Diversität schützen und erhalten.

## Das Mikrobiom des Pansens

Ein besseres Verständnis der mikrobiellen Prozesse im Pansen sollte dazu beitragen, zum einen die Effizienz der Umwandlung pflanzlicher Ressourcen, die nicht direkt für den Menschen zur Ernährung nutzbar sind (speziell der Cellulose), in Nahrungsmittel sowie die Qualität der gewonnenen Produkte zu verbessern, und zum anderen die Emission klimawirksamer Gase wie  $\text{CH}_4$  und  $\text{CO}_2$  zu verringern. Aufgrund ihrer antimikrobiellen Wirkung, besonders gegenüber Protozoen, die etwa 50 % der Biomasse des Mikrobioms ausmachen, haben Pflanzenextrakte und sekundäre Pflanzenstoffe das Potenzial, über geänderte Fermentationsprozesse im Pansen die Emission klimawirksamer Gase zu verringern und die Effizienz der Stickstoffnutzung zu steigern. Futterzusätze oder eine gezielte Ernährung scheinen besonders in den ersten Lebenswochen ein möglicher Ansatz zu sein, um das Pansenmikrobiom nachhaltig zu beeinflussen.

## Tiermodelle in der Medizin

Das Darmmikrobiom ist nicht nur bei Menschen, sondern auch bei allen anderen Säugetieren u. a. für die Reifung des Immunsystems, den Abbau von Nahrungsbestandteilen und den Schutz gegenüber Infektionserregern von großer Bedeutung. In der biomedizinischen Forschung ermöglichen Tiermodelle präzise mechanistische Studien zur Aufklärung von Mikroben-Wirt-Interaktionen. Als Beispiele wurden u. a. die Entwicklung einer Morbus-Crohn-ähnlichen Ileitis im Mausmodell und die Assoziation zwischen der bakteriellen Produktion sekundärer Gallensäuren und der Entstehung von Dickdarmkrebs im Schweinmodell vorgestellt. In beiden Fällen muss aber zunächst die Zusammensetzung der natürlichen Darmflora noch weiter aufgeklärt werden.

Um eine schützende Wirkung einzelner Bakterien kausal nachzuweisen, werden Mischungen von definierten bakteriellen Isolaten («Minimal-Mikrobiome») hergestellt und in gnotobiotischen Tiermodellen, v. a. Mausmodellen, getestet. So bietet *E. coli* im Zusammenspiel mit einem Minimal-Konsortium einen Schutz gegen *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, und bei Infektionen mit *Clostridium difficile* wirkt *Clostridium scindens* protektiv. Die Herstellung und Anwendung der «Minimal-Mikrobiome» könnte in naher Zukunft nicht für klinische Fragestellungen, sondern auch z. B. in der Tierhaltung zum Schutz vor Infektionskrankheiten wie der post-weaning-Diarrhöe, von großer Bedeutung werden.

In dem Rundgespräch wurde aber auch kritisch aufgezeigt, wie spekulativ die therapeutische und diagnostische Nutzung von Mikrobiom-Signaturen beim Menschen noch ist. Dies liegt zum einen an der enormen individuellen Heterogenität der Probanden, zum anderen an der bisher nur selten geklärten Kausalität von Mikrobiomänderungen und Entstehung von Krankheiten.

## Das Umweltmikrobiom bei der Entstehung von Asthma und Allergie

Vergleiche von Kindern aus demselben Ort, die mit oder ohne Stallkontakt aufwachsen, zeigen die schützende Wirkung eines frühkindlichen Aufenthalts im Kuhstall. Vor der Entstehung von Asthma und Allergien schützt nicht ein bestimmter Keim, sondern ein »mikrobieller Cocktail«, dessen Zusammensetzung künftige Studien an Modellen noch liefern müssen. Bereits jetzt ist bekannt, dass das Umweltmikrobiom das menschliche Nasen- und Rachenraummikrobiom verändert und dass die umweltbedingten Veränderungen des Nasenmikrobioms zum Schutz vor Asthma beitragen. Auch hier ist der Forschungsbedarf noch immens. Dies betrifft z. B. auch das Virom, das in den meisten Fällen, wenn überhaupt, so erst ansatzweise in Untersuchungen zum Mikrobiom einbezogen wird.

