



Mikrobielle Interaktionen

Mikrobiome – Forschung zwischen Theorie und praktischer Anwendung

MICHAEL SCHLOTTER¹, FOLKER MEYER², GABRIELE BERG³

¹ABTEILUNG FÜR VERGLEICHENDE MIKROBIOMANALYSEN, HELMHOLTZ ZENTRUM MÜNCHEN

²INSTITUT FÜR KI IN DER MEDIZIN, UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN

³UMWELTBIOTECHNOLOGIE, TU GRAZ, ÖSTERREICH

Microbiomes are complex microbial communities, with manifold interactions in a given ecosystem. They are characterized by defined functional properties and pattern of activities. Microbiomes play an important role as parts of “holobionts” and strongly drive the health of their particular hosts. The article describes challenges and chances of recent microbiome research and future strategies how to make use of findings from basic research in environmental sciences as well as in medicine.

DOI: 10.1007/s12268-020-1490-3

© Die Autoren 2020

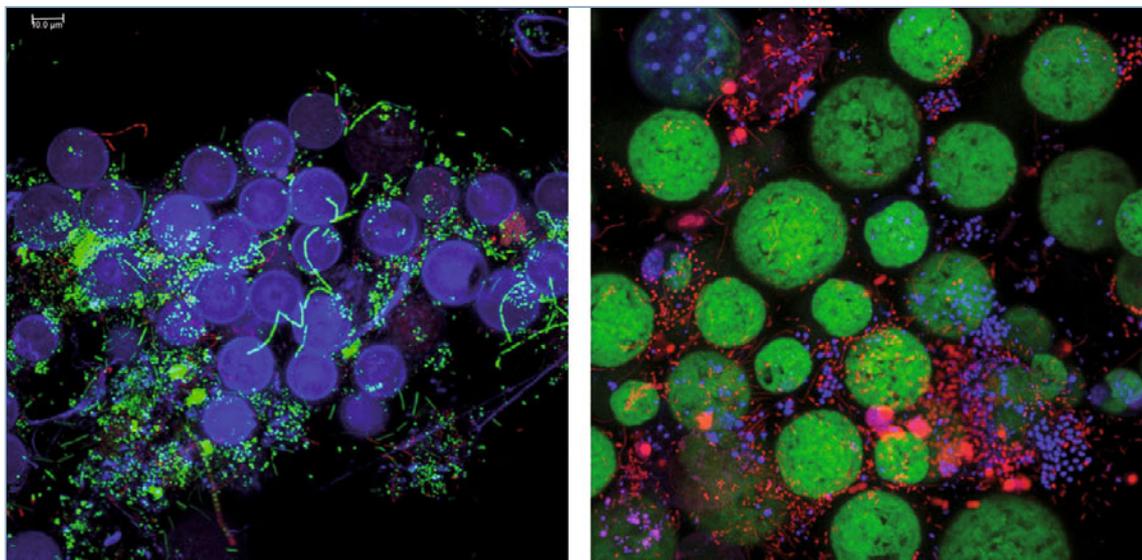
■ Lange Zeit galten Mikroorganismen als hauptsächlich durch ihre abiotische Umwelt beeinflusst. Spätestens mit der Entdeckung der Antibiotika Anfang des letzten Jahrhunderts war klar, dass Mikroorganismen auch miteinander interagieren und sich gegenseitig beeinflussen können. Heute ist bewiesen, dass es nicht nur negative Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen gibt, sondern diese über phylogene-

tische Grenzen hinweg miteinander interagieren und so in praktisch jedem Ökosystem komplexe Gemeinschaften bilden. Diese Interaktionen können sowohl auf direkter Kommunikation, vermittelt durch kleine Moleküle, Elektronentransfer oder flüchtigen Substanzen beruhen, aber bis zur gemeinsamen Expression von Genen und Gestaltung von ökologischen Nischen reichen. Auch horizontaler Gentransfer

gehört zu typischen Interaktionsmustern zwischen Mikroorganismen.

Was sind Mikrobiome?

Vor mehr als 30 Jahren definierten John Whipps und Kollegen basierend auf diesen Erkenntnissen erstmals den Begriff „Mikrobiom“ [1]. Sie beschrieben das „Mikrobiom“ als eine „charakteristische mikrobielle Gemeinschaft“ in einem „ziemlich genau definierten Lebensraum mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften“ und charakteristischen Aktivitätsmustern. In einem kürzlich veröffentlichten Artikel wurden auf der Basis der ursprünglichen Definition Ergänzungen vorgeschlagen, um den Begriff „Mikrobiom“ umfassender und disziplinübergreifend zu definieren [2]. Diese Ergänzungen beziehen sich vor allem auf die verschiedenen Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen, die zeitliche Dynamik sowie räumliche Heterogenitätsmuster. Darüber hinaus sind neben Bakterien und Archaeen auch alle anderen Mikroorganismen aus der Gruppe der Pilze und Protisten Teil des Mikrobioms. Ebenso zählen hierzu Viren und Phagen als wichtige Steuergrößen für die Struktur von Mikrobiomen und deren Aktivität. Daraus leiten sich Fragen für die zukünftige Mikrobiomforschung ab, z. B. die



◀ **Abb. 1:** Die Blutregenalge (*Haematococcus pluvialis*, Chlorophyceae) lebt im Süßwasser, assoziiert mit einem spezifischen Mikrobiom, hier visualisiert mittels konfokalem Laser-Scanning-Mikroskop – nach LIVE/DEAD-Färbung. Fotos: Lisa Krug, TU Graz.

Frage nach dem „Kernmikrobiom“ (*core microbiome*) und der Definition von Schlüsselorganismen, die Netzwerkstrukturen maßgeblich prägen (*keystone species*). Die Mikrobiomdefinition impliziert, dass Konzepte der Makroökologie, z. B. die Beziehung zwischen Diversität und funktioneller Redundanz oder Theorien zur biologischen Invasion, auf Mikroorganismen übertragen werden können – dennoch gibt es hier Forschungsbedarf.

Mikrobiome sind wichtige Katalysatoren von Ökosystemdienstleistungen. Die zunehmende Bedeutung der Mikrobiomforschung in unterschiedlichen Bereichen der Lebenswissenschaften basiert aber primär auf den Erkenntnissen über die Bedeutung der Wechselwirkung zwischen Mikroorganismen und höheren Eukaryoten für die Gesundheit der jeweiligen Wirte (**Abb. 1**). Der Begriff „Holo-biont“ [3] zeigt, dass Eukaryoten und ihre assoziierten Mikroorganismen stabile Einheiten bilden, die sich im Lauf der Evolution gemeinsam entwickelt haben. Unabhängig vom jeweiligen Wirt steuern Mikrobiome nicht nur Nährstoffaufnahme und Wachstum, sondern bilden auch Schutz gegen biotischen und abiotischen Stress. Die entsprechenden funktionellen Eigenschaften sind in den Genomen der Mikroorganismen codiert und bilden ein gemeinsames Metagenom.

Planetary health-Konzept

Bei Pflanzen, Tieren und Menschen wird ein Teil des Mikrobioms vertikal zwischen Generationen übertragen; das zeigt die enorme

Bedeutung der Mikrobiome für die Gesundheit. Mikroorganismen werden aber nicht nur von Generation zu Generation weitergegeben, sondern während der Entwicklung des Wirts auch aus der Umwelt aufgenommen. So zeigten verschiedene Studien, dass gerade im frühen Kindesalter ein Kontakt mit einem hoch diversen Umweltmikrobiom die Entwicklung des Immunsystems positiv beeinflussen kann und damit das Risiko, im Erwachsenenalter an Allergien zu erkranken, deutlich reduziert ist [4]. Auch bei Pflanzen siedeln sich im Lauf der Entwicklung immer mehr Mikroorganismen aus der Umwelt an und werden so ein wichtiger Bestandteil des transgenerationalen Mikrobioms, das eine Anpassung an die Bedingungen vor Ort ermöglicht [5]. Es ist daher klar, dass die jeweilige Exposition mit Umweltmikroorganismen eine zentrale Rolle bei der individuellen Entwicklung des Mikrobioms von Wirten spielt. Veränderungen in der Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaften in der Umwelt führen daher zu veränderten Mikrobiomstrukturen, vor allem an den Kontaktflächen zur Umwelt: Beim Menschen sind das Atemwegsorgane und Haut, bei Pflanzen Blätter, Stängel und Wurzel. Dieser Zusammenhang zwischen Umweltmikrobiomen und wirtsassoziierten Mikrobiomen greift das *Planetary health*-Konzept auf [6], das sich auf jegliche Art von Interaktion zwischen Mensch, Mikrobiom und Umwelt in Bezug auf die Entstehung von Krankheiten bezieht.

Anwendung: Ernährung, Landwirtschaft, Städtebau und Medizin

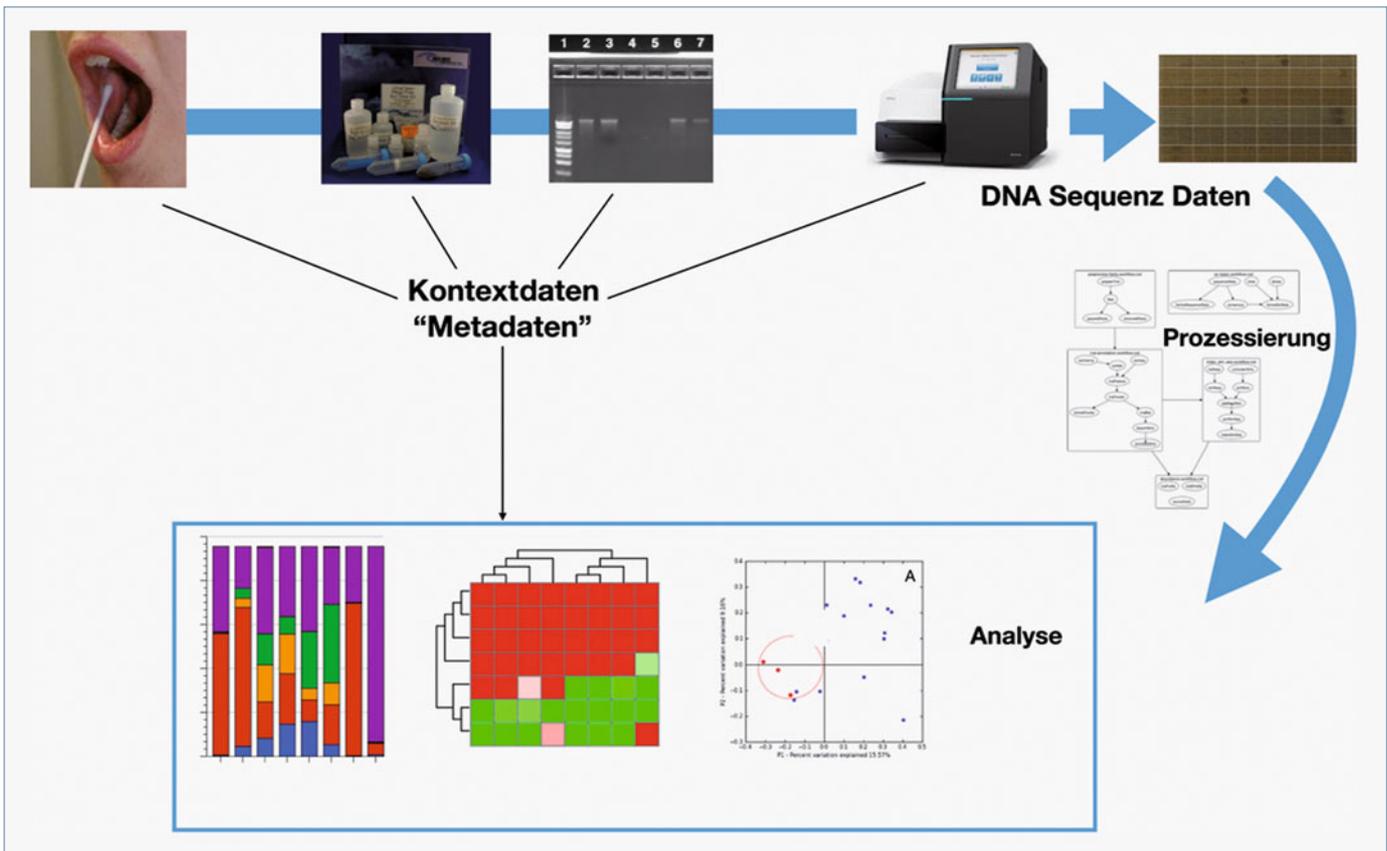
Die Konsequenzen dieses Konzepts sind vielfältig. So spielt das Mikrobiom, das wir z. B. mit Obst und Gemüse aufnehmen, heute eine zunehmend wichtige Rolle bei Fragen zu einer „gesunden Ernährung“. In der Landwirtschaft ist es ein Ziel, durch gezieltes Management, etwa den Anbau von Zwischenfrüchten oder Mischkulturen, eine hoch diverse Bodenmikroflora zu etablieren, um das Wachstum und die Resilienz zu verbessern. Sogar bei der Planung von Städten und Architektur versucht man durch gezielte Strategien, z. B. durch die Entwicklung „grüner Innenstädte“ mit hoch diversen Grünlandflächen und „grüner Innenräume“, dem zunehmenden Verlust der mikrobiellen Diversität und der Invasion pathogener Mikroorganismen vorzubeugen. Diese Art der gezielten Nutzung von Umweltmikrobiomen für unsere Gesundheit wird im Zuge von Vorsorgestrategien und der Vorbeugung vor Krankheiten in der Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen.

Neben der Vorsorge wird auch die Therapie von Krankheiten, die mit einem Ungleichgewicht (Dysbiose) des Mikrobioms einher gehen, immer größere Bedeutung gewinnen. Neben der wissenschaftsbasierten Weiterentwicklung von Pro- und Präbiotika werden auch Fragen nach einer gezielten Veränderung oder Substitution von dysbiotischen Mikrobiomen, wie sie z. B. heute schon bei der Stuhltransplantation im Rah-

Hier steht eine Anzeige.



Springer



▲ **Abb. 2:** Der komplexe Fluss von Daten (blau) und Metadaten (schwarz) bei der Mikrobiomanalyse von der Probe bis zur fertigen Analyse. Nach Entnahme der Probe wird die DNA isoliert und nach Qualitätskontrolle sequenziert. Die Beschreibung der genauen Vorgehensweise wird in den Kontextdaten (oder Metadaten) hinterlegt und bildet eine wichtige Grundlage für die direkte Interpretation der Daten, aber auch für die Nutzung der Daten durch Dritte.

men der Therapie bei Morbus Crohn Anwendung findet, immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Herausforderungen für die Mikrobiomforschung

Sind Veränderungen in den Mikrobiomstrukturen wirklich Auslöser von Krankheiten, oder verändern sich Mikrobiome als eine Konsequenz von Krankheiten und dem damit einhergehenden veränderten Lebenswandel oder der Einnahme von Medikamenten? Diese Fragen werden derzeit für viele Volkskrankheiten kontrovers diskutiert. Um das zu klären, bedarf es Änderungen im Design von kohortenbasierten Untersuchungen, bei denen typischerweise sehr viele Personen nur einige wenige Male untersucht werden. Für Mikrobiomstudien müssen zeitlich hochaufgelöste Probenahmen etabliert werden, um die Frage nach „Henne und Ei“ beantworten zu können. Parallel dazu bedarf es Untersuchungen an keimfreien Tieren, um zu verstehen, ob dort die zu untersuchende Krankheit ausgelöst werden kann, oder ob dazu

einzelne Mikroorganismen bzw. mikrobielle Gemeinschaften nötig sind. Entsprechende Ansätze schlugen schon vor mehr als 150 Jahren Jakob Henle und Robert Koch mit ihren Postulaten vor, sind aber in der modernen Mikrobiomforschung zunehmend in Vergessenheit geraten.

Insgesamt erfordert die Mikrobiomforschung Strategien, um ein standardisiertes Herangehen an Fragestellungen zu etablieren. Die komplexe Vielfalt der Interaktionen von Mikroorganismen und deren Auswirkungen auf die Umwelt kann partiell durch *Omics*-basierte Datensätze charakterisiert werden. Allerdings sind die Datensätze oft unzureichend durch Metadaten beschrieben. Durch den relativ schnell fortschreitenden Erkenntnisgewinn über das Mikrobiom wandeln sich die Anforderungen sowohl für die bioinformatischen Werkzeuge als auch für die Kodierung der Metadaten extrem schnell.

Erste Ansätze wurden hier bereits in die Wege geleitet (**Abb. 2**). So wurden z. B. disziplinübergreifend gemeinsame Primer für die

Erfassung von bakteriellen Gemeinschaften etabliert oder Vorschläge für künstliche Zusammensetzungen von mikrobiellen Gemeinschaften (*MOCK communities*) erarbeitet. Vor allem die bioinformatischen Pipelines müssen in Zukunft aber besser aufeinander abgestimmt werden. Hier liefern z. B. die regelmäßigen *challenges* des CAMI-Konsortiums (<https://data.cami-challenge.org>), bei denen definierte Datensätze mit unterschiedlichen Pipelines ausgewertet werden, wertvolle Erkenntnisse.

Da künstlich generierte Daten immer nur den aktuellen Wissensstand widerspiegeln (was wir nicht sehen und nicht verstehen, können wir nicht wirklichkeitsgetreu simulieren), ist die Nutzung von „echten“ Daten ein weiterer absolut notwendiger Bestandteil bei der Verbesserung der Werkzeuge und damit einhergehend unseres Verstehens. Umso wichtiger sind daher die Mindeststandards für Metadaten [7], die mit den eigentlichen Daten in öffentlichen Datenbanken hinterlegt werden, um so Daten besser einordnen zu können – ein wichtiger, aber lei-

der vernachlässigter Teil der Forschungslandschaft. Hier besteht die berechtigte Hoffnung, dass der neu etablierte NFDI4Microbiota-Verbund, der von der DFG unterstützt wird, neue Maßstäbe setzen kann. Darüber hinaus reicht es aber in vielen Fällen nicht, sich nur auf bereits generierte Daten zu beziehen. Oftmals wäre es hilfreich, weitere Analysen an schon vorhandenem Probenmaterial durchzuführen. Hierzu sollen in Zukunft Biobanken für Biomaterialien etabliert werden, in Analogie zu den Stammsammlungen [8].

Letztendlich können wir aber Mikrobiome nur dann in ihrer Komplexität und Funktionalität verstehen und modulieren, wenn wir die einzelnen Mitglieder der mikrobiellen Gemeinschaft isolieren, um gezielt deren Physiologie und Phänotyp zu untersuchen. Somit wird die Kombination mit der „klassischen“ Mikrobiologie in den nächsten Jahren wichtig sein, um die Phänomene der Mikrobiomforschung zu verstehen. ■

Literatur

- [1] Whipps J, Lewis K, Cooke R (1988) Mycoparasitism and plant disease control. In: Burge M (Hrsg.) Fungi in biological control systems. Manchester University Press, Manchester, 161–187
- [2] Berg G, Rybakova D, Fischer D et al. (2020) Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. *Microbiome* 8:103

- [3] Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I (2016) Microbes drive evolution of animals and plants: the hologenome concept. *MBio* 7:e01395–15
- [4] Birzele L.T, Depner M, Ege, MJ et al. (2017) Environmental and mucosal microbiota and their role in childhood asthma. *Allergy* 72:109–119
- [5] Berg G, Köberl M, Rybakova D et al. (2017) Plant microbial diversity is suggested as the key to future bio-control and health trends. *FEMS Microbiol Ecol* 93
- [6] Koplan J, Bond T, Merson M et al. (2009) Towards a common definition of global health. *Lancet* 373:1993–1995
- [7] Yilmaz P, Kottmann R, Field D (2011) Minimum information about a marker gene sequence (MIMARKS) and minimum information about any (x) sequence (MIXS) specifications *Nature Biotechnology* 29:415–420
- [8] Ryan M, Schlöter M, Berg G et al. (2020) Requirements for the development of microbiome biobanks – challenges and opportunities. *Trends Microbiol*, online ahead of print, doi: 10.1016/j.tim.2020.06.009

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Schlöter
Abteilung für vergleichende Mikrobiomanalysen
Helmholtz Zentrum München und Technische Universität München
Ingolstädter Landstraße 1
D-85764 Neuherberg
schloter@helmholtz-muenchen.de
www.helmholtz-muenchen.de/com

AUTOREN



Michael Schlöter

1984–1989 Studium der Biologie an der LMU München. 1990–1993 Promotion an der Universität Bayreuth im Fachbereich Genetik und Mikrobiologie. 1994–2007 Postdoc und Arbeitsgruppenleiter am GSF Forschungszentrum in München. Seit 2008 Professor für Mikrobiologie an der TU München. Seit 2011 Leiter der Abteilung für vergleichende Mikrobiomanalysen.



Gabriele Berg

1981–1987 Studium der Biologie an den Universitäten Rostock und Greifswald. 1991–1995 Promotion und 1996–2001 Habilitation an der Universität Rostock im Fachgebiet Mikrobiologie. Heisenbergstipendium der DFG. Ab 2005 Professorin für Umweltbiotechnologie und Institutsleiterin an der TU Graz, Österreich.



Folker Meyer

1991–1996 Studium der Informatik an der Universität Bielefeld. 1997–2002 Promotion an der Universität Bielefeld. 1997–2006 Leiter der Bioinformatik am Zentrum für Biotechnologie der Universität Bielefeld. 2006–2020 (Senior) Computational Biologist am Argonne National Laboratory, USA. 2014–2020 Full Professor of Bioinformatics, University of Chicago, USA. Seit 2020 Professor am Institut für KI in der Medizin des Universitätsklinikums Essen der Universität Duisburg-Essen.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer