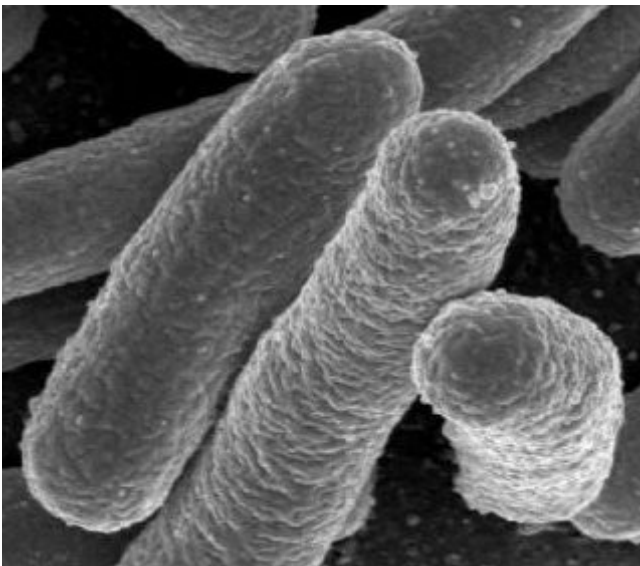


Darmflora und Menschentyp

Welche Bakterien den menschlichen Darm besiedeln, hat nicht nur Einfluss auf unsere Verdauung und unser Wohlbefinden. Durch Metagenom-Sequenzierungen hat ein internationales Konsortium unter Beteiligung von Wissenschaftlern des Europäischen Molekularbiologischen Laboratoriums des Universitätsklinikums Heidelberg Hinweise gefunden, dass sich Menschen in Typen mit unterschiedlicher Zusammensetzung an Bakterien einteilen lassen. Sie unterscheiden sich nicht nur in ihrer Anfälligkeit für Krankheiten, sondern auch in ihrem Verhalten.



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Escherichia coli, dem bekanntesten und bestuntersuchten Darmbakterium des Menschen

© EMBL

Der menschliche Körper wird von schätzungsweise 100 Billionen (10^{14}) Mikrobenzellen bewohnt, das sind etwa zehnmal so viele wie der erwachsene Mensch an eigenen Zellen besitzt. Ganz überwiegend handelt es sich bei diesen Mikroorganismen um Bakterien; die meisten von ihnen besiedeln den menschlichen Darm. Sie helfen uns bei der Verdauung der Nahrung, synthetisieren Vitamine und Aminosäuren, die der Körper benötigt, und sie prägen unser Immunsystem, dass es zwischen Freund und Feind unterscheiden kann.

Mehr Bakterien als Hirn

Im populären Sprachgebrauch bezeichnet man diese Welt von Mikroben in unserem Verdauungstrakt

als Darmflora; dieser falsche Begriff geht auf Zeiten zurück, als Bakterien und andere Mikroorganismen meist von Botanikern untersucht wurden, obwohl Bakterien mit den Pflanzen nichts zu tun haben. Die Mikroben der Darmflora eines Erwachsenen bringen es zusammen auf ein Gewicht von zwei Kilogramm - mehr als unser Gehirn - und insgesamt enthalten sie wahrscheinlich zwei bis drei Millionen unterschiedliche Gene. Das ist etwa das Hundertfache der Zahl der menschlichen Gene.

Ein internationales Wissenschaftlerteam hat sich die Aufgabe gestellt, diese ungeheure Vielfalt genauer zu untersuchen und ihre Bedeutung für den Menschen zu erhellen. In einem von der Europäischen Kommission geförderten, als MetaHIT bezeichneten Projekt (siehe gelber Kasten am Ende des Textes) haben die Forscher das Metagenom der mikrobiellen Biozönose (Lebensgemeinschaft) des menschlichen Darms analysiert. Unter dem Metagenom versteht man die als Gesamtheit untersuchte genomische Information der Mitglieder einer Biozönose; man muss also die Arten, aus denen sie besteht, nicht im Einzelnen kennen.

Die Forscher des MetaHIT-Konsortiums sammelten Stuhlproben von Versuchspersonen und sequenzierten die DNA in diesen Proben. Bei den Personen handelte es sich um gesunde, übergewichtige und adipöse (fettleibige) Individuen sowie um Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmkrankheit („inflammatory bowel disease“, IBD; das umfasst Morbus Crohn und Colitis ulcerosa). In einer 2010 erschienenen Publikation bezifferte Dr. Peer Bork vom Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium in Heidelberg (EMBL), der Leiter des Bioinformatik-Arbeitspaketes im MetaHIT-Konsortium, die sequenzierte DNA-Länge auf insgesamt 577 Milliarden Basenpaare – etwa das Zweihundertfache der Länge des menschlichen Genoms. Aus dieser ungeheuren Menge wurde ein Katalog von 3,3 Millionen mikrobiellen Genen (genauer: „offene Leseraster“, ORFs) im menschlichen Darm erstellt; über 99 Prozent dieser Gene stammen von Bakterien. Vergleiche mit älteren Studien zeigten, dass praktisch alle bekannten Darmbakterien des Menschen erfasst waren; darüber hinaus aber auch viele unbekannte.

Menschen mit unterschiedlichem Darmtypus



Künstlerische Darstellung der drei Enterotypen des Menschen
© EMBL – P. Riedinger

Dass sich die Darm-Mikrobiome von gesunden Individuen und Patienten mit IBD unterschieden, war

nicht überraschend; darauf hatten auch schon ältere Untersuchungen hingewiesen. Auch zwischen den beiden Krankheitstypen von IBD - Morbus Crohn und Colitis ulcerosa - wurden Unterschiede festgestellt. Ganz unerwartet waren aber neue Ergebnisse, die Bork und seine Kollegen vom MetaHIT-Konsortium 2011 in der Zeitschrift „Nature“ publiziert haben. Danach lässt sich die Darmflora der Menschen in drei verschiedene Typen einteilen, je nachdem, welche Bakterienarten vorherrschend sind. Jede Versuchsperson ließ sich einem dieser „Enterotypen“, wie Bork sie bezeichnete, zuordnen, und zwar unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Body Mass Index (BMI, als Maß für Übergewicht oder Fettleibigkeit). „Man könnte auch von drei verschiedenen Ökosystemen sprechen“, erläuterte Bork, anstatt der zunächst erwarteten Zufallsverteilung der Bakterienarten oder einer Zusammensetzung entsprechend den Lebensgewohnheiten und der bevorzugten Diät.



Dr. Peer Bork, Senior Group Leader and Joint Coordinator of the Structural and Computational Biology Unit, EMBL, Heidelberg
© EMBL

Obwohl die Enterotypen nicht mit individuellen Eigenschaften der Probanden einhergingen, zeigten die Daten des MetaHIT-Projektes doch bei jedem Darmtyp bestimmte Gene oder Funktionsmodule, die signifikant mit dem Alter oder BMI korrelierten. Beispielsweise scheinen im Darm älterer Menschen mehr Bakteriengene an der Verdauung von Kohlenhydraten beteiligt zu sein als bei jungen. Vielleicht übernehmen die Bakterien hier eine Aufgabe, die im höheren Alter vom Wirt nicht mehr ausreichend erfüllt wird. Daraus könnten sich, wie Peer Bork darlegte, Konsequenzen sowohl für die Diagnose als auch die Prognose ergeben, denn „die Tatsache, dass es bakterielle Gene gibt, die mit Merkmalen wie dem Alter oder Gewicht in Verbindung stehen, weist darauf hin, dass es auch Marker für andere Merkmale wie Fettleibigkeit oder Darmkrebs geben könnte.“

Soziales Netzwerk für Personen mit Verdauungskrankheiten

Untersucht hatte man zunächst Stuhlproben von 39 Personen aus Europa, Asien und Amerika. Später kamen Proben von weiteren 85 Personen aus Dänemark und 154 aus Amerika hinzu, die das Ergebnis erhärteten: Immer konnte die Person einem bestimmten Enterotyp zugeordnet werden – vergleichbar am ehesten den Blutgruppen des Menschen. Die Forscher vermuten einen Zusammenhang mit dem Immunsystem, das möglicherweise für eine frühe Prägung auf schädliche

bzw. unschädliche Bakterien verantwortlich ist. Ob das so ist und was für genetische Komponenten im Spiel sind, kann derzeit noch nicht beantwortet werden. Forschungsergebnisse an Mäusen, die kürzlich publiziert worden sind (Science 10.1126, 2012; Nature Medicine 18, 538-546, 2012), deuten darauf hin, dass es nur ein Zeitfenster in der frühen Entwicklungsphase der Tiere gibt, in der das Immunsystem der Darmschleimhaut und die Mikroben der Darmflora ein ausbalanciertes Verhältnis der Toleranz miteinander bilden können. Im Erwachsenenalter dagegen bekämpft das Immunsystem der Mäuse alle Keime, die zum ersten Mal den Darm besiedeln wollen. Viele Hinweise sprechen dafür, dass die Situation beim Menschen ähnlich ist.

Um die Zusammenhänge zwischen Darmflora, Menschentyp, Ernährung und Krankheiten aufzuklären, sind viele weitere Analysen notwendig. Bork hat dazu für das Web 2.0 ein Non-Profit-Programm entwickelt, das gleichzeitig als soziales Netzwerk und DNA-Datenbank fungiert (s. Link oben rechts). Darin können Menschen über ihre Magen- und Darmbeschwerden kommunizieren, Diät-Ratschläge erteilen und Erfahrungen austauschen. Sie können Stuhlproben einsenden, aus denen das Bakteriengenom gegen Kostenerstattung sequenziert und der Enterotyp ermittelt wird. Die Teilnehmer erhalten Zugang zu ihren eigenen Daten, aber alle öffentlichen Ergebnisse sind anonym. Trotz des relativ hohen Preises – die Genomsequenzierung der Bakterien kostet etwa 1.000 Euro – haben schon Hunderte von Personen ihre Proben eingeschickt und hoffen, dass ihnen die wissenschaftlichen Erkenntnisse aus den Untersuchungen Linderung ihrer Leiden verschaffen können.

Das MetaHIT-Projekt:

MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) ist ein im 7.

Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union gefördertes großes Forschungsprojekt, an dem 12 europäische Forschungseinrichtungen und ein chinesisches Institut beteiligt sind.

Darunter befinden sich renommierte Forschungsinstitute wie das Europäische Molekularbiologische Laboratorium in Heidelberg (EMBL), das Wellcome Trust Sanger Institute in Cambridge, UK, und das Beijing Genomics Institute Shenzhen, China, aber auch Forschungseinrichtungen der Wirtschaft wie Danone Research in Palaiseau in Frankreich und UCB Pharma in Madrid, Spanien. Koordiniert wird MetaHIT vom Institut National de la Recherche Agronomique, INRA, in Jouy-en-Josas in Frankreich. Das mit einem Volumen von rund 22 Millionen Euro für vier Jahre finanzierte Projekt läuft am 30. Juni 2012 aus. Es ist in verschiedene Arbeitspakete gegliedert, darunter Bioinformatics, das von Dr. Peer Bork am EMBL geleitet wird. Er und sein Team haben die für das Projekt benötigten Datenbanken spezifiziert, konzipiert und entwickelt sowie das Processing und die Analyse der anfallenden Daten durchgeführt.

Fachbeitrag

29.05.2012

EJ (22.05.2012)

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

▶ my.microbes.eu

EMBL

