

## Das alternde Immunsystem verliert die Kontrolle über das Mikrobiom

**Warum verliert das Darmmikrobiom im Alter sein Gleichgewicht? Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena stellen jetzt in einem in „PLoS Biology“ veröffentlichten Beitrag eine neue Erklärung vor. Demnach ist die altersbedingte Destabilisierung des Mikrobioms nicht in erster Linie auf Veränderungen der Mikroorganismen selbst zurückzuführen, sondern auf eine nachlassende Immunüberwachung. Verliert das alternde Immunsystem seine Kontrollfunktion, können einzelne Mikroorganismen die Oberhand gewinnen und das mikrobielle Gleichgewicht stören. Die Arbeit eröffnet neue Perspektiven für das Verständnis gesunden Alterns.**

Jena. Im menschlichen Darm leben Billionen von Mikroorganismen, die gemeinsam das Darmmikrobiom bilden. Sie unterstützen wichtige Funktionen des Körpers, darunter die Verdauung, den Stoffwechsel und die Arbeit des Immunsystems. Während diese mikrobielle Gemeinschaft über viele Jahre hinweg stabil bleibt, gerät sie im Alter häufig aus dem Gleichgewicht: Die Vielfalt nimmt ab, einzelne Mikroorganismen gewinnen die Oberhand und das Risiko für Entzündungen steigt. Warum das Darmmikrobiom im Alter sein Gleichgewicht verliert, gehört zu den zentralen offenen Fragen der Alternsforschung.

In einer jetzt in „PLoS Biology“ veröffentlichten Studie schlagen Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) und des Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“ an der Friedrich-Schiller-Universität Jena einen neuen theoretischen Erklärungsansatz vor. Sie konzentrieren sich dabei auf die Hypothese, dass das Immunsystem die Stabilität des Mikrobioms aktiv überwacht und reguliert - und dass die allmähliche Verschlechterung des Darmmikrobioms im Alter eher auf das Versagen des aktiven Kontrollmechanismus des Wirts - die Immunüberwachung - zurückzuführen ist als auf eine passive Veränderung der mikrobiellen Gemeinschaft selbst.

Der Artikel ist in der Reihe „Unsolved Mystery“ der oben genannten Zeitschrift erschienen, die innovative Konzepte für bislang ungelöste biologische Fragestellungen präsentiert. Die Autoren betonen jedoch, dass ihr Modell - das auf bestehenden Erkenntnissen basiert und konkrete, überprüfbare Vorhersagen liefert - noch keine endgültige Erklärung darstellt.

### **Die Immunüberwachung als Schlüssel zur Stabilität des Mikrobioms**

Die Studie vereint Erkenntnisse aus der Immunologie und der Ökosystemökologie und legt nahe, dass die Immunüberwachung als organisierendes Prinzip für die Stabilität des Mikrobioms während des gesamten Lebens fungiert. Das Konzept der Immunüberwachung ist aus der Krebsbiologie bekannt. Dort beschreibt es die Fähigkeit des Immunsystems, entartete Zellen frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

Die Autoren wenden dieses Prinzip nun auf die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom an. Ihrer Hypothese zufolge richtet sich die Überwachung im Darm nicht gegen bestimmte mikrobielle Arten, sondern gegen übermäßige Dominanz. Mikroorganismen, die besonders schnell wachsen oder beginnen, die Gemeinschaft zu beherrschen, werden durch Immunmechanismen gezielt begrenzt.

Auf diese Weise bleibt die mikrobielle Vielfalt erhalten und das Ökosystem stabil. Mit zunehmendem Alter des Immunsystems nimmt dessen Fähigkeit, dieses Prinzip durchzusetzen, ab, wodurch das Mikrobiom als vorhersehbare Folge destabilisiert wird.

„Wir gehen davon aus, dass das Immunsystem nicht primär zwischen ‚guten‘ und ‚schlechten‘ Mikroben unterscheidet, sondern vielmehr kontinuierlich überwacht, welche Organismen die Gemeinschaft zu dominieren beginnen“, erläutert Prof. Dr. Dario Riccardo Valenzano, Leiter der Forschungsgruppe Evolutionsbiologie/Mikrobiom-Wirt-Interaktionen am FLI. „Dadurch entsteht ein dynamisches Gleichgewicht, das die langfristige Stabilität des Mikrobioms gewährleistet.“

Zur Veranschaulichung dieses Prinzips entwickelten die Forschenden ein einfaches Computermodell. In diesem Modell konkurrieren mikrobielle Arten um begrenzten Platz. Wird eine Regel eingeführt, die unverhältnismäßig schnell wachsende Konkurrenten gezielt einschränkt, bleibt die Gemeinschaft über lange Zeiträume hinweg vielfältig und stabil. Wird diese Kontrolle aufgehoben, dominieren einzelne Arten und die Vielfalt bricht zusammen.

„Das Altern betrifft nicht nur den Wirt selbst, sondern verändert auch die Art und Weise, wie das Immunsystem mit den ansässigen Mikroben interagiert. Unsere Arbeit legt nahe, dass der allmähliche Verlust der immunologischen Kontrolle ein wesentlicher Treiber für die Instabilität des Mikrobioms im Alter sein könnte“, fügt Dr. Siqi Liu, Erstautor der Studie, hinzu.

### **Eine neue Erklärung für Dysbiose im Alter**

Das Modell liefert eine konkrete Hypothese zum biologischen Altern. Mit zunehmendem Alter verändert sich das Immunsystem tiefgreifend – allerdings nicht in Form eines gleichmäßigen Funktionsverlustes. Während bestimmte Entzündungsreaktionen erhalten bleiben oder sogar zunehmen, lassen andere, fein gesteuerte Funktionen nach. Die Forschenden vermuten, dass insbesondere jene Mechanismen geschwächt sind, die für die Erkennung und Bekämpfung schnell wachsender und dominanter Mikroorganismen zuständig sind.

Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht: Der Teil des Immunsystems, der auf die Gesamtheit der Mikroorganismen reagiert, bleibt aktiv oder wird sogar überaktiv. Dies trägt zu der für das Alter typischen chronischen, schwachgradigen Entzündung bei, die als „Inflammaging“ bezeichnet wird. Gleichzeitig verliert das Immunsystem zunehmend seine Fähigkeit, einzelne dominante Mikroben gezielt in Schach zu halten. Die Folge ist eine anhaltende Entzündung in Verbindung mit einer nachlassenden Kontrolle über das mikrobielle Ökosystem im Darm.

„In unserem Modell hält das Immunsystem das Mikrobiom im Gleichgewicht, indem es besonders dominante Mikroorganismen kontinuierlich einschränkt“, erklärt Prof. Dr. Dario Riccardo Valenzano. „Mit dem Alter verliert diese Kontrollfunktion an Präzision. Dadurch können sich hartnäckigere Bakterien weiter ausbreiten und die Vielfalt der Gemeinschaft verringern. Eine altersbedingte Dysbiose würde dann nicht bedeuten, dass sich die Mikroben gegen ihren Wirt wenden – vielmehr verliert der Wirt zunehmend die Kontrolle über sein mikrobielles Ökosystem. Das ist eine Hypothese, die nun durch die Forschung überprüft werden muss.“

### **Implikationen für therapeutische Maßnahmen**

Die Hypothese könnte auch Auswirkungen auf mikrobiombasierte Therapien für ältere Erwachsene haben. Nach Ansicht der Forschenden reicht es möglicherweise nicht aus, lediglich die Zusammensetzung der Darmflora zu verändern. Vielmehr könnte es entscheidend sein, gleichzeitig jene Funktionen des Immunsystems zu stärken, die das Gleichgewicht des Mikrobioms aufrechterhalten. Ist die Immunüberwachung bereits stark beeinträchtigt, führt die

Wiederherstellung der mikrobiellen Vielfalt allein möglicherweise nicht zu einer dauerhaft stabilen Darmflora. Beobachtungen bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten deuten darauf hin, dass die enge Wechselwirkung zwischen Mikrobiom und Immunsystem bei solchen Behandlungsansätzen berücksichtigt werden sollte.

„Die Studie weist auf ein potenziell wichtiges Prinzip für zukünftige Mikrobiom-Therapien hin: Ein stabiles und widerstandsfähiges Darmökosystem erfordert wahrscheinlich eine Zusammenarbeit zwischen mikrobiellen Gemeinschaften und dem alternden Immunsystem. Das Verständnis dieser Wechselwirkung könnte dazu beitragen, Interventionen zur Förderung eines gesunden Alterns zu verbessern“, erklärt Dr. Flávio Silva Costa, Mitautor der Studie.

### **Fahrplan für die zukünftige Forschung**

Um die Hypothese zu überprüfen, schlagen die Forschenden als nächsten Schritt experimentelle Studien an kurzlebigen Modellorganismen mit definierten Mikrobiomen vor. Ein besonders geeignetes Modellsystem könnte der afrikanische Türkise Prachtgrundkärppling (*Nothobranchius furzeri*) sein, der am FLI intensiv für die Altersforschung genutzt wird. Mit seiner kurzen Lebensspanne bietet er ideale Voraussetzungen, um zu untersuchen, welche Mechanismen der Immunüberwachung entscheidend für die Stabilität des Mikrobioms sind. Darüber hinaus sind Längsschnittstudien am Menschen erforderlich, um Veränderungen im Immunsystem und im Mikrobiom im Zeitverlauf gemeinsam zu verfolgen. Nur so lässt sich klären, ob der Verlust der Immunüberwachung tatsächlich den altersbedingten Veränderungen im Mikrobiom vorausgeht.

Sollte sich die Hypothese bestätigen, könnte dies das Verständnis von altersbedingten Veränderungen im Mikrobiom grundlegend verändern. Die Stabilität des Mikrobioms wäre dann nicht allein eine Eigenschaft der Mikroben selbst, sondern vielmehr das Ergebnis einer lebenslangen Wechselwirkung zwischen Wirt und Mikrobiom – einer Interaktion, die mit zunehmendem Alter mehr und mehr außer Kontrolle gerät. Damit eröffnet diese Arbeit neue Perspektiven für Strategien, die ein gesundes Altern fördern und altersbedingten Krankheiten entgegenwirken könnten.

### **Publikation**

Immune surveillance and microbial escape in the aging host: Why does the microbiome lose its balance? Liu S, Costa FS, Valenzano DR. PLoS Biol. 2026 May 20;24(5):e3003815. doi: 10.1371/journal.pbio.3003815.

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003815>

### **Hintergrundinformation**

Das Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI) in Jena ist eine von Bund und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: <https://www.leibniz-fli.de/de/>

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie

betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).