

Nährstoffe aus der Umwelt können das Mikrobiom stören und zur Krankheitsentstehung führen

Studie des Kieler SFB 1182 zeigt, dass die Nährstoffzusammensetzung in der Umgebung einen direkten Einfluss auf die mikrobielle Besiedlung und Krankheitsentstehung des Süßwasserpolyphen *Hydra* haben kann.

Seit der Mitte des 20. Jahrhunderts ist ein starker Anstieg sogenannter Umwelterkrankungen zu verzeichnen, die mit den geänderten Lebens- und Ernährungsgewohnheiten in den industrialisierten Gesellschaften zusammenhängen. Forschende gehen davon aus, dass diese zivilisationsbedingten Krankheitsbilder, zum Beispiel chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, auf Störungen des menschlichen Mikrobioms beruhen. Wie die Veränderungen der mikrobiellen Besiedlung des Körpers im Detail mit den Mechanismen der Krankheitsentstehung zusammenhängen, wird in der Wissenschaft aktuell diskutiert. Ein Team des Sonderforschungsbereichs (SFB) 1182 „Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen“ an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) vertritt die Theorie, dass in Abhängigkeit vom Nährstoffangebot der Umwelt bestimmte Bakterienarten innerhalb des Mikrobioms von einer neutralen zu einer schädlichen Wirkung auf das Wirtslebewesen wechseln können – und damit die Umweltbedingungen einen entscheidenden Impuls auf die Zusammensetzung des Mikrobioms und seine Beteiligung an der Krankheitsentstehung darstellen könnten.

Experimentell konnten die Forschenden am Beispiel des Süßwasserpolyphen *Hydra* zunächst zeigen, dass Unterschiede im natürlichen Nährstoffangebot des Umgebungswassers zu deutlich voneinander abweichenden Mikrobiomzusammensetzungen bei den Tieren führen. Anhand von Experimenten mit der Kombination von verschiedenen besiedelnden Bakterienarten und der Zugabe wechselnder Nährstoffe wiesen sie zudem nach, dass die Anwesenheit bestimmter Bakterien erst dann zur Krankheitsentwicklung führt, wenn ein spezifischer Nährstoff zugegeben wird. Damit gelang der Beleg, dass Nährstoffangebot und -zusammensetzung in der Umwelt eines Lebewesens sein Mikrobiom so beeinflussen können, dass eine Dysbiose und in der Folge Krankheiten entstehen. In einer aktuellen Publikation in der von der American Society for Microbiology verbreiteten Fachzeitschrift *mBio* liefern die Kieler Forschenden damit eine erweiterte ökologische Erklärung für die Entstehung von Umweltkrankheiten, die sie zuvor als Hypothese ebenfalls in *mBio* veröffentlicht hatten (Lachnit et al. 2019).

Analyse der Mikrobienzusammensetzung unter natürlichen Umweltbedingungen

Das Mikrobiom der *Hydra* ist im Labor durch zahlreiche Studien gut untersucht, die eine Beteiligung der Mikrobenbesiedlung an zahlreichen zentralen Lebensprozessen des Tieres gezeigt haben. „Eine gängige Erklärung für das Zustandekommen dieses funktional unverzichtbaren Mikrobioms ist, dass ein Wirtslebewesen und bestimmte Mikroben sich in einer gemeinsamen evolutionären Entwicklung so aneinander angepasst haben, dass über die Zeit eine relativ stabile, vom Wirt gesteuerte Mikrobenbesiedlung entstanden ist, die dem Wirt die benötigten Funktionen zur Verfügung stellt“, so Dr. Tim Lachnit, wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe Zell- und Entwicklungsbiologie am Zoologischen Institut.

Dabei wurde allerdings bislang kaum in Betracht gezogen, wie sich die natürlichen

Umweltbedingungen auf das Mikrobiom der Polypen auswirken können. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben daher zunächst untersucht, ob sich die Mikrobenbesiedlung der Hydren änderte, wenn sie die Tiere natürlichem Seewasser mit unterschiedlichen Nährstoffgehalten aussetzten. „Wir haben Tiere aus dem Labor mit der dort typischen Mikrobenbesiedlung in sechs schleswig-holsteinische Seen mit unterschiedlichem Nährstoffangebot eingebracht. Nach sieben Tagen unter den verschiedenen natürlichen Umweltbedingungen haben wir dann die Zusammensetzung ihrer Bakteriengemeinschaften analysiert“, so SFB 1182-Mitglied Lachnit weiter.

Nachdem die Forschenden die Versuche mit unterschiedlichen Nährstoffkonzentrationen auch unter Laborbedingungen überprüft hatten, zeigte sich, dass sich die mikrobielle Besiedlung der Polypen stark in ihrer Zusammensetzung änderte: Im Vergleich mit dem Labor-Mikrobiom kamen verschiedene, bisher nicht vertretene Bakterienarten hinzu und auch die Häufigkeitsverteilung der Arten verschob sich deutlich. „Wenn ein stabiles, vom Wirt kontrolliertes Mikrobiom existiert, sollte es eine solche globale Veränderung nicht geben. Unsere Beobachtungen sprechen daher eher für geänderte Nährstoffbedingungen im Umgebungswasser als entscheidender Einflussfaktor“, betonen die Kieler Biologen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Umwelt durch mikrobiellen Transport die mikrobielle Gemeinschaft des Wirtes beeinflusst. „Die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen Gemeinschaften, in diesem Fall zwischen dem Mikrobiom des Wirtes und der mikrobiellen Gemeinschaft im Wasser, ist noch zu wenig erforscht, aber von großer Bedeutung, um die Ergebnisse von Manipulationen des Mikrobioms wie etwa die fäkale Mikrobiota-Transplantation besser vorhersagen zu können“, sagt Dr. Peter Deines, Vertretungsprofessor in der Arbeitsgruppe Evolutionsökologie und Genetik am Zoologischen Institut.

Wie wirkt sich ein geändertes Nährstoffangebot auf das Mikrobiom aus?

Um ihre Effekte auf das Mikrobiom zu untersuchen, haben die Forschenden das Umgebungswasser der Hydren im Labor künstlich mit Nährstoffen stark angereichert und anschließend die Artenzusammensetzung erneut analysiert. „Wenn wir die Bakterien durch den Zusatz eines sogenannten komplexen Nährstoffgemischs gewissermaßen überfüttert haben, veränderte sich die mikrobielle Gemeinschaft deutlich in ihrer Zusammensetzung. Zudem zeigten sich klare Krankheitsanzeichen in der äußeren Gestalt der Polypen, was zum Beispiel am Schrumpfen ihrer Tentakel zu erkennen ist. Damit konnten wir unsere Theorie einer krankmachenden Überfütterung des Mikrobioms experimentell bestätigen“, sagt Lachnit.

Auch unter natürlichen Bedingungen, wie man sie in einem nährstoffreichen See findet, ließen sich die Ergebnisse in der Tendenz reproduzieren: Bei einer im Vergleich zum Laborexperiment geringeren, aber im Seewasser immer noch erhöhten Nährstoffkonzentration waren zwar die Krankheitsanzeichen der Polypen weniger deutlich ausgeprägt, aber zusätzlich zeigte sich das Populationswachstum der Hydren hier stark reduziert. „Allgemein können wir also feststellen, dass ein hohes Nährstoffangebot für die besiedelnden Bakterien dem Wirtslebewesen sowohl individuell als auch auf Populationsebene Schaden zufügt“, resümiert Deines.

Um die im künstlichen, sogenannten komplexen Nährstoffmilieu beobachteten schädlichen Effekte auf eine bestimmte Ursache einengen zu können, haben die Forschenden im nächsten Schritt getestet, wie sich ausgewählte Nährstoffe einzeln auf die Mikrobenbesiedlung auswirkten. „Dazu haben wir die Polypen jeweils für 48 Stunden zahlreichen verschiedenen Substanzen ausgesetzt. Es zeigten sich teilweise extreme Varianzen in der Artenzusammensetzung ihres Mikrobioms, bei denen beispielsweise *Pseudomonas*-Bakterien eine Abundanz von 80 bis 90 Prozent erreichten“, so Deines. Speziell von dieser Gattung war aus vorherigen Experimenten bekannt, dass ihr gehäuftes Auftreten häufig mit der Krankheitsentstehung zusammenhängt und zudem mit einem gehemmten Populationswachstum der Hydren korreliert ist. „Wir hatten also bereits Hinweise darauf, dass *Pseudomonas* negative Effekte für *Hydra* haben kann. Sie traten jedoch nicht immer auf,

sondern entfalteten nur durch die Anwesenheit des Nährstoffs ihre schädliche Wirkung“, erklärt Lachnit.

Veränderte Umweltbedingungen können harmlose zu schädlichen Bakterien machen

Um diesen Zusammenhang aufzuklären, haben die Forschenden den Nährstoff L-Arginin, eine einfache Aminosäure, genauer betrachtet. Dieser Stoff ist pH-neutral und selbst nicht giftig für *Hydra*, so dass die krankmachende Wirkung nicht von ihm direkt ausgehen kann. „In einem weiteren Versuch haben wir Hydren zunächst keimfrei gemacht und dann von neuem ausschließlich mit *Pseudomonas*-Bakterien besiedelt. Während die L-Arginin-Zugabe bei keimfreien Hydren keinen Effekt hatte, starben die mit *Pseudomonas* besiedelten Tiere in Anwesenheit des Nährstoffs zu 100 Prozent ab“, so Lachnit.

Um diesen Mechanismus auf molekularer Ebene zu verstehen, führte das Forschungsteam eine Transkriptionsanalyse sowohl der Polypen als auch der Bakterien durch. „In Anwesenheit von L-Arginin sind bei *Hydra* zahlreiche Gene der Immunantwort hochreguliert, die Polypen versuchen sich also gegen die Effekte des Nährstoffs zum Beispiel durch Zellabbau zu verteidigen. Letztlich gelingt dies aber nicht und die Polypen schrumpfen und sterben ab“, stellt Lachnit fest. Bei den *Pseudomonas*-Bakterien zeigte sich, dass solche Gene aktiviert sind, die einen Nährstoffmangel beziehungsweise die Suche nach bestimmten Stoffen anzeigen. „Das L-Arginin liefert den Bakterien zwar Stoffe wie Phosphat und Kohlenstoff. Ihnen fehlt aber zusätzlich Eisen, das sie dann versuchen, aus dem Wirtsorganismus zu beziehen. Dieser bakterielle Prozess schädigt die Zellen des Polypen, so dass die durch die L-Arginin-Zugabe ausgelöste Suche nach dem fehlenden Element dann zu Krankheitsentstehung und Tod des Wirtslebewesens führt“, führt Lachnit aus. Diese Beobachtungen bestätigen also, dass Änderungen der Umweltbedingungen, hier durch eine einzelne Aminosäure, ein zunächst neutral assoziiertes Bakterium potenziell schädlich und damit zu einer Gefahr für ihre Wirte machen und so die Grenze zwischen pathogenen und nicht-pathogenen Mikroben verwischen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neue Studie eine klare Verbindung zwischen dem Mikrobiom des Wirts und den Umweltbedingungen aufzeigt: „Damit stellen unsere Ergebnisse die Vorstellung in Frage, dass die wirtsassoziierte Mikrobenbesiedlung vor allem vom Wirt kontrolliert wird und Ursachen für die Krankheitsentstehung vorrangig dort zu suchen sind. Stattdessen konnten wir zeigen, dass das Mikrobiom bei *Hydra* auch durch ein dynamisches Zusammenspiel zwischen den in der Umgebung vorhandenen Mikroben und den Nährstoffbedingungen des umgebenden Wassers geprägt ist“, betont Lachnit. Künftig wollen die Forschenden untersuchen, ob sich diese Erkenntnisse auch auf andere Wirtslebewesen einschließlich des Menschen übertragen lassen. „Sollten die Zusammenhänge von Nährstoffverfügbarkeit und Krankheitsentstehung auch hier zutreffen, ließe das möglicherweise interessante Rückschlüsse auf die menschliche Ernährung zu. Damit böten sich in Zukunft gänzlich neue Perspektiven für ein verbessertes Verständnis und mögliche Therapieansätze bei mikrobiomassoziierten Umwelterkrankungen“, folgert Deines.