

Anmerkungen von Jeffrey I. Gordon

Vielen Dank, Prof. Kaufman, für Ihre Einführung und die freundlichen Worte, und vielen Dank auch an Dr. Erlen, Prof. Hacker und die Stiftungsmitglieder für diese wunderbare Auszeichnung, die ich im Namen der großartigen Gruppe von Studenten, Postdocs und Kollegen annehme, mit denen ich arbeiten darf und von denen ich im Laufe der Jahre so viel gelernt habe.

Als ich jung war, war ich von dem Buch „*Mikrobenjäger*“ von Paul de Kruif fasziniert. In Kapitel 4 hörte ich erstmals von Robert Koch und seiner inspirierenden Entdeckungsreise. In diesem Buch wurde unsere Beziehung zu den Mikroben im Allgemeinen eher als kriegsähnlich denn als für beide Seiten vorteilhaft dargestellt, und die Funktionen der Mikroben wurden voneinander losgelöst betrachtet und nicht im Kontext eines gemeinsamen Gefüges. Später sollte ich erfahren, dass „für beide Seiten vorteilhaft“ die Beziehung zwischen Mensch und Mikrobe weitaus zutreffender beschreibt und dass wir eine erhabene Mischung aus mikrobiellen und menschlichen Zellen sowie genetischen Teilen sind.

Als ich jung war und meinen 10. Geburtstag feierte, schoss die Sowjetunion Sputnik 1 ins All. Viele Erwachsene in meinem Land hatten Angst. Wir Kinder aber schauten voller Ehrfurcht zum Himmel. 1961 forderte John F. Kennedy, dass wir noch vor dem Ende des Jahrzehnts zum Mond fliegen sollten. Er rief uns dazu auf, über die Gegenwart hinauszugehen und Dinge zu tun *„nicht weil es leicht wäre, sondern gerade weil es schwer ist, weil diese Aufgabe uns helfen wird, unsere besten Energien und Fähigkeiten einzusetzen und zu erproben, weil wir bereit sind, diese Herausforderung anzunehmen und sie nicht widerwillig aufschieben werden“*. Wie so viele andere in meiner Generation wurde auch ich hier auf eine Art und Weise inspiriert, die ein Leben lang anhalten sollte.

Als ich jung war, wollte ich Astronaut werden und träumte davon, auf dem Mars nach neuem Leben zu suchen – das sollte mein Abenteuer sein. Als ich schließlich älter war, brauchte ich gar nicht mehr weit zu reisen, um neuen Lebensformen zu begegnen. Einige wenige Meter ins Innere waren ausreichend, um auf eine faszinierende Welt mit Aberbillionen von Mikroben zu stoßen, eine Terra incognita.

Als ich jünger war, klopfte ein MD-/PhD-Student an die Tür meines neuen Labors und bat darum, eintreten zu dürfen – mein erster Doktorand. Ich bin den bemerkenswerten 120 PhD- und MD-/PhD-Studenten sowie Postdocs sehr dankbar, die etliche Jahre ihres Lebens mit mir im Labor verbracht haben. Sie hatten großartige Träume. Sie hatten bemerkenswerten Mut. Sie waren bereit, sich in das Unbekannte hinauszuwagen, zu lernen, zu entdecken und herauszufinden, wie die Dinge wirklich sind. Ein afrikanisches Sprichwort sagt: Wenn du schnell sein willst, geh allein. Wenn du weit kommen willst, geh zusammen mit anderen. Das war ihr Motto.

Als ich ein junger Hochschullehrer an der Washington University in St. Louis war, traf ich auf Mentoren, die die Welt mit den Augen ihres Gegenübers sehen konnten; die es verstanden, Menschen in genau das Umfeld zu schicken, das für ihre Bedürfnisse und

Stärken am besten sein würde; und die in der Lage waren, Menschen zu ermutigen, indem sie sie spüren ließen, dass sie um ihrer selbst willen geschätzt wurden und nicht nur ihrer Leistungen wegen. Ich bin so dankbar für die Freundlichkeit und Aufmerksamkeit meiner Mentoren; ich habe ihre Lektionen nie vergessen.

Meine Frau und ich und unsere beiden erwachsenen Kinder leben in St. Louis, einem Ort, an dem Offenheit, Freundlichkeit und Unverstelltheit die Grundlage für Vertrauen schaffen – ein Gefühl, das man nicht kaufen kann. Ich bin dankbar dafür, dass ich Kollegen kennenlernen durfte, die ihre Ideen und Ressourcen bereitwillig mit anderen teilen, die Eigensucht meiden und die die Barrieren niederreißen, die Kooperation und Zusammenarbeit verhindern. Ich habe erlebt, wie aus diesem Vertrauen und diesem Geist des Teilens heraus Neues entsteht und Menschen mit unterschiedlichem fachlichem Hintergrund zueinander finden und gemeinsam komplexe und drängende Fragen lösen. Ich habe erlebt, wie dieses Vertrauen es uns ermöglicht, ohne Angst „Ich verstehe nicht“ zu sagen, wie es uns ermutigt, andere um Hilfe zu bitten und wir somit voneinander lernen können, miteinander lernen können und die unsichere Reise im Reich der Wissenschaft gemeinsam bestehen können.

Ich bin dankbar, dass ich in dieser Zeit lebe. In unserem Bemühen, uns um einander und um unseren Planeten zu kümmern, sehen wir uns unzähligen Herausforderungen gegenüber. Gleichzeitig verfügen wir dank der Wissenschaft über Möglichkeiten, von denen sich kaum einer von uns hätte vorstellen können, dass sie uns heute zur Verfügung stehen würden. Ich habe das Glück, unter Studenten zu sein, die das 21. Jahrhundert als eine Zeit enormer Herausforderungen begreifen und voller Hoffnung und Demut, Leidenschaft und Kreativität daran arbeiten, die drängenden Probleme dieser Erde zu lösen, die wir nicht weiter vor uns herschieben dürfen. Vor 25 Jahren begannen sie mit der Suche nach neuen Möglichkeiten, die ernährungsbedingte Gesundheit von Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen in den verschiedenen Teilen der Erde zu verbessern und untersuchten zu diesem Zweck die Wechselwirkung zwischen den Mikroben in unserem Darm und unserer Ernährungsweise. Damals beschrieb das Labor mithilfe von transgenen und genetischen mosaiken Mausmodellen, wie die Steuerung der entwicklungsstufenspezifischen, zelllinienspezifischen und räumlichen Muster der Genexpression in dem sich ständig erneuernden Darmepithel erfolgte. Durch diese Arbeit gelangten wir zu der Erkenntnis, dass die Differenzierung der Darmepithelzellen in entscheidendem Maße durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Hermiston u.a., 1996). Zwanzig Jahre zuvor hatten wir noch darüber diskutiert, wo diese Faktoren zu suchen seien. Für uns als Entwicklungsbiologen wären dabei die Mesenchymzellen unterhalb des Darmepithels eine logische Verortung gewesen. Stattdessen aber wandten wir uns dem Darmmikrobiom zu und fragten uns, ob die Unterschiede bei der Genexpression des Epithels entlang des Darms ein beiderseitig vorteilhaftes Wechselspiel zwischen Mikroben und Wirt widerspiegeln könnten. So nahm Lynn Bry, eine MD-/PhD-Studentin, zunächst eine Vereinfachung dieses ungeheuer komplexen und dynamischen Ökosystems vor und besiedelte ausgewachsene keimfreie Mäuse mit genetisch veränderbaren und wichtigen Mikroben des menschlichen Darms, den *Bacteroides thetaiotaomicron*. Ihre mit Unterstützung von Tore Midtvedt vom Karolinka Institutet durchgeführten Experimente zeigten, dass der Wildtypstamm eine regionspezifische

Produktion von fucosyliertem Glykan in dem Epithel induzieren konnte, die normalerweise bei konventionell gehaltenen Mäusen während der postnatalen Entwicklung beginnt. Untersuchungen eines isogenen Mutationsstamms zeigten, dass diese Induzierung von der Fähigkeit des Organismus zur Verwertung von L-Fucose als Kohlenstoffquelle abhängig war (Bry u.a., 1996). Die Vorstellung, dass eine Darmmikrobe ihren Wirt zur Herstellung einer Nahrungsquelle bringen könnte, die diese wiederum adaptiv nutzen könnte, veranlasste uns, den molekularen Hintergrund der Wechselwirkungen zwischen den Mitgliedern des Mikrobioms und den verfügbaren Nahrungsressourcen weiter zu erforschen.

So griff Lora Hooper, ein Postdoc im Labor, die Ergebnisse von Lynn auf und nahm eine genetische Folgeanalyse des *B. theta* *aomicron* vor und untersuchte, wie dessen Fucose-Verwertung die Signalgebung an den Wirt steuert (Hooper u.a., 1999). Weiterhin führte sie – mithilfe einer Laser-Capture-Mikrodissektion des Epithels von gnotobiotischen Mäusen und neu eingeführten Maus-Genchips – eine umfassendere funktionelle Genomanalyse der Reaktionen des Wirts auf die Besiedlung durch (Hooper u.a., 2001). Diese Zusammenführung von Gnotobiologie und funktioneller Genomik zeigte eine ganze Reihe von unerwarteten Reaktionen auf. Gleichzeitig wurde dadurch deutlich, dass wir den Dialog zwischen Wirt und Mikrobe verfolgen mussten, und zwar durch ein besseres Verständnis des mikrobiellen Genoms. Da es aber nicht um einen Krankheitserreger ging und die damals am Humangenomprojekt beteiligten großen Sequenzierungszentren keine Mittel dafür zur Verfügung stellen wollten, beschlossen die Studenten im Labor unter der Leitung von Jian Xu, die Sache selbst in die Hand zu nehmen. Wir erhielten eine Zuwendung von Astra, da das Unternehmen sich für die Barrierefunktion des Darms interessierte, und konnten damit das Sequenziergerät ABI 3700 anschaffen und so das Genom sequenzieren, zusammensetzen und annotieren (Xu u.a., 2003). Das war ein entscheidender Wendepunkt für uns, da nun die für die vergleichende Genomik erforderlichen Versuchs- und Rechenwerkzeuge im Labor installiert waren. Weitere Sequenzierungsprojekte folgten, darunter unser Antrag an die National Institutes of Health (NIH), ein Projekt zur Sequenzierung von 100 menschlichen Darmgenomen als Grundlage für ein Projekt zum Mikrobiom des menschlichen Darms ins Leben zu rufen (<http://www.genome.gov/pages/research/sequencing/seqproposals/hgmiseq.pdf>).

Fredrik Backhed, der sich über die Beziehung zwischen Darmmikrobiom, Ernährung und unserem Energiehaushalt Gedanken machte, begann seine Arbeit als Postdoc mit einer Untersuchung von Wildtypmäusen und Mäusen mit einer gentechnisch herbeigeführten Fehlfunktion eines zirkulierenden Hemmstoffs von Lipoproteinlipase (Fiaf/Angpt4). Er verglich keimfreie, konventionell gezüchtete und ehemals keimfreie Mäuse, die im Erwachsenenalter mit den Darmmikroben von konventionell gezüchteten Tieren besiedelt wurden, und fand heraus, dass die Darmmikroben die Fettleibigkeit steuern, dass die vom Darmepithel ausgehende Produktion von Fiaf/Angpt4 normalerweise von den Mikroben unterbunden wird und dass dieses Protein bei der Steuerung von Fettleibigkeit durch Mikroben eine Rolle spielt (Backhed u.a., 2004). Ruth Ley, ebenfalls ein Postdoc, betreute ein großes Sequenzierungsprojekt zu der bakteriellen 16S rRNA und zeigte, dass Mäuse mit genbedingter Fettleibigkeit (*ob/ob*) eine deutlich andere Struktur ihres Darmmikrobioms aufwiesen als normalgewichtige Wildstammmäuse oder heterozygote

(*ob/+*) Wurfgeschwister. Dazu gehörte ein erkennbar geringerer proportionaler Anteil von Mitgliedern des Stamms der Bacteroidetes und ein erhöhter Anteil an Firmicutes (Ley u.a., 2005). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse führte sie Langzeitstudien an fettleibigen Menschen durch, die für ein Jahr auf eine kalorienarme Ernährung umgestellt wurden, und entdeckte, dass eine Gewichtsabnahme mit einer Veränderung im Ökosystem des Darmmikrobioms einhergeht, darunter ein erhöhter Anteil von Bacteroidetes (Ley u.a., 2006).

Die Grundsätze von Koch im Hinterkopf, transplantierte Peter Turnbaugh, ein PhD-Student, das Darmmikrobiom von *ob/ob*-Mäusen in keimfreie Wildstammmäuse. Dabei fand er heraus, dass die Mikroben der *ob/ob*-Mäuse im Vergleich zu dem Mikrobiom der Wildstamm- und *ob/+*-Mäuse einen Phänotyp mit erhöhter Fettleibigkeit an die Empfängertiere übertrugen (Turnbaugh u.a., 2006). Dank einer Partnerschaft mit unserem Kollegen Andrew Heath von der Washington University, der seit vielen Jahren eine große Kohorte von Zwillingen verfolgte, konnte Peter das Mikrobiom von Zwillingspaaren, bei denen beide Zwillinge jeweils fettleibig bzw. normalgewichtig waren, und das ihrer Mütter beschreiben (Turnbaugh u.a., 2009a). Seine Metagenomanalysen zeigten, dass die *interpersonelle* Variation bei der bakteriellen Zusammensetzung des Mikrobioms unter Familienmitgliedern deutlich geringer ausfiel, aber dass der Ähnlichkeitsgrad bei eineiigen Zwillingspaaren gegenüber zweieiigen Paaren nicht wesentlich höher war. Diese und nachfolgende Erkenntnisse (Faith u.a., 2013) machten deutlich, wie wichtig Umwelteinflüsse in frühen Jahren für die Struktur des Darmmikrobioms sind. Peter machte die faszinierende Entdeckung, dass die Bakterienvielfalt im Darmmikrobiom von fettleibigen Zwillingen deutlich geringer war als bei normalgewichtigen Zwillingen (Turnbaugh u.a., 2009a). Damit warf er die Möglichkeit von offenen (unbesetzten) Nischen in ihrem Darmmikrobiom auf, die durch Taxa gefüllt werden könnten, welche ein normales Gewicht begünstigen und/oder die mit Fettleibigkeit einhergehenden Herz- und Stoffwechselstörungen mindern könnten.

Danach identifizierte Peter Methoden zur Transplantation und sicheren Replikation von zuvor eingefrorenen Stuhlkeimen eines menschlichen Spenders bei gnotobiotischen Empfängermäusen (Turnbaugh u.a., 2000b). Andy Goodman wiederum, ein mit weiteren Kollegen im Labor arbeitender Postdoc, entwickelte Techniken zum Züchten bakterieller Taxa aus zuvor eingefrorenen menschlichen Stuhlkeimproben und zeigte, wie diese „persönlichen“ mikrobiellen Kultursammlungen auf gnotobiotische Mäuse übertragen werden könnten sowie die Auswirkungen von bestimmten Änderungen bei der Ernährung (Goodman u.a., 2009, 2011). Mit diesen Methoden als Hilfsmittel fand PhD-Studentin Vanessa Ridaura heraus, dass intakte unkultivierte Stuhlkeimproben von Zwillingen, von denen einer normalgewichtig und einer fettleibig war, die unterschiedlichen Phänotypen der Spender in puncto Fettleibigkeit sowie die mit Fettleibigkeit einhergehenden Stoffwechselstörungen auf die gnotobiotischen Empfängermäuse übertragen konnten. Aus den Mikroben der Spender erzeugte Kultursammlungen vermochten das Gleiche. Eine Unterbringung dieser gnotobiotischen Mäuse in einem gemeinsamen Käfig, kurz nachdem sie die menschlichen Mikroben übertragen bekommen hatten, führte dazu, dass die Bakterienarten der Käfigmäuse, die die Mikroben des normalgewichtigen Zwilling erhalten hatten, den Darm derjenigen Käfigmäuse besiedelten, die die Mikroben des

fettleibigen Zwillingen erhalten hatten (und nicht umgekehrt): Die Besiedlung ging dabei mit einer Verhinderung einer erhöhten Körpermasse/des Phänotyps Fettleibigkeit und von mit menschlicher Fettleibigkeit einhergehenden Stoffwechselstörungen einher. Die wichtigsten Besiedler gehörten zu den Bacteroidetes. Die Besiedlung und Verhinderung der übertragenen Phänotypen Fettleibigkeit/Stoffwechselstörungen hingen dabei von der Ernährung ab und wurden beobachtet, wenn die Mäuse typische menschliche Nahrung zu sich nahmen, die nur wenige gesättigte Fettsäuren und viel Obst und Gemüse umfasste; bei einer Ernährung mit vielen gesättigten Fettsäuren und wenig Obst und Gemüse hingegen gab es diese Beobachtung nicht (Ridaura u.a., 2013).

Auch wenn die menschliche Fettleibigkeit auf viele verschiedene Faktoren zurückzuführen ist (Kalorienaufnahme, Energieverbrauch, genetische Veranlagung des Wirts), deuten die aufgeführten Studien darauf hin, dass das Mikrobiom bei einigen Menschen eine geringere Vielfalt aufweist, was die Fettleibigkeit und die dazugehörigen Stoffwechselstörungen weiter stützt, und dass, wenn die leeren Nischen im Mikrobiom dieser Menschen mit Taxa gefüllt werden, die in normalgewichtigen Personen vorhanden sind, diese Mikroben bei entsprechender Ernährung in der Lage sind, sich durchzusetzen und ihre gesundheitsfördernde Wirkung zu entfalten. Vanessas Ansatz nun enthält das Versprechen einer einfacheren Identifizierung von probiotischen und synbiotischen Lösungen der nächsten Generation. Aus ihren Ergebnissen wird deutlich, dass neue gesundheitsfördernde Nahrungsmittel von „innen nach außen“ entwickelt werden sollten, d.h. sie müssten das Mikrobiom des Verbrauchers und dessen Fähigkeit berücksichtigen, Bestandteile der Nahrung in die Stoffwechselprodukte umzuwandeln, welche der Gesundheit des Wirts zuträglich sind. Gnotobiotische Modelle mit Darmmikroben von Personen verschiedenen Alters und mit unterschiedlichen Phänotypen und Lebensweisen könnten dabei helfen, den Nährwert von Nahrungsmitteln vorherzusagen, die gegenwärtig hergestellt oder für geographisch und kulturell entfernte Verbrauchergruppen entwickelt werden. Des Weiteren könnten sie Hinweise für den Aufbau und die Auslegung klinischer Studien liefern und der Wirtschaft und den Regierungen Anregungen geben, wenn es um die Frage geht, wie und womit angesichts eines Anstiegs der Weltbevölkerung auf 9 bis 10 Milliarden Menschen bis Mitte des Jahrhunderts die Menschheit ernährt werden soll. Für einen Erfolg wird ein ganzheitlicher Ansatz vonnöten sein, der eine Aufklärung des Verbrauchers über das Mikrobiom vorsieht; der die Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Mikrobiom anhand eines umfassenden Vokabulars anschaulich beschreiben kann; der ein Kontrollsystem zur Bearbeitung von gesundheitsbezogenen Angaben vorsieht; und der eine ganze Reihe von Disziplinen zusammenführt, darunter die Anthropologie (Benezra u.a., 2011).

In dem Bewusstsein, dass Mangelernährung in der Kindheit ein allgegenwärtiges globales Gesundheitsproblem darstellt, das eine komplexe Dynamik von bekannten, aber gleichwohl noch näher zu bestimmenden intra- und intergenerationellen Faktoren widerspiegelt, begann Tanya Yatsunenko, eine PhD-Studentin im Labor, mit der Prüfung der Hypothese, dass das Darmmikrobiom ein ursächlicher Faktor ist. In Zusammenarbeit mit einer Reihe von Kollegen beschrieb sie mithilfe von metagenomischen Methoden das Mikrobiom von über 500 Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen aus drei verschiedenen Kontinenten und mit äußerst unterschiedlichen kulturellen Traditionen. Dabei fand sie heraus, dass es in jeder untersuchten Bevölkerungsgruppe zwei bis drei Jahre nach der Geburt dauert, bis das Mikrobiom des Darms vollständig aufgebaut und ausgereift ist (Yatsunenko u.a., 2012). Ihre Folgestudie mit über 300 Zwillingspaaren im Alter zwischen 0 und 3 Jahren aus fünf Dörfern in Malawi zeigte, dass das Ausmaß der

Nichtübereinstimmung bei leichter oder schwerer Mangelernährung zwar bemerkenswert hoch war, sich aber bei eineiigen Zwillingspaaren gegenüber zweieiigen Paaren nicht wesentlich unterschied; der Einfluss von Umweltfaktoren trat damit deutlich zutage. Ihre Untersuchungen von Zwillingspaaren, bei denen ein Zwilling unter Kwashiorkor – einer schweren akuten Form der Mangelernährung – litt und der andere nicht, ergaben, dass der unterernährte Zwilling ein Darmmikrobiom hatte, dessen Zusammensetzung jünger (weniger ausgereift) zu sein schien als das des gesunden Zwillings. Die gängige Zuführung von therapeutischer Fertignahrung (RUTF) half zwar bei einer Entwicklung des Mikrobioms hin zu einem reiferen Zustand, die Wirkung hielt aber nicht an und verschwand, sobald keine Fertignahrung mehr verabreicht wurde. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Mikroben/dem Mikrobiom des Darms und Kwashiorkor wurde hergestellt, indem Stuhlproben von gesunden und mangelernährten Zwillingen auf einzelne Gruppen von keimfreien Mäusen übertragen und die Empfängertiere mit für Malawi typischer Nahrung gefüttert wurden; dabei wurden die unterschiedlichen Phänotypen in puncto Gewichtsabnahme und Stoffwechsel von den unterschiedlichen Mikroben des Spenders auf die Tiere übertragen. Im Gegensatz zu dem übertragenen Mikrobiom des gesunden Spenderzwillings war das Mikrobiom des mangelernährten Zwillings im Hinblick auf Struktur und Stoffwechsel labil. Es setzte sich bei der Verabreichung von therapeutischer Fertignahrung zwar neu zusammen, diese Wirkung war jedoch wie beim Menschen nicht von Dauer, wenn die Tiere wieder auf die für Malawi typische Art ernährt wurden (Smith u.a., 2013).

Ogleich die Behandlungen mit therapeutischer Nahrung die Sterblichkeitsrate von Kindern mit schwerer Unterernährung senken konnten, stellt die unvollständige Wiederherstellung eines gesunden Wachstums einschließlich einer normalen neuronalen Entwicklung weiterhin ein großes Problem dar. Der MD-/PhD-Student Sathish Subramanian sowie weitere Kollegen im Labor haben Bakterienarten identifiziert, deren proportionaler Anteil die verschiedenen Stufen beim Aufbau/bei der Reifung des Darmmikrobioms von gesunden Kleinkindern und Kindern aus Bangladesch und Malawi ganz besonders kenntlich macht. Diese Bakterienarten wurden in ein Modell aufgenommen, das einen „relativen Mikrobiomreife-Index“ berechnet sowie einen Z-Score für Mikrobiom je Alter. Mithilfe dieses Messsystems wird nun die beobachtete Reife der Stuhlkeime eines Kindes mit dessen chronologischem Alter verglichen. In Zusammenarbeit mit Kollegen in beiden Ländern haben wir herausgefunden, dass schwere Unterernährung mit einer deutlichen relativen Unreife des Mikrobioms einhergeht. Zudem wird diese Unreife nur unvollständig und vorübergehend durch bestehende Behandlungen mit therapeutischer Nahrung verbessert. Ein unreifes Mikrobiom zeigt sich auch bei weniger schweren Formen der Mangelernährung und korreliert mit anthropometrischen Messungen. Mithilfe dieses Messsystems kann die menschliche postnatale Entwicklung also mikrobiell gemessen werden; zudem liefert das System einen zusätzlichen Parameter für die Einstufung der verschiedenen Formen von Unterernährung bei Kindern und für die Beurteilung der aktuellen Therapie. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass für ein gesundes Wachstum ein ordnungsgemäß reifendes Mikrobiom erforderlich ist, und dass möglicherweise eine längere Behandlung mit Nahrung und/oder eine Zugabe von Darmmikroben vonnöten sein könnte, um die

Unreife eines Mikrobioms bei Unterernährung in der Kindheit nachhaltig zu beheben und die klinischen Ergebnisse zu verbessern.

In den vergangenen 20 Jahren haben wir gelernt, wie gnotobiotische Mäuse (und andere Arten wie der Zebrafisch; Rawls u.a., 2006) für die Verbindung von *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Untersuchungen mit genetischen, funktionellen genomischen, proteomischen, metabolischen und physiologischen Analysen der Wechselwirkungen zwischen Mikrobe und Mikrobe sowie zwischen Mikrobe und Wirt verwendet werden können (z.B. Sonnenburg u.a., 2005; Mahowald u.a., 2009; Martens u.a., 2009a,b; 2011; Goodman u.a., 2009; Faith u.a., 2011; McNulty u.a., 2011; 2013; Rey u.a., 2013). Durch den Einbau von mikrobiellen Gemeinden einzelner Personen mit bestimmten für uns interessanten physiologischen oder Erkrankungsphänotypen in diese präklinischen Modelle (sowie die Berücksichtigung deren Ernährung) haben wir gemerkt, dass sich mit den Modellmäusen Beweise sammeln lassen, die einen eventuellen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom einer Person und ihren Phänotypen belegen könnten. Damit können uns diese Modelle bei der Weiterentwicklung der Koch'schen Grundsätze helfen, um so die mikrobiellen Mitglieder einer Gemeinde zu identifizieren, die die Reaktionen des Wirts steuern.

Die aktuelle Forschung am menschlichen Mikrobiom befasst sich mit Fragen, die ursprünglich vor über einem Jahrhundert von Mikrobiologen gestellt wurden, nutzt dafür aber neue und sich rasant erweiternde Paletten von Versuchs- und Rechenwerkzeugen. Wir sind Zeugen ihrer natürlichen Interdisziplinarität und erleben, wie sie die Chance bietet, neue Allianzen zu schmieden, neue Bereiche zu erfassen und die Art unserer Aufklärung umzugestalten. Wir sehen, wie diese Forschung Studenten dazu anregt, ihr Verständnis der *conditio humana* weiter zu fassen und sich einigen der schwierigsten und drängendsten Gesundheitsproblemen der Erde zu widmen, denen wir in diesem Jahrhundert gegenüberstehen. Sie ändert die medizinische Mikrobiologie, erweitert unser Verständnis der menschlichen Biologie und liefert neue Einblicke in die Auswirkungen unseres sich ändernden Lebenswandels. Die Öffentlichkeit ist fasziniert. Deshalb sind die an diesem Forschungsgebiet Beteiligten angehalten, ihre Erkenntnisse klar und nüchtern zu beschreiben, den Übergang vom Labor hin zum Patienten mit Vorsicht und Bedacht anzugehen und in einen aktiven Dialog mit der Gesellschaft zu treten und dabei die ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte sowie Sicherheits- und Kontrollfragen im Zusammenhang mit dieser Forschung zu diskutieren. Wenn wir den Grundsatz der Vorsorge außer Acht lassen, besteht die Gefahr reaktionärer Antworten, die aus dem Fehlen einer durchdachten und objektiven Einordnung von Fragen und vorgeschlagenen Lösungen sowie aus einer unzulänglichen Anstrengung zur Aufklärung erwachsen (Gordon, 2012).

Ich fühle mich jung, obwohl ich inzwischen älter bin. Das liegt daran, dass ich glaube, dass alles Geschehene, dass all die von uns gemachte Arbeit es nun ermöglicht, die Dinge anzufangen, von denen wir immer geträumt haben, sie eines Tages tun zu können; anzufangen, allmählich zu verstehen. Der beste Teil der Reise ist jetzt und morgen.