

Metagenome des Menschlichen Körpers

Nelson, Karen (Ed.)

Kapitel 11: Autoimmunkrankheit und das menschliche Metagenom

Amy D. Proal; Paul J. Albert, Trevor G. Marshall

Zusammenfassung	2
Hintergrund	2
Kultur-unabhängige Methoden zur Identifizierung von Mikroben	4
Das Metagenom des Menschen	7
Mikrobielle Komplexität	8
Zu einem nuancierten Blick auf die menschliche Mikrobiota	11
Pathogene ändern die Expression von humanen Genen und Rezeptoren	12
Sukzessive Infektion und Variabilität von Krankheitsausbruch und Präsentation	17
Frühe Infektionen machen eine Person für spätere chronische Krankheit anfällig	19
Komorbidität	20
Ursache oder Zusammenhang	22
Mikrobielle Wechselwirkung und Krankheit	23
Familiäre Anhäufung	24
Ist Autoimmunkrankheitsanfälligkeit eine Mendel'sche?	25
SNPs und Autoimmunkrankheit	26
Potentielle systematische Fehler bei der Interpretation des Metagenoms	27
Antikörper als Antwort auf mikrobielle DNA	28
Therapie im Zeitalter des Metagenom	31
L-Form Bakterien: eine häufig übersehene Komponente der Mikrobiota	33
Eine Forschungsbetrachtung: Menschen sind nicht große Mäuse ohne Schwanz	34
Diskussion	36
Glossar (vom Übersetzer)	37
Literatur	40

Einschübe in geschweiften Klammern {} sind Erläuterungen des Übersetzers.

Zusammenfassung

Die vorherrschende Theorie der Autoimmunkrankheiten, dass der Körper Auto-Antikörper erzeugt, die ihn selbst angreifen, wurde in einer Zeit entwickelt, als mit Anzucht-basierten Methoden die Menge an Mikroben, die auf und in Homo Sapiens überleben können, gewaltig unterschätzt wurde. Dank des Aufkommens Kultur-unabhängiger Verfahren weiß man heute, dass der menschliche Körper Milliarden von Mikroben beherbergt, deren kollektive Genome gemeinsam mit den menschlichen Genomen wirken. Damit kann das menschliche Genom nicht länger isoliert untersucht werden. Einige dieser Mikroben überleben, indem sie die Aktivität des VDR nuklear Rezeptors verlangsamen und damit die Expression {Bildung eines Stoffes anhand seiner vorliegenden genetischen Kodierung} endogener antimikrobieller Stoffe und anderer Schlüsselkomponenten des angeborenen Immunsystems beeinträchtigen. Es scheint, dass Bakterien, die Autoimmunkrankheiten verursachen, ein Leben lang angesammelt werden, wobei Individuen die Bakterien um so leichter aufnehmen, je stärker ihr Immunsystem beeinträchtigt wird. Jede Autoimmunerkrankung ist wahrscheinlich durch viele unterschiedliche Mikroben des metagenomischen {Metagenom = Gesamtpool der nichtmenschlichen Genome im Körper} Mikrobiotikums bedingt. Damit lässt sich das hohe Niveau an Komorbidität {gleichzeitiges Auftreten mehrere Krankheiten bei einer Person}, das bei Patienten mit Autoimmun-Zuständen beobachtet wurde, erklären. Das, was gemeinhin als Auto-Antikörper angesehen wird, kann statt dessen gebildet worden sein als Antwort auf dieses metagenomische Mikrobiotikum, wenn das erworbene (adaptive) Immunsystem sich mit dem Auseinanderfallen infizierter Zellen auseinandersetzen muss. In gleicher Weise variieren Haplotypen {Variante eine Nukleotidsequenz auf ein und demselben Chromosom}, die mit Autoimmun-Zuständen in Zusammenhang stehen, sehr breit zwischen Individuen und Populationen. Sie legen eher ein regionales Infektionsmodell nahe anstatt eines Modells, nach dem die Krankheit durch angeborene Variation der HLA Haplotyten verursacht wird.

Hintergrund

1922 sagte Ernst Almquist, ein Kollege von Louis Pasteur, „Niemand kann behaupten, den vollständigen Lebenszyklus und alle Varietäten von nur einer einzigen Bakterienart zu kennen. So zu denken wäre eine Mutmaßung.“ [1] Obwohl Almquists Arbeiten über idiopathische {von selbst auftretende} Bakterien bei chronischen Krankheiten niemals den Beifall von Pasteurs Arbeiten fanden, sah Almquist die Komplexität voraus, die später dem Gebiet der Metagenomic innewohnte – einem Gebiet, das uns heute dazu zwingt zu untersuchen, wie zahllose mikrobielle Genome mit dem menschlichen Genom quer durch Krankheitszustände wechselwirken.

Noch in den Jahrzehnten bevor neuartige Genom-Technologien ein metagenomisches Verständnis von Krankheiten möglich machten, konnten Bakterien nur *in vitro* auf einer begrenzten Auswahl von Kulturmedien kultiviert werden. Da die bedeutendsten Krankheiten der Zeit – Tuberkulose, Lungenentzündung, Lepra und andere – mit der Anwesenheit einer handvoll von akuten Pathogenen in Verbindung gebracht wurden, die unter den begrenzten Bedingungen gezüchtet werden konnten, beherrschte eine „das Spiel ist aus“ Haltung das Denken vieler aus der Medizin hinsichtlich der Infektionserreger. Einer möglichen Rolle dieser Pathogene bei Autoimmun- und Entzündungs-Krankheitszuständen wurde wenig Beachtung geschenkt. Statt dessen war während des größten Teils des 20. Jahrhunderts ein optimistisches Gefühl hinsichtlich Behandlung, Kontrolle und Prävention {Vorbeugung} der Krankheiten, die eine mögliche infektiöse Ätiologie haben, vorherrschend.[2]

Zwischen 1940 und 1960 trugen die Entwicklung und die Erfolge von Antibiotika und Impfungen zu dem Optimismus bei, und 1969 sagte der Chirurg General William H. Stewart zum Kongress der Vereinigten Staaten, dass es Zeit war, „das Buch über

Infektionskrankheiten zu schließen“.[3] Nach der „Siegeserklärung“ wurden zunehmende Anstrengungen auf die „nicht-infektiösen“ Krankheiten wie Krebs und Herzerkrankungen gerichtet. In vielen Fällen wurden die Forschung zu Infektionskrankheiten oder Aktivitäten zu ihrer Vorbeugung und Kontrolle zurückgefahren und Mittel wurden gekürzt oder gestrichen. In den 1980er Jahren begannen pharmazeutische Unternehmen, in dem Glauben, dass es schon genug Antibiotika gäbe, die Entwicklung neuer Medikamente zu verringern bzw. weg von Antibiotika zu orientieren.

Trotz dieser rosigen Schilderung waren einige Mikrobiologen niemals überzeugt, dass Medikamente wie Penicillin den Krieg zwischen Mensch und Mikrobe beendet hätten. 1932 bemerkte Razumov eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl an Kolonien auf der Platte {Petri-Schale} und der vollständigen mikroskopischen Auszählung von Bakterien aus ihrem wässrigen Lebensraum.[4] Er fand eine größere Anzahl (um mehrere Zehnerpotenzen) mittels direkter mikroskopischer Auszählung als mittels dem Plattenverfahren. Winogradski bestätigte 1949 Razumovs Ergebnis und fand, dass viele Mikroben nicht mit den Kultivationsbedingungen im Labor zufrieden sind. Er merkte an, dass leicht kultivierbare Bakterien in natürlichen mikrobiellen Gesellschaften „die Aufmerksamkeit auf sich ziehen, während andere Formen, die weniger fügsam oder widerstandsfähig sind, der Aufmerksamkeit entgehen.“[5] Staley und Konopka wiesen 1985 auf Razumovs Diskrepanz hin und nannten sie die „Große Platten Zählungs-Anomalie.“[6] Ihre Übersichtsarbeit beschreibt Untersuchungen, bei denen sie die Effektivität von Fluoreszenzfarbstoff- gegenüber Standard Platten Zähltechnik für den Nachweis von Bakterien aus Wasserproben des Lake Washington verglichen. Sie fanden, dass nur etwa 0,1-1,0% der Bakterien, die in einer Wasserprobe waren, mit der Platten-Methode zu zählen waren. Daraus zogen sie den Schluss, dass solange nicht neue Nachweismethoden für Bakterien genutzt werden, „ein Durchbruch beim Nachweis neuer Artenvielfalt in der nahen Zukunft nicht wahrscheinlich scheint“.

Während dessen haben einige Mikrobiologen ihre Anstrengungen fortgesetzt, um durch Änderung von pH und Wachstumsmedium ihrer Proben nach bisher nicht entdeckten Bakterien bei chronischen Krankheitszuständen zu suchen. Während ihrer nahezu 50jährigen Karriere kultivierte Lida Mattman von der Wayne State University zellwandlose Formen von Bakterien aus Blutproben von Patienten mit über 20 Entzündungsdiagnosen, einschließlich Multiple Sklerose und Sarkoidose.[7] Sie schrieb ein ganzes Lehrbuch über neue Wege zur in vitro (= im Glas; also in der Petrischale) Kultivierung von Bakterien.[1] Während seiner 39jährigen Karriere an der Tulane University publizierte Gerald Domingue dutzende von Artikeln und Buchkapiteln zur Rolle von chronischen Bakterienformen bei Entzündungskrankheiten. „Es ist unklug, auf die pathogene Fähigkeit irgendeiner Mikrobe in einem Patienten mit einer mysteriösen Krankheit nicht acht zu geben“, schrieb er. „Es ist doch klar, dass jeder Patient mit einer Vorgeschichte von wiederkehrender Infektion und andauernder Behinderung das Signal aussendet, dass das Phänomen (die Infektion mit chronischen Bakterien oder Viren) auftreten könnte. Die sogenannten Autoimmunkrankheiten, bei denen kein Organismus mittels Routine-Nachweistechiken nachgewiesen werden kann, sind besonders verdächtig.“[8]

Wissenschaftler wie Mattman und Domingue wurden obendrein mit ernsthaften Herausforderungen konfrontiert bei ihrem Versuch, die medizinische Gemeinschaft von der Zuverlässigkeit ihrer Ergebnisse zu überzeugen. Andere Forscherteams, die weniger rigorose Techniken einsetzten, gelang es oft nicht, die Ergebnisse zu wiederholen. Viele ihrer Beobachtungen wurden zurückgewiesen mit der Unterstellung, dass ihre Proben kontaminiert sein könnten. Das größte Hindernis für eine Akzeptanz dieser Arbeiten waren jedoch eine Gruppe von Regeln, die im 19. Jahrhundert von dem deutschen Arzt Robert Koch aufgestellt

wurden. Diese Regeln, bekannt als Kochs Postulate, formulieren die Anforderungen, die eine Mikrobe erfüllen muss, um als verursachendes Agens einer Krankheit zu gelten. Dieselbe Mikrobe muss bei jeder Person mit dieser Krankheit nachgewiesen werden; diese spezielle Mikrobe muss auf einem Kulturmedium im Labor wachsen; und sie muss, wenn sie in ein gesundes Tier oder eine Person wieder eingeführt wird, wieder die selbe Krankheit produzieren.

Obwohl in der Zeit, als sich das Gebiet der Mikrobiologie herausbildete, die Koch'schen Postulate für eine gewisse Klarheit gesorgt haben dürften, lenkten sie doch die Wissenschaftler davon ab, die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass eine Vielzahl an Spezies für das Auftreten eines einzelnen Krankheitszustandes verantwortlich sein könnten. Sogar heutzutage werden Kochs Vorstellungen über Krankheiten regelmäßig beschworen [9], obwohl eine Anzahl an Gegenbeispielen inzwischen aufgetaucht sind. Weder *Mycobacterium leprae*, das mit Lepra verbunden ist, noch *Treponema pallidum*, das Syphilis verursacht, erfüllen Kochs Postulate, denn diese Mikroben können nicht in konventionellen Kulturmedien angezüchtet werden. Viren folgen auch nicht den Postulaten, da die meisten eine andere lebende Zelle für ihre Replikation brauchen.[10]

Bei dem Fehlen einer klaren Beziehung zwischen einer speziellen Mikrobenart und einer spezifischen Krankheit, nahmen die meisten Mikrobiologen notwendigerweise an, dass der Körper ein steriles abgeschlossenes Gebilde sei, und dass Entzündungen, die sehr wohl die Anwesenheit von Mikroben nahelegen, von idiopathischen {von selbst auftretende} Ursachen herrühren. Unfähig, mehr als nur einen kleinen Teil aller im menschlichen Körper gefundenen Bakterien in der Begrenztheit einer Petri-Schale anzuzüchten, und begrenzt durch das Fehlen von Technologien zum Nachweis neuer Mikroben, gewann die Theorie der Autoimmunerkrankungen, nach der das Immunsystem seine Toleranz verliert und Antikörper produziert, die den Körper selbst angreifen, in den 1960er Jahren an Einfluss.

Im Verlauf der letzten Dekade hat jedoch die Rolle von Infektionserregern bei Autoimmunerkrankungen erneut an Bedeutung gewonnen. Der 2004 International Congress on Autoimmunity in Budapest stand unter dem Thema „Autoimmunität und Infektion“ und viele Konferenzen und Publikationen folgten mit dieser Ausrichtung nach. Nahezu alle Redner diskutierten jedoch die Rolle von Viren bei Autoimmunerkrankungen, nur einige wenige erwogen die von Bakterien. Autoimmun-Zustände wurden wiederholt leicht kultivierbaren Viren, wie Eppstein-Barr und Herpes 6, zugeschrieben. Sofern Bakterien diskutiert wurden, konzentrierten sich die meisten Berichte auf ausgewählte Pathogene, wie *Chlamydia pneumoniae*. Da jedoch niemals eines dieser Pathogene bei irgendeinem Autoimmun-Krankheitszustand immer zu jeder Zeit nachgewiesen werden konnte, fuhren die Forscher fort, Autoimmunkrankheiten als ein Mosaik darzustellen – in denen die Kennzeichen einer Infektion ständig bruchstückhaft da sind, aber nicht zu einem zusammenhängenden Bild zusammengefügt werden können. Jedoch beginnt die neu auftauchende Wissenschaft der Metagenome, völlig neue Mikroben-Populationen zu demaskieren, deren Genome ein Mittel zum Weg sind, diese Lücken zu überbrücken. Die folgenden Kapitel untersuchen, wie diese metagenomischen Mikrobiota die Fehlfunktion verursachen können, die bei vielen Autoimmun-Zuständen beobachtet werden.

Kulturunabhängige Methoden zur Identifizierung von Mikroben

Im Jahre 2007 hat eine NASA Studie aufgedeckt, dass die Oberflächen von mutmaßlich sterilen „Reinräumen“, in denen Techniker Raumfahrzeuge montieren, reichliche Mengen an ausdauernden Bakterien aufweisen.[11] Proben von Reinräumen im Jet Propulsion

Laboratory in Kalifornien, im Kennedy Space Center in Florida und im Johnson Space Center in Houston zeigten die Anwesenheit von nahezu 100 Bakterienarten von allen bedeutenden Bakteriengruppen an, wobei 45% der identifizierten Spezies vorher der Wissenschaft unbekannt waren. Dieser Befund war ein Schock für die NASA Offiziellen, die sich überlegen konnten, wie viele unbekannte Bakterien sie wohl zum Mond oder zum Mars gebracht haben werden.

Diese Reinraum-Bakterien waren vorher nicht entdeckt worden, weil sie mit den Standard Kultivierungs-Techniken nicht charakterisiert werden konnten. Um sie zu finden, hatte das Forschungsteam ein Genom basiertes Verfahren genutzt, die RNA Gen-Sequenz-Analyse, um das genetische Material der Bakterien im vorher als steril angesehenen Raum zu charakterisieren.

Ähnliche Kultur unabhängige Verfahren sind im Begriff, unser Verständnis von Autoimmunkrankheiten zu revolutionieren, denn sie ermöglichen eine weit umfassendere Kenntnis der Mikroben, die in *Homo sapiens* existieren, von Mikroben, die die Bildung von Auto-Antikörpern verursachen können. Genom Sequenzierungs Techniken, wie 16S RNA Sequenzierung, Polymerase Kettenreaktion und jüngst Pyrosequenzierung, haben deutlich gemacht, dass nur ein Bruchteil der im menschlichen Körper existierenden Mikroben in dem begrenzten Medium einer Petri-Schale wächst. Mit dem Aufkommen dieser Techniken war das Gebiet der Metagenomics geboren. Anstelle der Konzentration auf die Untersuchung einzelner Mikroben und ihrer Genome stellt Metagenomics die Mittel bereit, um Aspekte mikrobieller Gemeinschaften anhand ihrer Genome zu analysieren. Der Umfang an neuartigen mikrobiellen genetischen Informationen, die täglich durch Metagenom Analyse gewonnen werden, ist so groß, dass multidisziplinäre Herangehensweisen, die Statistik, Bioinformation und Mathematik umfassen, für ihre effektive Auswertung erforderlich sind.

Gegenwärtig schätzt das National Institutes of Health (NIH), dass nur 10% der Zellen, die *Homo sapiens* ausmachen, menschliche Zellen sind. Die restlichen 90% sind bakteriellen Ursprungs. Die Anzahl von *E. coli* in einem einzelnen Menschen ist vergleichbar der Erdbevölkerung, die beträgt ungefähr 6 Milliarden Menschen.[12] Solch Wissen hat für immer unser Bild vom menschlichen Organismus verändert. Wir können das menschliche Wesen am besten als Super-Organismus beschreiben, in dem Gemeinschaften von verschiedenen Organismen in Symbiose mit dem Wirt gedeien. Dabei wurde sogar mit den neu verfügbaren Methoden, mit denen die mikrobielle Welt in ihrer Tiefe erforscht werden kann, nur ein Bruchteil der bakteriellen Mikrobiota des Menschen genetisch identifiziert und charakterisiert. Ende 2009 waren ungefähr 1100 vollständige bakterielle Genome identifiziert und publiziert, und 6000 weitere sind in Arbeit.[13] Dennoch gibt es noch große Lücken in unserem Verständnis, wie die Mikrobiota zur Gesundheit oder Krankheit des Menschen beitragen.

Viren (die Virome) und Phagen sind auch Schlüsselkomponenten der Mikrobiota. Wie Bakterien müssen noch viele dieser Mikroben mittels Hochdurchsatz-Genom-Sequenzierung vollständig charakterisiert werden. Molekularanalyse hat aber aufgedeckt, dass nahezu alle Menschen eine Anzahl an Viren aufnimmt, gewöhnlich während der ersten Lebensjahre, die meist ein Leben lang in ihm bleiben. Polyomaviren infizieren 72 bis 98% aller Menschen, wobei sie in Nieren, Lunge und Haut überleben.[14] Human Herpes Viren sind ähnlich extrem persistent. Von Anelloviren und auch Adeno-assoziierte Viren wurde jetzt bekannt, dass am Ende der Kindheit nahezu alle Menschen mit ihnen infiziert sind. Die Rolle dieser Viren ist unbekannt, aber eine bedeutende Anzahl der Personen, die diese Viren in sich tragen, entwickeln später im Leben Krankheitssymptome, was zeigt, dass die Viren bei

Fehlfunktion der Immunität zur Virulenz fähig sind. Herbert Virgin sagt „Wir tragen zu unserem Nutzen oder Schaden viele (virale) Passagiere lebenslang mit uns“.[14]

Forscher, die an dem NIH Human Microbiome Project (HMP) mitarbeiten, planen, in den nächsten fünf Jahren molekulargenetische Sequenzierung zu nutzen, um einen Katalog der bakteriellen Komponenten des menschlichen Microbioms zu erstellen. Diese Initiative verspricht, unser Wissen zur Bakterien-Vielfältigkeit zu erweitern. Das NIH hat viele weitere HMP Projekte finanziert mit dem Ziel, dass Diagnose, Behandlung und Vorbeugung vieler Entzündungsdiagnosen verbessert werden können, indem untersucht wird, wie die Mikrobiota zwischen gesunden Personen und solchen mit einer Krankheit sich unterscheiden. Im Ziel sind zunächst Krankheitszustände wie Morbus Crohn, entzündliche Darmkrankheiten, Vaginose, Psoriasis {Schuppenflechte} und andere als Autoimmun angesehene Zustände. Frühe Arbeiten haben bereits die fundamentale Diskrepanz in der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen gesunden und Kranken aufgezeigt. Swidsinski et al. fanden, dass Patienten mit Reizdarm Syndrom am Epithel ihrer Darmoberfläche mehr Bakterien verschiedener Gattungen hatten als in einer gesunden Kontrollgruppe. Von einigen dieser Mikroben, so wie *Bacteriodes*, wurde gefunden, dass sie die Epithelschicht durchdringen, zuzeiten auf intrazelluläre Weise.[15] Enck et al. fanden, dass das Reizdarm Syndrom zu einer Verringerung der Bifidobakterien Population und zu signifikanten Unterschieden bei einer Vielzahl anderer Mikroben führt, einschließlich solcher, die die Gasproduktion verursachen.[16]

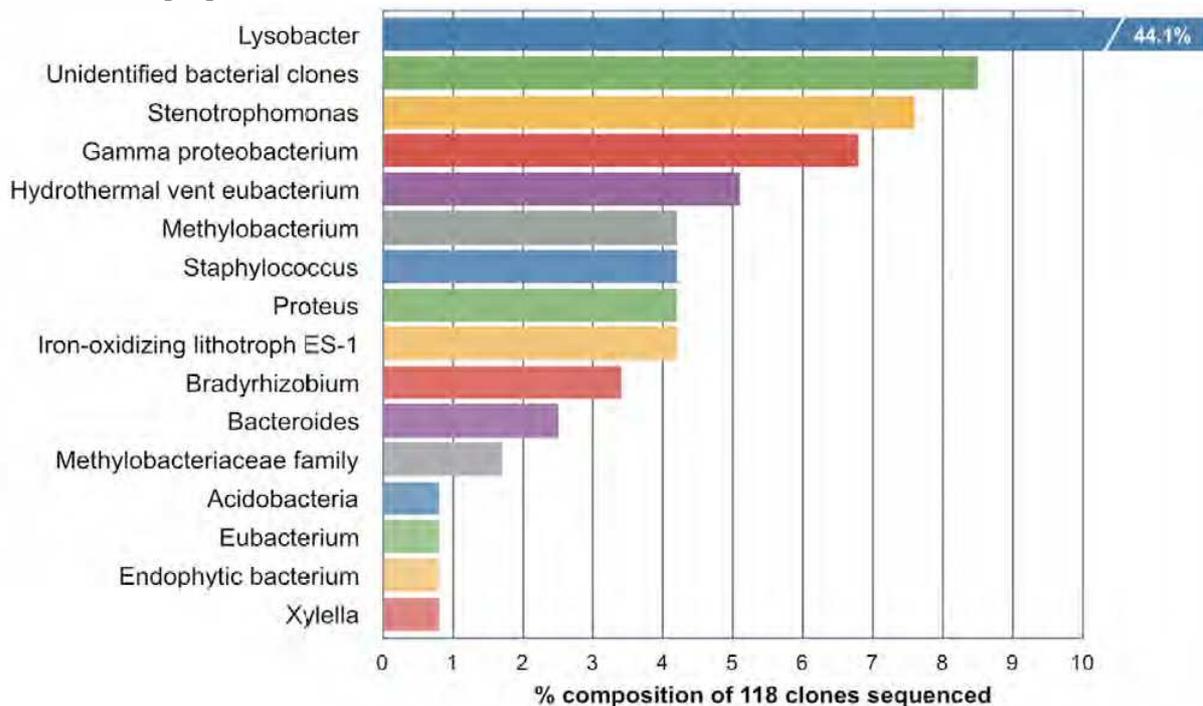


Abbildung 1: Bakterienarten, die mit 16S rRNA Gensequenzierung aus Klonen von 10 prothetischen Hüftgelenken identifiziert wurden[191]

Die Medizin hat sich bequemt anzuerkennen, dass Bakterienpopulationen an den Gebieten des Körpers existieren, die mit der Außenwelt in Kontakt kommen, wie die Atemwege, der Gastrointestinaltrakt, Mund, Haut und Vagina/Penis. So wurden zum Beispiel bei der Analyse der Mundhöhle von Nasidze et al. 101 Bakteriengattungen nachgewiesen und zusätzlich noch 64 Gattungen, die in der Wissenschaft vorher unbekannt waren.[17] Es wurde jedoch auch gezeigt, dass Mikroben in vielen anderen Geweben des Körpers existieren, zu denen Gelenke und Blutgefäße gehören. Einige der Bakterien, die im Mikrobiota des Speichels nachgewiesen wurden, wie *Actinobacillus actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis*, die beide

Zahnzerfall verursachen [18], wurden auch in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen.[19] Bakterielle DNA ist im Blut nachgewiesen worden.[20] Kürzlich wurden 18 unterschiedliche bakterielle Taxa {von Taxon: als systematische Einheit erkannte Gruppe} im Fruchtwasser nachgewiesen, das bis dahin als vollständig steril angenommen wurde.[21] Mittels 16S sRNA Sequenzierungsanalyse wurden auf Biofilm, der von prothetischen Hüftgelenken während einer Revision der künstlichen Gelenke entfernt wurde, 28 unterschiedliche Phylotypen entdeckt. Die Gelenke wurden von einem Körperbereich entnommen, der ebenfalls bisher als steril angesehen wurde. Dabei war die Vorkommenshäufigkeit von Hydrothermal-Schlott Bakterien, von denen man vorher dachte, dass sie nur in den Tiefen des Ozeans existieren würden, weil man sie dort bei Temperaturen oberhalb 80°C (176°F) gefunden hatte, höher als die von *Staphylococcus aureus*, einer gewöhnlichen Biofilm Spezies (Abb. 1).[19]

Es ist jetzt vernünftiger anzunehmen, dass ein Gewebe, das aufgrund einer Erkrankung entzündet ist, dies höchst wahrscheinlich wegen der Wirkung von mikroskopischen Pathogenen ist, statt aufgrund idiopathischer {von allein auftretender} Ursachen. Unterschiedliche mikrobielle Populationen wurden nachgewiesen bei vielen nicht-gastrointestinalen Autoimmunerkrankungen, wie Sarkoidose [22], Ankylose-Spondylitis [23] und Chronic Fatigue Syndrom [24], rheumatische Arthritis, multiple Sklerose, Hashimotos Thyroiditis und anderen .[25] Diesen Krankheiten gemeinsam sind Merkmale einer mikrobiellen Entzündung, die weit ausgedehnte Entzündungen und Rückfallperioden umfassen. Sarkoidose und Crohns Krankheit sind durch Granulome charakterisiert. In mehr als einem Dutzend Infektionskrankheiten werden Granulome allgemein als Wirt-schützende Strukturen angesehen, die auftreten, wenn akute Entzündungsprozesse die eindringenden Infektionserreger nicht zerstören können.[26]

Das Metagenom des Menschen

Mit seinen nur etwa 23000 Genen ist das menschliche Genom zwergenhaft im Vergleich zu den tausenden Genomen der Bakterien, Viren und Phagen, die in und auf dem Menschen existieren. Schon allein aufgrund der bloßen Zahl an mikrobiellen Genen ist es nicht länger möglich, das menschliche Genom isoliert zu studieren. Vielmehr ist das Human-Genom nur eines unter Myriaden an Genomen, die die Erfahrung des *Homo sapiens* beeinflussen. Die Menschen werden kontrolliert durch ein Metagenom – eine ungeheure Zahl unterschiedlicher Genome, die als Tandem arbeiten. Aufgrund ihrer sehr geringen Größe können tausende mikrobieller Zellen in einer einzigen infizierten menschlichen Zelle ausharren.[27] Die kombinierten genetischen Beiträge dieser Mikroben liefern ständig eine gewaltige Anzahl an Gen-Produkten, die nicht in unseren eigenen relativ kleinen Genomen verschlüsselt waren.

Es gibt eine beträchtliche Ähnlichkeit zwischen den Funktionen von Bakterien-Organismen und dem menschlichen Organismus. Beispielsweise metabolisieren Menschen und *E. coli* Glucose-6-phosphat in ähnlicher Weise, wobei sie nahezu identische Stoffwechselprodukte bilden.[28] Somit erhöht die transgenomische Wechselwirkung zwischen einem *E. coli* Genom und dem menschlichen Genom, da sie Nährstoffe und Toxine austauschen, die Komplexität von Transkription und Translation für beide Spezies. Der Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) Antagonist Trimethoprim ist ein so sehr wirksames Antibiotikum, weil Bakterien-Spezies einen Folat Stoffwechsel besitzen, wie ihn auch Menschen haben. Es wurde gezeigt, dass Bakterien, die im distal Intestinaltrakt von Mäusen sind, die Zusammensetzung von humanen Blut Stoffwechselprodukten - Aminosäuren, IPA und organische Säuren mit phenolischen Gruppen – eindeutig verändern. Dies ist ein weiteres Beispiel für das Wechselspiel zwischen bakteriellem und menschlichem Stoffwechsel. Eine

breite Reaktion des Stoffwechsels des Wirts auf von der Darm-Mikrobiota gebildete Stoffwechselprodukte wurde nachgewiesen, die Medikamenten-ähnlich verlief.[29] Das legt nahe, dass das Darm-Mikrobiom einen direkten Einfluss auf die Fähigkeit des Wirtes hat, Medikamente zu verstoffwechseln.

In der Vor-Genom Ära wurden Krankheiten größtenteils auf der Basis der Symptom-Ausprägung klassifiziert, während in den letzten Jahrzehnten Forscher versuchten, sie auf der Basis gemeinsamer Gene zu klassifizieren. Jedoch erfordern es die Metagenome, dass wir auch berücksichtigen müssen, wie die vielen mikrobiellen Stoffwechselprodukte die Expression {Genexpression = Biosynthese eines Proteins oder auch einer RNA anhand der im Gen festgeschriebenen Information. Wesentliche Schritte sind dabei die Transkription und die Translation.} dieser Gene beeinträchtigen. Von einigen Genen und ihren zugehörigen {molekularbiologische/biochemischen} Reaktionswegen wurde bereits nachgewiesen, dass sie die Pathogenese von Autoimmunkrankheiten beeinflussen. So zeigten beispielsweise Goh et al., dass PTPN22 in Bezug steht zu rheumatoider Arthritis, Lupus und Diabetes mellitus.[30] Andererseits wird die Expression von PTPN22 durch das Bakterien-Metagenom modifiziert – es wird im Rahmen der Reaktion des angeborenen Immunsystems auf Mycobakterien hochreguliert.[31] Die Kenntnis davon, wie Mikroben das PTPN22 quer durch vielfältige Krankheitszustände beeinflussen, gewinnt besonderes Gewicht angesichts der weltweiten Zunahme an latenter Tuberkulose und auch angesichts von Studien, die eine hohe Infektionsrate mit *Mycobacterium avium* unter Autoimmunpatienten zeigen.[32]

Viele der am besten untersuchten pathogenen Bakterien haben Mechanismen entwickelt, mit denen sie der Immunabwehr entkommen und im Innern von Makrophagen und anderen phagozytischen Zellen überleben. Zu diesen gehören unter anderen *Francisella tularensis*,[33] *Brucella* spp.,[34] *Listeria monocytogenes* [35] und *Salmonella typhimurium*. [36] Die legt nahe, dass andere Krankheit verursachende Komponenten des Mikrobiota auch im Zytoplasma von kernhaltigen Zellen überleben können, wo sie dann Zugang haben zur menschlichen DNA Transkriptions- und Protein Translations-Maschinerie.[37] Wenn *Shigella* innerhalb eines Makrophagen weiterbesteht, dann verändert es zahlreiche Abläufe seines Wirts, einschließlich jenes Ablaufes, der Mitogen-aktivierte Protein-Kinase deaktiviert.[38] *Brucella* spp. reguliert Gene runter, die in Zellwachstum und Stoffwechsel einbezogen sind, aber es reguliert solche Gene hoch, die in Zusammenhang stehen mit der Entzündungsreaktion und dem Komplementsystem beim Infizieren einer Makrophage.

Es scheint darüber hinaus ein ganzes intrazytoplasmatisches Mikrobiota in den phagozytischen Zellen zu geben. In den 1980er und 1990er Jahren hat Wiostkos Team an der Columbia University mittels Elektronenmikroskopie Gebilde in Phagozyten identifiziert, die von Patienten mit juveniler rheumatischer Arthritis, Sarkoidose,[39] Crohns und anderen Entzündungskrankheiten stammten.[40] Die große Vielfalt an gestreckten und kugelförmigen Gebilden, zusammen mit sowohl dem Vorkommen als auch dem Fehlen von Exoskeletten rund um die Mikrobiota, würde darauf hinaus laufen, dass die beobachteten Gemeinschaften metagenomisch sind und nicht einem einzigen notwendigerweise phagozytischem Pathogen zuzuschreiben sind.

Mikrobielle Komplexität

Das HIV Genom besteht aus einer Einzelstrang RNA, die 9 Gene umfasst, von denen 19 Proteine transkribiert werden. Transkription schreitet nicht von einer Stelle zur nächst benachbarten fort und Variationen sind massenhaft. So wird beispielsweise „Tat“ in einer Vielzahl an Stücken transkribiert, die nachfolgend zusammengefügt werden. Es wurden schon

1443 direkte Wechselwirkungen (insgesamt 3300 Wechselwirkungen) zwischen gerade mal diesen 19 Proteinen und dem humanen Metabolom nachgewiesen.[41] Durchschnittliche bakterielle Genome kodieren jedoch für hunderte oder manchmal tausende Proteine! Eine neuere Schätzung besagt, dass die Mikrobiota im Darm des Menschen 9 Millionen verschiedener Gene kodieren.[42] Berücksichtigt man noch den Faktor, mit dem die von Viren und Phagen gebildeten Proteine eingehen, und versucht man zu verstehen, wie alle diese Proteine das Metabolom beeinflussen, so sieht der Beobachter kaum mehr als stochastisches Rauschen, umso mehr als biologische Systeme Unmengen an Komponenten enthalten, die nichtlineares dynamisches Verhalten zeigen.

Aus dem vorherigen folgt, dass die Wechselwirkungen zwischen dem Metagenom und dem Genom des Menschen einen neuen Grad an Komplexität in die Untersuchung der Autoimmunkrankheiten einführt – eine Komplexität, die es nahezu unmöglich macht, die gewaltige Anzahl an Wechselwirkungen zwischen dem Human-Genom und solchen mikrobiellen Genomen, die die Pathogenese von Autoimmunkrankheiten beeinflussen können, vollständig zu verstehen. Nach Bunge kann die Größe eines Genpools einer Umweltprobe mittels mathematischer Modellierung abgeschätzt werden, aber die Größe des Genpools einer mikrobiellen Biosphäre, wie es der menschliche Körper ist, ist jenseits irgendwelcher glaubhaften heutigen Modelle.[43] Während diese Komplexität eine bedeutende Herausforderung für die Systembiologie und für Kochs vereinfachendes ein-Pathogen-eine-Krankheit Modell darstellt, hindert es nicht die Entwicklung eines besseren Verständnisses des menschlichen Superorganismus und der Krankheit verursachenden Prozesse.

Die lebenslange Symbiose zwischen dem Human-Genom und ausdauernden Komponenten des Metagenom hat das Augenmerk der Mikrobiologie von der Suche nach einem einzelnen Pathogen in einer Krankheit abgelenkt. Viele Forscherteams bemühen sich jetzt zu verstehen, wie Komponenten der Mikrobiota Krankheiten verursachen. So untersuchen beispielsweise Forscher im Rahmen der European Tract Meta Initiative, wie Bakterien in den Eingeweiden zu Fettleibigkeit und entzündlichen Darmkrankheiten beitragen können. Das Ziel des Projektes ist einfach, den Zusammenhang zwischen bakteriellen Genen und menschliche Phänotypen zu untersuchen. „Uns ist es gleich, ob die Bakterien *Enterobacter* oder *Salmonella* heißen. Wir wollen wissen, ob es dort ein Kohlenhydrat produzierendes Enzym gibt, ein Gas produzierendes oder ein Eiweiß zersetzendes Enzym“, erklärt Francisco Guarner von der Initiative.

Untersuchungen, die sich auf Enzyme, Proteine und Kohlenhydrate konzentrieren, sind Untersuchungen des Metaboloms (= Gesamtheit der Metaboliten, d.h. der Stoffwechselprodukte). Metabolomische Herangehensweisen können bei der Charakterisierung aller Komponenten des Mikrobioms, die nicht einfach direkt gesehen und untersucht werden können, genutzt werden. Da die Ergebnisse der Genexpression sich zuguterletzt in dem humanen Metabolom zeigen, kann das Metabolom auf die Anwesenheit solcher einzigartigen Metabolite hin analysiert werden, die unter dem Einfluss der Mikrobiota gebildet wurden. Dumas et al. nutzten Massenspektrometrie, um nicht humane Metabolite {Stoffwechselprodukte} im Urin von Personen, die in drei unterschiedlichen Populationen leben – in den Vereinigten Staaten, in China und in Japan.[44] Er fand, dass die Personen jeder Population sehr unterschiedliche nicht-humane Stoffwechselprodukte produzieren. Genetische Herkunft, Gesundheitsfürsorge, Ernährung, äußere Toxine, also Faktoren, die mit der Aufnahme spezieller Mikrobiota in Zusammenhang stehen, verursachen, dass die drei Populationen eindeutig unterschiedlich sind. Außerdem, wenn 5 Japaner aus der Japan-Gruppe in die USA zogen, dann änderte sich ihr Metabolom in Richtung auf das der

Amerikaner. Das legt nahe, dass das Metagenom tatsächlich das Produkt seiner Umwelt ist und dass die Zusammensetzung der Mikrobiota sehr viel wichtiger ist als regionale Variationen des Genoms des Menschen.

In der epidemiologischen Studie INTERMAP wurde mit einem auf ^1H NMR basierenden metabonomischen Verfahren nach Unterschieden in den Urin Metabolit-Profilen für jeden der 4630 Teilnehmer aus 17 Populationen in den USA, UK, Japan und China gesucht.[45] Erhöhter Blutdruck war verbunden mit hohen Konzentrationen des bakteriellen Co-Metaboliten Formate. Interessanterweise wurden geringe Konzentrationen an Hippurat und Alanin, die mikrobielle Aktivität der Darmmikroben anzeigen, ebenfalls bei Personen mit hohem Blutdruck gefunden.[46] Dies legt nahe, dass bestimmte mikrobielle Stoffwechselprodukte als nützlicher Biomarker für Krankheitszustände dienen kann.

Die Tatsache, dass Bestandteile der Mikrobiota selten als Einzelwesen gefunden werden, erhöht weiterhin die Komplexität der transgenomischen Kontrolle beim *Homo sapiens*. Während noch vor wenigen Jahrzehnten von den meisten Bakterien im *Homo sapiens* angenommen wurde, dass sie für sich in einer Plankton artigen Form existieren, versteht man nun, dass große Bestandteile der Mikrobiota in Gemeinschaften überleben, die allgemein Biofilm genannt werden – sie sind bedeckt von einer selbst erzeugten Polymermatrix, die sie besser vor einem Immunangriff schützt. Hunderte unterschiedliche Mikroben können in einer einzigen Biofilm Gemeinschaft überleben und einzelne Bakterien schaffen sich oft eine Nische innerhalb des Biofilms, die es ihnen erlaubt, ihr eigenes Überleben und die chronische Natur der Infektion Vorschub zu leisten. So können zum Beispiel virulentere Bakterien den Biofilm vor äußeren Bedrängungen schützen, während weniger harmlose Spezies innerhalb des Biofilms sich auf die Nährstoffzufuhr für die Gemeinschaft konzentrieren. Mit der Bildung und nachfolgenden Entwicklung des Biofilms ändert sich die kollektive Gen Expression der Mikroben im Biofilm dramatisch. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sich die Expression von 800 Genen ändert, wenn eine einzige Bakterien Spezies dem Biofilm beiträgt.[47] Biofilme werden in zunehmendem Maße bei Autoimmunkrankheiten entdeckt, wo man bisher von ihrer Existenz nichts wusste. So konnte unlängst Wolcott mittels Pyrosequenzierung zeigen, dass die Infektionserreger, die die Herausbildung von diabetischen Bein-, Fuß- und von Druckgeschwüren herbeiführen, nahezu alle in einem Biofilm-Zustand sind.[48]

Bakterien, die im Biofilm oder Plankton-artig sind, Viren und andere Mikroben teilen ihre DNA schnell und häufig mit anderen Spezies – sogar mit nur entfernt verwandten Spezies – durch horizontalen Gen Transfer {Übertragung}. Die genetische Übereinstimmung wird weiterhin durch homologe Rekombination durcheinander gebracht. Dies vermehrt zusätzlich die Vielfaltigkeit, die im menschlichen Mikrobiom vorliegt. Heute glauben viele, dass der horizontale Gen Transfer so häufig stattfindet, dass es als Weg vorgeschlagen wurde, auf dem die Spezies neue genetische Merkmale erwerben können. Einige argumentieren, dass die Anzahl an Mikroben, die durch homologe Rekombination erzeugt werden so hoch ist, dass das Konzept von unterscheidbaren Bakterien-Spezies hinfällig werden kann.[49]

Somit wird das Konzept, wonach ein einziges Pathogen das Versagen unzähliger Wege des menschlichen Stoffwechsels bewirken könnte, was für die Verursachung einer fortgeschrittenen systemischen Autoimmunkrankheit notwendig ist, in zunehmendem Maße als veraltetes Konzept des 19ten Jahrhunderts betrachtet. Kochs Postulate sind in einer Ära der Metagenome nicht länger relevant. Brock behauptet in seinem Profil von Koch, dass die starre Anwendung von Kochs Postulaten auf die Diagnose von viralen Erkrankungen die frühe Entwicklung des Gebietes der Virologie bedeutend erschwerten.[50] Das gleiche kann

für die Bakteriologie gesagt werden, wo die Postulate Forscher lange daran hinderten zu berücksichtigen, dass die Genome von vielen verschiedenen Bakterien und anderen Pathogenen miteinander wechselwirken, um den Umfang an Symptomen zu verursachen, den wir mit Autoimmun-Diagnosen in Zusammenhang bringen.

Zu einer nuancierteren Sicht auf die menschlichen Mikrobiota

In *New science of metagenomics: revealing the secrets of our microbial planet* {Neue Wissenschaft von Metagenomen: die Geheimnisse unseres mikrobiellen Planeten werden aufgedeckt} schreibt der National Research Council {Nationale Forschungsrat} "Die Milliarden an gutartigen Mikroben, die in den menschlichen Eingeweiden leben, helfen uns, Nahrungsmittel zu verdauen, Toxine zu zerstören und Krankheit verursachende Mikroben abzuwehren." [51] Obwohl bestimmte Bestandteile der Mikrobiota mit Sicherheit dem Menschen in dieser und anderer Weise helfen, kann eine strikte Klassifizierung der Mikroben als entweder Tischgenossen oder Pathogene ein zu kategorischer Unterscheidungsvorschlag sein. Die sich entwickelnde Forschung legt nahe, dass Bakterien nicht ausgeprägter „gut“ oder „schlecht“ sind, als ihre menschliche Gegenparts, besonders wenn eine „gute“ Mikrobe mit Leichtigkeit ein Plasmid oder einen Virulenz Faktor von einer anderen Mikrobe erwerben kann. Fredricks und Relman führen aus: „Die bewegliche Natur mit Virulenz in Zusammenhang stehender Gen Inseln, die zwischen den Bakterien via Plasmiden oder Phagen transportiert werden, schafft das Potential für eine erworbene Virulenz in vorher unschuldigen Mikroben.“ [52]

Im September 2009 starb plötzlich Malcolm Casadaban, der über Infektionskrankheiten an der University of Chicago forschte. Eine Autopsie zeigte keine offensichtlichen Ursachen außer *Yersinia* in seinem Blutstrom. Dr. Casadaban, ein Associate Professor an der Universität, untersuchte die *Yersinia* Bakterien, um einen besseren Impfstoff für Pest zu entwickeln. Jedoch arbeitete Casadaban mit einem *Yersinia* Stamm, der als weniger virulent galt als der lethale {zum Tod führend} Stamm. Forscher postulieren, dass irgend etwas ungewöhnliches mit den den Tod verursachenden Bakterien passiert sein muss, etwas wie eine Mutation. Der sogenannte „ungefährliche“ *Yersinia* Stamm kann ein Plasmid oder Gen aufgenommen haben, das ihn mit neuartiger Virulenz ausstattete.

Über horizontalen Gen Transfer erworbene Virulenz wurde an Anthrax untersucht. Während *Bacillus anthracis*, das tödlich verlaufende Vergiftung verursacht, und *B. cereus*, das nicht-tödliche, günstig verlaufende Infektionen verursacht, allgemein als separate Bakterien-Spezies klassifiziert werden, entdeckte Hoffmaster eine *B. cereus* Mutante, die auch eine tödliche Form von Pneumonia verursacht. Analysen deckten auf, dass die *B. cereus* Mutante (*B. cereus* G9241) ein Plasmid erworben hatte mit einer 99,6%ige Sequenz-Homologie zu pX01, das ist *B. anthracis* virulentestes, Toxin kodierendes Plasmid. Tatsächlich tötete *B. cereus* G9241 Mäuse viel schneller als *B. anthracis*. *B. cereus* G9241 wurde als Ergebnis eines horizontalen Gen Transfers angesehen, was Hoffmaster veranlasste anzumerken, dass die Natur, in Abhängigkeit vom Ausmaß des horizontalen Gen Transfers, unbegrenzte Zahl an Variationen und Kombinationen jedes Pathogens produzieren könnte.

Die Unterscheidung zwischen Kommensalismus {weder Schaden noch Nutzen bewirkend} und Pathogenität wird weiterhin durch Wirt-spezifische Faktoren verwischt. Wenn, beispielsweise, eine Bakterienart bei der Verstoffwechslung von Kohlenhydraten aus dem Verdauungstrakt hilft, könnte die Anwesenheit dieser Mikroben in den Eingeweiden von Personen, die Opfer von Hungersnöten sind, Leben retten. Jedoch in vielen westlichen

Ländern, wo das Ausmaß an Fettleibigkeit alarmierend steigt,[53] könnte die selbe Mikrobe zu exzessiver Gewichtszunahme führen.

Zurück zu dem Gen/Krankheits Netzwerk, das oben diskutiert wurde: Das ACE Gen steht in Beziehung zu Herzinfarkt, renaler tubularer Dysgenese, Alzheimer, dem Fortschreiten von SARS, Diabetes mellitus und Sarkoidose. Jedoch sind *Lactobacillus* und *Bifidobacteria*, Bakterienarten, die als harmlos oder „freundlich“ angesehen werden, in der Lage, eine Anzahl von Peptiden zu bilden, die die Expression von ACE herunter regulieren.[54] Diese Bakterienarten werden vielen unserer täglichen Milchprodukte zugesetzt und sind eindeutig im menschlichen Körper vorhanden. Aber indem sie die ACE Expression verändern, können diese „freundlichen Bakterien“ durchaus das Voranschreiten von mehreren Autoimmun- und chronisch-entzündlichen Krankheiten beeinflussen, wenn auch in einer Weise, die noch nicht völlig verstanden wird.

Pathogene verändern die Expression humaner Gene und Rezeptoren

Intrazelluläre Komponenten erzeugen Unmengen an Metaboliten {Stoffwechselprodukte}, die auf die korrekte Transkription von humanen Proteinen einwirken und diese verändern können. Einige dieser Metaboliten können auch zelluläre Reparaturmechanismen unterbrechen, was zur Anhäufung von „Ausschuss“ (z.B. Proteine, Enzyme, mRNA usw.) im Zytosol führt. Zum Beispiel berichtete Machado et al., dass *Helicobacter pylori* den zentralen DNA Reparaturmechanismus beeinträchtigen, indem sie die Bildung eines transient {vorübergehenden} Mutator Phänotyps {Erscheinungstyp} verursachen, der Gastro-Epithelzellen duldsam macht für die Ansammlung von genetischer Instabilität.[55] Wenn die Anhäufung von Ausschuss die Kapazität der zellulären Reparatur überschreiten kann, dann hat solche Fehlregulierung nicht nur das Potential, Autoimmunprozesse in Bewegung zu setzen, sondern sie kann auch zu vorzeitigem Altern,[56] Zelltod [57,58] oder Krebs führen.

Einer der Wege auf denen Pathogene überleben besteht in der Fehlregulierung der Aktivität von mehreren entscheidenden Kernrezeptoren des Körpers. Die Fähigkeit von einer Anzahl von Pathogenen, den Vitamin D Rezeptor (VDR), einen Typ 1 Kernrezeptor, fehl zu regulieren, liefert ein exzellentes Beispiel dafür, wie Mikroben die humane Gen Expression verändern, um einen Überlebensvorteil zu erlangen. Viele nuklear Rezeptoren spielen eine kritische Rolle bei der Regulierung der Immunaktivität und bei der Hormon Expression.

Der VDR ist für Expression von mindestens 913 Genen zuständig, von denen viele mit Autoimmun-Zuständen und Krebs verbunden sind. Der Rezeptor reguliert auch die Expression mehrerer Familien von wichtigen antimikrobiellen Peptiden, einschließlich Cathelicidin und die beta-Defensine. Diese spielen eine lebenswichtige Rolle, da sie dem angeborenen Immunsystem ermöglichen, intrazelluläre {in der Zelle befindliche} Pathogene anzugreifen. So ist zum Beispiel die Vitamin-D-vermittelte humane antimikrobielle Aktivität gegen *Mycobacterium tuberculosis* von der Hervorbringung von Cathelicidin abhängig.[59] Das VDR transkribiert auch den Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2), der bakterielle Polysaccharide erkennt.

Das TACO Gen, wenn es gebildet wurde, verhindert das Eindringen und Überleben von Mycobakterien. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) reguliert das VDR runter und damit die Expression {also die Herausbildung} von TACO, um zu überleben. Xu et al. haben gezeigt, dass das VDR in monocytischen Zelllinien, die mit Mtb infiziert waren, 3,3fach runter geregelt war.[60] Mittels BeadChip Mikroarray Technik wurde gefunden, dass Borrelien in der Lage sind, die VDR Aktivität um den Faktor 50 herunter zu regeln; selbst lysierte {„aufgelöste“} Borrelien regulieren den Rezeptor noch um das 8fache runter.[61] Wir haben bereits früher gezeigt, dass mindestens einer der bakteriellen Metabolite, die von schmierigen

Biofilm Bakterien gebildet werden, auch starke VDR Antagonisten {Gegenspieler} sind.[62] Das HIV „tat“ Protein bindet sich an VDR, um mit dessen Hilfe seine Long Terminal Repeat (LTR) Promoter Region zu erkennen.[63] Das bedeutet, „tat“ übernimmt das humane VDR, um das HIV eigene Genom zu transkribieren, denn mit dem VDR kann das HIV LTR erkannt und neue HIV RNA gebildet werden. Tat rekrutiert auch die Histon Acetyltransferase Aktivität einschließlich des CREB bindenden Protein (CBP)/p300 Komplexes, um die HIV LTR Promoter Region zu acetylieren.[64]

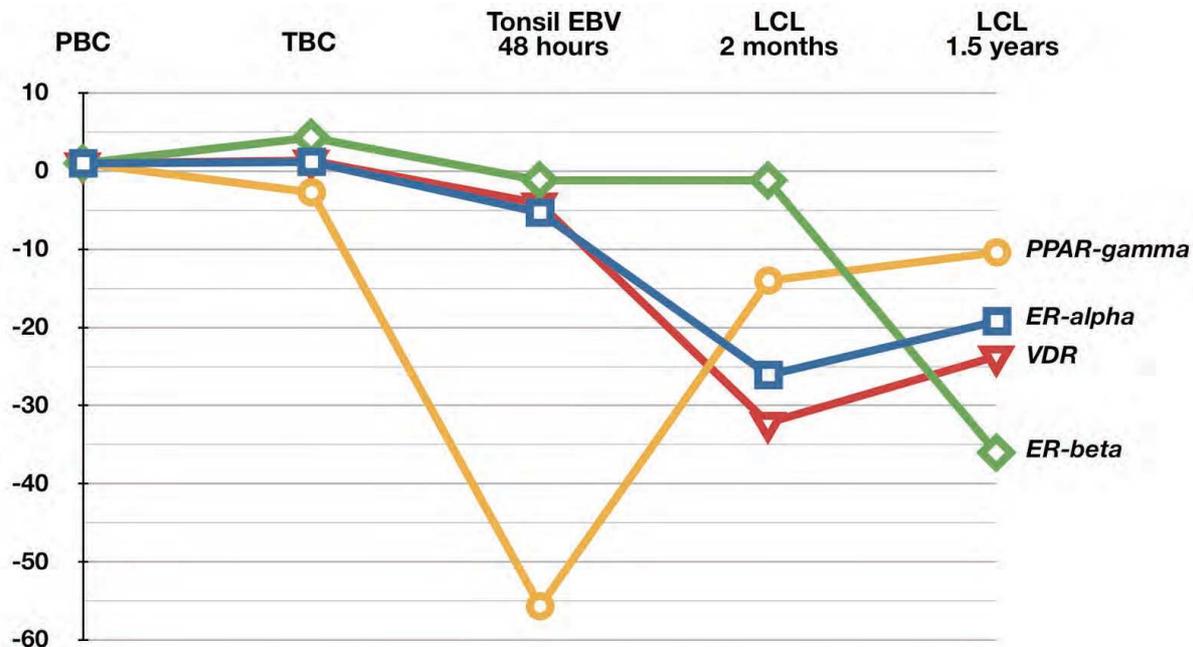


Abbildung 2: Die Expression von mRNA der Kernrezeptoren wird runter geregelt, wenn B-Zellen mit EBV infiziert sind [65]

Eine Schwächung der Fähigkeit des VDR zur Expression von Elementen der angeborenen Immunfunktion ist ein derart logischer Überlebensmechanismus, dass es nahezu sicher ist, dass andere weniger untersuchte Bestandteile der Mikrobiota ebenfalls Wege zur Fehlregulierung des VDR und der anderen Kernrezeptoren entwickelt haben, um die angeborene Immunabwehr zu dämpfen. Eukariotische Zellen reagieren auf die Anwesenheit der Mikrobiota mit der Aktivierung von Signal Kaskaden, wie den NF-kappaß Reaktionsweg. Die Anregung eines solchen Reaktionsweges führt zur Hochregulierung der Expression von Genen, die pro-Entzündungs- und anti-apoptotische {gegen Zelltod} Wirk-Proteine vermitteln. Um ihren Lebenszyklus fortzusetzen, ist es für Pathogene (und potentiell für Symbionts) notwendig, diese zelluläre Reaktion zu unterdrücken. Dies gilt insbesondere, weil eine Erwerbung von Resistenz gegenüber antimikrobiellen Peptiden für eine sensible Mikrobenart überraschend unwahrscheinlich ist. Die Verlängerung des Lebens der Menschen während des letzten Jahrhunderts bietet jetzt den Mikroben weitere günstige Möglichkeiten, ihre Spezialisierungen zu entwickeln, um im Menschen zu überleben.

Auch für das Epstein-Barr Virus {EBV} haben Yemanandra et al. unlängst gezeigt, dass es die VDR Aktivität senkt.[65] Eine Infektion von humanen B Zellen mit EBV bewirkt metabolische Aktivierung, morphologische Umwandlungen, Zell Vermehrung und schließlich Unsterblichkeit, indem die Expression einer Reihe von Schlüssel-Kernrezeptoren verändert. Das Team fand, dass in den länger lebenden, jüngeren Lymphoblasten Zellen die Expression

von 12 Kernrezeptoren runter geregelt war. Darunter waren VDR und der Estrogen Rezeptor Beta (ERB), die beide um ungefähr den Faktor 15 runter geregelt waren (Abb. 2). EBV wird bei vielen chronischen Krankheitszuständen gefunden. EBV wurde bei Patienten mit nahezu jeder Art von Autoimmun-Diagnose nachgewiesen, obwohl es selten bei 100% der Patienten mit gemeinsamen bestimmten Beschwerden gefunden wurde. In einigen Fällen wurde eine Infektion mit dem Virus als „herbeiführender Faktor“ für Autoimmun-erkrankungen beschrieben. Dieses Phänomen kann damit erklärt werden, dass EBV die Expression von VDR und ERB herunter reguliert. Wenn ein Patient das EBV erwirbt, verringert das Virus die Aktivität des angeborenen Immunsystems so weit, dass die endogene {im Körper bereits vorhandene} Mikrobiota dominant werden kann.

Dies trifft besonders deshalb zu, weil die VDR Fehlregulierung zusätzlich zur reduzierten Expression von Cathelicidin und beta-Defensin eine Anzahl weiterer Reaktionswege eröffnet, die ebenfalls Immunaktivität und Hormonregulierung beeinflussen. Eine Blockade des VDR verhindert die Transkription von CYP24A1, ein Enzym, das normalerweise überschüssige Mengen des aktiven Vitamin D Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25-D) zerstört. Auch die Aktivierung der Protein Kinase A (PK A) durch bakterielle Cytokine bewirkt einen Anstieg der Produktion des Enzyms CYP27B1, was zu einer zunehmenden Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D (25-D) in 1,25-D führt. Beide Prozesse resultieren in einem Anstieg von 1,25-D.

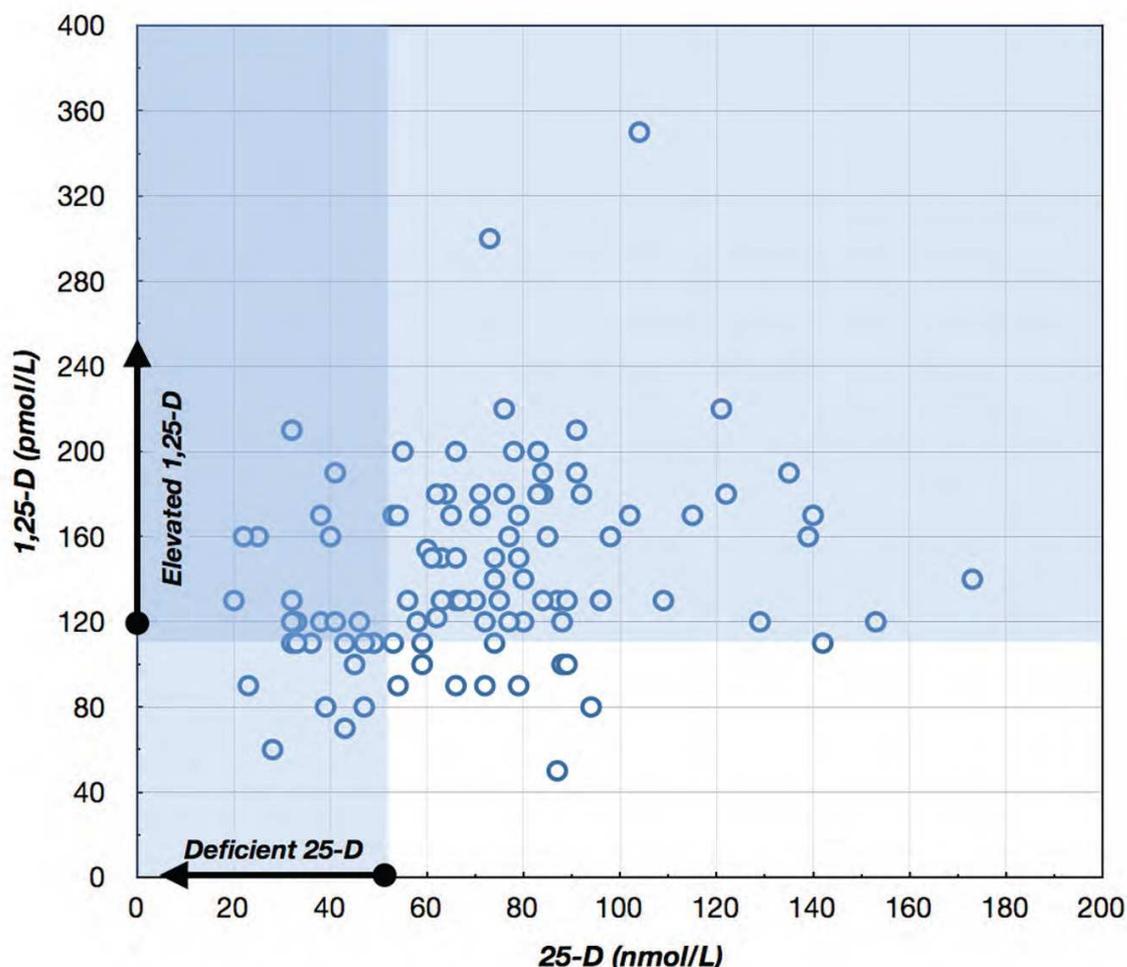


Abbildung 3: 25-D gegen 1,25-D in einer Kohorte aus 100 Autoimmunpatienten [69]

Hohe Werte an 1,25-D bei Autoimmunerkrankungen wurden in einer klinischen Einrichtung bestätigt. Maver et al. fanden, dass die 1,25-D Werte besonders in der Synovial-Flüssigkeit,

die die Gelenke umgibt, bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht waren.[66] Bei der Untersuchung einer Kohorte von 88 Patienten mit Morbus Crohns fanden Abreu et al. 35 Patienten (40%) mit erhöhten 1,25-D Werten, d.h. oberhalb der von den Autoren festgelegten Grenze von 60 pg/ml.[67] Bell beobachtete, dass Patienten mit Tuberkulose, Pneumonie, AIDS, streuende Candidiasis, Lepra, Rheumatoide Arthritis, Silikon-induzierte Granulomen, Wegeners Granulomatose, Hodgkins Krankheit, Lymphom, Histocytisches Lymphom, T-Zellen Leukämie, Plasma Zell Granulom, Leiomyoblastom, Seminom und subcutane Fettnekrose alle zu einem über dem Normalniveau liegenden 1,25-D Wert neigen.[68] Blaney et al. fanden, dass von 100 Patienten mit verschiedenen Autoimmun-Diagnosen 85% einen über dem Normalbereich liegenden 1,25-D hatten (Abb. 3).[69] Yoshizawa et al. berichteten, dass in VDR-knockout Mäusen {bei denen das VDR ausgeschaltet wurde}, einem Zustand, der sehr ähnlich dem einer extremen VDR Fehlregulierung ist, die 1,25-D Werte um den Faktor 10 anstiegen.[70] Das Verstehen der 1,25-D Rolle bei verschiedenen Entzündungszuständen wird jedoch dadurch erschwert, dass die meisten Forscher, die den Vitamin D Status erheben, nur das Konzentrationsniveau des inaktiven Vitamin D Metaboliten 25-D bestimmen.

In silico Forschung {mittels Computer dargestellt} zeigt, dass 1,25-D eine hohe Affinität nicht nur für VDR, sondern auch für viele der anderen Kernrezeptoren des Körpers hat.[71] Das legt nahe, dass es bei hohen Konzentrationen deren exogene {von außen kommende} Liganden verdrängen wird. Zu den Rezeptoren, die durch erhöhtes 1,25-D beeinflusst werden, gehören alpha Thyroid, beta Thyroid, der Glucocorticoid (Adrenalin) Rezeptor und der Progesteron Rezeptor (Abb. 4). Zum Beispiel hat 1,25-D eine sehr hohe Affinität zu Thyroid beta, wo es wahrscheinlich T3 und T4 aus der Bindungs-Tasche verdrängen kann (Tabelle 1).[71]

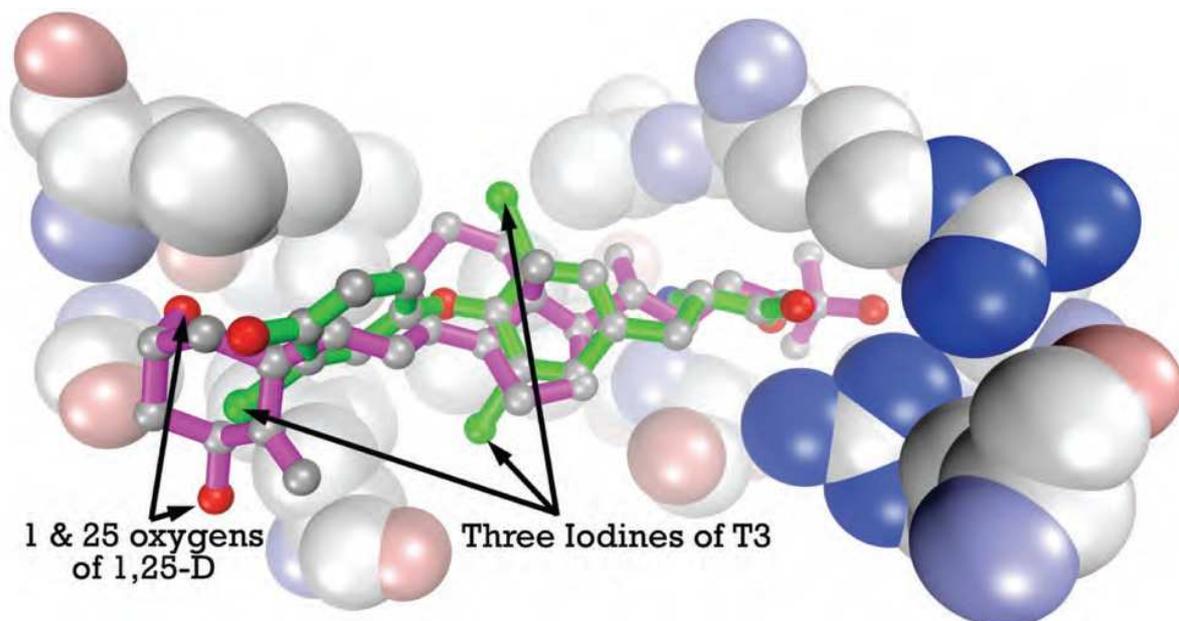


Abbildung 4: Der Thyroid -alpha Kernrezeptor und T3, sein natürlicher Ligand [PDB:2H77], überlagert mit der gebundenen Konformation {räumliche Anordnung} von 1,25-D. Da das XSCORE Kd für 1,25-D 8,4 ist, und für T3 ist er 7,2, ist es ersichtlich, dass 1,25-D fähig ist, T3 vom Anbinden an den Schlüssel-Rezeptor zu verdrängen.

Wenn 1,25-D das T3 daran hindert, Thyroid beta zu aktivieren, dann werden Gene mit dem Thyroid-beta-Promoter weniger energisch transkribiert. Das würde zu einer Thyroid Krankheit führen und erklären, warum zunehmende Konzentrationen an Thyroid Hormon

erforderlich sind, um bei fortschreitender chronischer Erkrankung die Thyroid Homöostase {Konstanthaltung} zu gewährleisten. Da weiterhin die Funktionen der Typ 1 Kernrezeptoren weitgehend voneinander abhängig sind, ist bei Fehlregulierung der Transkription von Thyroid-beta die System-weite Transkription beeinträchtigt.

Dies führt zur Unterbrechung der System-weiten Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMP). So wie das VDR für die Expression von Cathelicidin und beta-Defensin verantwortlich ist, so sind es andere Rezeptoren für andere AMPs. Brahmachary et al. haben gezeigt, dass der Glucocortikoid Rezeptor, der Androgen Rezeptor und der Vitamin-D Rezeptor für die Kontrolle von 20, 17 bzw. 16 Familien der 22 analysierten zuständig sind.[72] Fehlregulierung der VDR Aktivität führt also zu einem Anflut Effekt, der potentiell die Hauptmenge der körpereigenen antimikrobiellen Peptide unwirksam macht. Ein Patient, der in dieser Weise betroffen ist, dessen Immunsystem würde zunehmend beeinträchtigt werden, womit die krankmachenden Bestandteile der Mikrobiota sich mit größerer Leichtigkeit vermehren könnten.

Dies unterstützt ein Krankheitsmodell, bei dem entscheidende, für Autoimmunzustände verantwortliche Bestandteile der Mikrobiota die Reaktion des angeborenen Immunsystems einer Person allmählich im Laufe des Lebens abschalten, und zwar in dem Maße in dem Bakterien und andere Pathogene sich im Mikrobiota ansammeln. Crohns Krankheit ist bereits charakterisiert durch eine verminderte funktionale antimikrobielle Aktivität, besonders bezüglich der Expression von Cathelicidin und beta-Defensin.[73] Schließlich können Gene des angesammelten mikrobiellen Metagenoms eine klinische Krankheitssymptomatik anfachen, so eine einer Autoimmun-Diagnose, oder sie bringen einfach die mit den Beschwerden und Schmerzen des Alterns verbundenen Entzündung voran.

Tabelle 1: Affinität natürlicher Liganden und von 1,25-D für verschiedene Kernrezeptoren

nuklear Rezeptor	natürlicher Ligand	natürlicher Ligand (Kd)	1,25-D (Kd)
α -Thyroid	T3	7,20	8,41
β -Thyroid	T3	7,18	8,44
Glucocorticoide	Cortisol	7,36	8,12
Androgen	Testosteron	7,38	8,05
Progesteron	Progesteron	7,53	8,09

Und tatsächlich korreliert das lebenslange Ansammeln von zunehmend vielfältiger Mikrobiota direkt mit der vom Alter abhängigen Zunahme an Krankheiten und Symptomen, die mit Entzündungen in Zusammenhang stehen. Der Begriff „Inflammaging“ {von inflammation=Entzündung und aging=Altern} wurde geprägt, um „das heute breit akzeptierte Phänomen, dass Altern verbunden ist mit gering-gradig chronischer systemischer hoch Regulierung der Entzündungsreaktion, und dass die zugrunde liegenden entzündliche Veränderungen bei den meisten Alterskrankheiten auftreten“, zu erklären.[74]

Da die Expression von 1,25-D auch in der zyklisierenden menschlichen Gebärmutter-schleimhaut erfolgt und um 40% während des Schwangerschaftsbeginns ansteigt, sind Frauen, durch den potentiellen Abfall der AMP Expression aufgrund einer VDR Fehlregulierung, überproportional einer möglichen Beeinträchtigung ausgesetzt.[75] Dies bringt mit sich, dass Frauen viel leichter eine vielfältigere Mikrobiota akkumulieren können als Männer, womit erklärt werden könnte, warum Frauen ein höheres Risiko bezüglich der meisten Autoimmun-Diagnosen haben.

Sukzessive Infektionen und Variabilität von Krankheitsbeginn und Krankheitsbild

Die Zusammensetzung der Mikrobiota einer Person ist einmalig: Menschen können nur 1% der selben Spezies gemeinsam haben.[76] Geht man davon aus, dass das menschliche Mikrobiom grundsätzlich die Rolle des Verursachers bei Autoimmunkrankheiten spielt, so wird es kaum Zufall sein, dass die Einmaligkeit, mit der sich die Symptome der Autoimmunerkrankung bei jedem Patienten entwickeln, parallel geht mit der unglaublichen Vielfalt des menschlichen Mikrobioms. Traditionell sind Krankheiten verstanden worden als Einzelereignis, die ihre jeweiligen und unterschiedlichen Pathologien haben. Daher die Betonung der Diagnose. Wenn aber das Spektrum der Autoimmunkrankheiten von einem gemeinsamen Faktor herrührte, nämlich den mikrobiellen „Einwohnern“ einer Person, dann könnte die Variabilität der Krankheiten mit der jeweiligen Art der Anhäufung und Entwicklung der menschlichen Mikrobiota in der Person erklärt werden. Kürzlich untersuchten Enck et al. die fäkale Flora von Stuhlproben von 35292 Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 96 Jahren mit dem Ziel, die altersabhängige relative Häufigkeit und Zusammensetzung verschiedener Bakterienspezies zu verfolgen.[16] Er fand, dass zwar die Anzahl an Bakterien in den fäkalen Mikrobiota mit dem Alter stabil blieb, aber die Zusammensetzung der Mikrobiota wurde mit zunehmendem Alter der Probanden vielfältiger, wobei bei den über 60 jährigen die deutlichsten Änderungen auftraten. Bei ältere Probanden war die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen von Mikroben, die mit chronischen Krankheiten in Zusammenhang gebracht werden, wie *Enterococcus* und *E. coli*, viel höher.

Eine Reihe von Mikroben, die die Immunaktivität verlangsamen, wurde schon identifiziert, was anzeigt, dass eine bakteriell oder viral bedingte Unterdrückung des angeborenen Immunaktivität in viel größerem Ausmaß auftreten kann als früher angenommen. Jedes Pathogen, das die Immunaktivität verringert, macht es für den Wirt leichter, weitere Pathogene aufzunehmen, die ihrerseits die Immunaktivität weiter senken können, womit ein Schneeballeffekt entsteht. Dieser Prozess ist als aufeinanderfolgende Infektion bekannt und gibt uns ein Rahmenwerk, um zu verstehen, wie sich sowohl Krankheiten des Gastrointestinaltrakts entwickeln als auch eine Reihe anderer Autoimmun- und Entzündungs-Krankheiten. Indem die humanen Gene durch erworbene Komponenten der Mikrobiota hoch- oder runtergeregelt werden, verlässt der Körper weiter und weiter seinen natürlichen Zustand der Homöostase {Konstanthaltung des inneren Milieus}. Infizierte Zellen kämpfen in der Anwesenheit zahlreicher von pathogenen Genomen geschaffener Proteine und Enzyme zunehmend um eine korrekte Produktion der menschlichen Metabolite {Stoffwechselprodukte}.

Die Leichtigkeit, mit der eine Person aus der Umwelt oder von einer anderen Person Pathogene aufnimmt, hängt weitgehend von dem Zustand seines Immunsystems ab. Von jenen Menschen, die eine geringe pathogene Last mit sich tragen, und die noch ein aktives angeborenes Immunsystem haben, kann man erwarten, dass sie akute und chronische Pathogene, auf die sie treffen, abtöten. Umgekehrt werden Personen mit einem geschwächten Immunsystem mit der Zeit Pathogene ansammeln. Wir haben bereits diskutiert wie VDR Fehlfunktion gemeinsam mit adrenaler und androgyner Fehlfunktion zu einem geschwächten angeborenen Immunsystem führen können, jedoch gibt es noch viele weitere Faktoren, die eine Rolle spielen. So fanden beispielsweise Bukholm und sein Team, dass eine Infektion mit Maser Virus die Zellen einer Zellkultur empfänglicher für eine sekundäre Bakterien-Invasion macht.[77]

Es wurde gezeigt, dass auch Stress die Immunfunktion behindert, indem er die Aktivität der natürlichen Killerzellen, die Lymphozyten Population, die Lymphozyten Vermehrung und die Antikörperproduktion verhindert und latente Virusinfektionen reaktiviert.[78] Zu den schon

nachgewiesenen gesundheitlichen Konsequenzen gehören eine verzögerte Wundheilung, eine verschlechterte Reaktion auf Impfungen und Entstehung und Voranschreiten von Krebs.[79] In Abhängigkeit von Art und Anzahl der Stress-Ereignisse im Laufe eines Lebens können Personen empfänglicher werden für das Aufnehmen von Mikroben im Laufe der Zeit. Man kann erwarten, dass die Immunantwort nach traumatischen Ereignissen wie einer Operation, einem Autounfall oder sogar nach einer Schwangerschaft besonders schwach ist.[80]

Leute akkumulieren Mikrobiota verändernde Pathogene in unendlich vielen Weisen, von denen soziale Kontakte die offensichtlichsten sind. Menschen in großer Nähe zu einander und besonders Ehepartner und Kinder nehmen Komponenten des jeweils anderen Mikrobioms auf.[81] Mitarbeiter im Gesundheitswesen haben eine höhere Rate an bestimmten Autoimmun- und Entzündungszuständen einschließlich Brustkrebs und malignem Melanom.[82] Bloßes Händeschütteln führt zur Übertragung zahlreicher Mikroben.[83] Eine Genanalyse der Bakterien auf den Händen von Studenten, die einen Prüfungsraum verließen, erfasste 332000 genetisch unterscheidbare Bakterien, die zu 4742 unterschiedlichen Spezies gehörten. 45% der gefundenen Spezies waren als selten angesehen worden. Das markiert eine hundertfache Zunahme der Anzahl an nachgewiesenen Bakterienspezies verglichen mit früheren Studien zur Erfassung der humanen Hand-Mikrobiota, die nur auf Kulturmethoden {Anzucht in der Petrischale} beruhten.

Fettleibigkeit wird gegenwärtig nicht als Autoimmunzustand angesehen, aber Christakis und Fowler kamen kürzlich im Ergebnis einer quantitativen Analyse eines eng untereinander verbundenen sozialen Netzwerkes zu dem Schluss, dass Fettleibigkeit zwischen Personen übertragen wird.[84] Das Risiko einer Person, fettleibig zu werden, erhöht sich um 57%, wenn sie einen fettleibig werdenden Freund/in hat, und um 37% wenn der Ehepartner fettleibig wird. Obwohl, wie das Team schlussfolgerte, Leute das Verhalten von Freunden oder der Familie soweit nachahmen können, dass sie Gewicht zulegen oder abnehmen, ist es auch möglich, dass die große Nähe zwischen vielen Mitgliedern der Studie einen Austausch von Mikroben ermöglicht haben könnte. Da die Zusammensetzung der Bakterien in dem Verdauungstrakt in etlichen Fällen mit der Entwicklung von Fettleibigkeit in Verbindung gebracht werden konnte [85], ist Fettleibigkeit vielleicht, in manchen Fällen, buchstäblich übertragbar. Es scheint wahrscheinlich zu sein, dass das selbe für jeden Autoimmunzustand mit infektiöser Ätiologie gesagt werden könnte.

In manchen Fällen können Pathogene im Mutterleib erworben worden sein, insbesondere wenn die Mutter bereits an einer oder mehreren Autoimmun- oder Entzündungs-Diagnosen leidet. Vergleichbar ist, dass Bakterienspezies, zu denen *Staphylococcus epidermidis*, *Sterptococcus viridans*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus* und andere gehören, im Sperma nachgewiesen wurden.[86] Für *Mycobacterium tuberculosis* und *Influenza H5N1* wurde gezeigt, dass sie die Plazenta-Barriere durchqueren können. Infektion mit *Shigella*, die bereits mit Implantationsversagen, spontaner Fehlgeburt und Frühgeburt in Zusammenhang gebracht wird, wird jetzt als Ursache von Endometriose vorgeschlagen.[87] DiGiulio untersuchte die ribosomale DNA (rDNA) von Bakterien, Pilzen und Archaea aus dem Fruchtwasser von 166 Frauen mit intakten Membranen im Frühgeburtslabor. 15% der Probandinnen hatten Mikroben von insgesamt 18 unterschiedlichen Stämmen, einschließlich *Sneathia sanguinogens*, *Leptotrichia amnionii* und ein nicht zuordnenbares, nicht kultiviertes und bisher nicht charakterisiertes Bakterium. Eine positive PCR stand in Zusammenhang mit histologischer Chorioamnionitis und Funisitis. Die Korrelation zwischen positiver PCR und Frühgeburt war 100%ig.

Pathogene können auch von der Mutter aufs Kind übertragen werden durch, beispielsweise, das Stillen. Das humane Papillomavirus Typ 16 (auch genannt hoch-Risiko HPV-16), das mit Gebärmutterhalskrebs in Zusammenhang steht, wurde in Muttermilch von Frauen kurz nach der Geburt ihres Babies gefunden.[88] Pathogene können auch von Person zu Person durch Körperflüssigkeiten übertragen werden, die freigesetzt werden beim Husten, Niesen und Intimkontakten, und sie werden nahezu überall in unserer Umwelt gefunden. Zum Beispiel befinden sich nicht-tuberkulöse *Mycobacteria* und andere opportunistische {bei gesunden Menschen nicht Krankheit erregend} humane Pathogene hoch angereichert in Biofilmen von Duschköpfen - >100faches der Konzentration des Wassers. Katheder, die zur Behandlung von Harwegsinfektionen und anderer Zustände genutzt wurden, enthielten manchmal reichliche Mengen an Biofilm.

Frühe Infektionen machen eine Person für spätere chronische Erkrankung anfällig

Die meisten Bakterien, die mit Autoimmunkrankheiten zusammenhängen, sind langsam wachsende Pathogene, deren Wirkungen Dekaden brauchen, um manifest {erkennbar} zu werden.[89] In diesem Sinne können Bakterien, die in jungen Jahren erworben wurden, die Mikrobiota letztlich in einer Weise ändern, wie sie jahrzehntelang nicht erkannt werden kann. Merkler et al. führen aus: „Genetisch empfängliche Personen werden anscheinend durch Infektionen in früher Kindheit Jahre oder sogar Jahrzehnte vor dem klinischen Auftreten anfällig für [solche Krankheiten, wie] Multiple Sklerose oder Diabetes Typ 1.“[90] Zur gleichen Ansicht kommt im Jahre 2006 ein Report des Centers for Disease Control (CDC): „Das Alter einer Person zum Zeitpunkt der Infektion – von intrauterin oder perinatal (der Zeitraum rund um die Geburt), über Kindheit und Jugendalter, bis zum Erwachsenenalter und dem Alter – kann weiterhin das Risiko, chronisch krank zu werden, beeinflussen. So wird beispielsweise das Risiko, eine adulte {im Erwachsenenalter} oder pediatriische {im Kindesalter} chronische Leberkrankheit zu entwickeln, durch eine perinatale Herpes Virus Infektion dramatisch erhöht. Wiederkehrende oder vielleicht serielle Infektionen mit bestimmten Erregern könnte ebenfalls das Risiko einer Person für chronische Krankheiten bestimmen.“[91]

Somit werden in Wahrheit, während die Medizin allgemein annimmt, dass eine einmal von einer akuten Krankheit genesene Person in den Zustand völliger Gesundheit – sogenannte „sterilisierende Immunität“ – zurückkehrt, die Langzeit-Konsequenzen einer akuten Infektion noch ziemlich dürftig verstanden. Neugeborene, die bestimmte Bakterientypen in ihrem Rachen haben, wie *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*, haben ein erhöhtes Risiko, früh im Leben wiederkehrendes Keuchen oder Asthma zu entwickeln.[92] Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit Guillain-Barré Syndrom, vermutlich ein Autoimmun Zustand, haben eine Vorgeschichte mit einer früheren Respirationstrakt- oder gastro-intestinalen {Magen-Darm-} Infektion.[28] Pränatale Infektionen wie Rubella, Influenza und Toxoplasmose stehen alle mit erhöhtem Auftreten von Schizophrenie in Zusammenhang, wobei die Kinder von Müttern, die während der ersten drei Schwangerschaftsmonate Influenza hatten, ein 7fach höheres Risiko für Schizophrenie haben.[93] Reaktive Arthritis (Reiters Syndrom) wird klassischerweise in der Folge von Infektionen mit Enteropathogenen, wie *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* und *Shigella* gesehen.[94] Akute Gastroenteritis, nach Infektion mit denselben Pathogenen verursacht bei etwa 6-17% der Patienten die Entwicklung eines chronischen Reizdarm Syndroms.

In einem besonders herausforderndem Experiment injizierte ein Team um Doron Merkler und dem Nobelpreisträger Rolf Zinkernagel Cytomegaloviren (CMV) in das Gehirn von wenige

Tage alten Mäusen.[90] Das angeborene Immunsystem der Mäuse war in der Lage, CMV aus den meisten Geweben zu eliminieren, außer aus denen des Zentralnervensystems. Als Ergebnis persistierte das Virus im Gehirn der Mäuse. Später im Leben, wenn die Mäuse durch eine Infektion mit einem gleichartigen Virus herausgefordert wurden, entwickelten sie einen Zustand, der einer Art von Autoimmunkrankheit ähnelte, und starben. Das Team bezeichnete dies als „virales déjà vu“ {virales „schon mal gesehen“}.

Vorfälle von Lebensmittelvergiftung geben auch Hinweise auf ungelöste Merkmale akuter Infektionen. Siegler et al. bemerkten, dass 10% der Personen, die an einer *E. coli* Lebensmittelvergiftung gelitten haben, später eine relativ seltene lebensbedrohliche Komplikation, genannt Hämolytisch Uremisches Syndrom (HUS), entwickelten, bei dem Nieren und andere Organe versagen.[95] Gemäß dieser Studie werden 30-50% der Patienten, die eine *E. coli* Lebensmittelvergiftung überstanden haben, nach 10-20 Jahren Nierenbedingte Probleme haben, wie hohen Blutdruck aufgrund vernarbter Nieren, langsam versagende Nieren oder sogar Nierenversagen im Endstadium, das Dialyse erfordert.

Auch durch Blutspende, Knochenmark Transplantation oder Organ Transplantation können Mikroben übertragen werden, die, wenn sie pathogen sind, mit der Zeit die Zusammensetzung der Mikrobiota sehr durcheinander bringen können. Der Begriff „Spender-erworbene Sarkoidose“ bezieht sich auf die Entwicklung von Sarkoidose in mutmaßlich naiven (nicht Sarkoidose habenden) Transplant-Empfängern, die Gewebe oder Organe von Spendern erhielten, von denen nicht bekannt war oder vermutet wurde, dass sie aktive Sarkoidose haben.[96] Murphy untersuchte über 8500 Personen in den United Kingdom (UK), die zwischen 1996 und 2003 eine Herzoperation hatten.[97] Patienten, die eine Transfusion mit roten Blutzellen erhalten hatten, hatten ein dreifach höheres Risiko für eine Herzattacke oder einen Schlaganfall und ein höheres Risiko für Infektionen, für Wiedereinweisung ins Krankenhaus und für Tod, verglichen mit Herzpatienten, die kein Blut erhalten hatten. Das mit der Bluttransfusion verbundene Risiko war nicht beeinflusst durch das Alter des Patienten, sein Hämoglobinwert oder den Grad seiner Behinderung zur Zeit der Transfusion. Murphy et al. schlussfolgerten in der Zeitschrift *Circulation*: „Eine Transfusion roter Blutzellen scheint für nahezu alle Herzoperation Patienten gefährlich zu sein und verschwendet eine Mangelware und andere Ressourcen des Gesundheitswesens.“[97]

Komorbidity

Das katastrophale Versagen des menschlichen Metabolismus, das wir bei Autoimmunkrankheiten sehen, die auf den ersten Blick so vielfältig und so unterschiedlich mit ihren verschiedenen Diagnosen erscheinen, ergibt sich als Folge eines einzigen, zugrundeliegenden Mechanismus: einer allgegenwärtigen Mikrobiota, von der viele die Fähigkeit entwickelt haben, in den Cytoplasmen kernhaltiger Zellen zu persistieren. Unterschiede zwischen Individuen, die alle im Laufe der Zeit eine einzigartige Mikrobiota erwerben, sind deren Virulenz, ihr Aufenthaltsort und die Zusammensetzung der pathogenen Spezies. Die hohe Rate an Komorbidity bei Entzündungsdiagnosen [98] unterstützt diese Erklärung. Solche Co-Morbidity zwischen scheinbar nicht verwandten Krankheiten kann nicht mit den Gesetzen des Durchschnitts erklärt werden – das Risiko einer Autoimmunerkrankung ist nicht gleichmäßig verteilt. Abbildung 5 zeigt das Ausmaß an Komorbidity, die zwischen verschiedenen Entzündungs-Diagnosen beobachtet wurden. Jede „Speiche“ entspricht einer Publikation aus PubMed, die eine signifikante statistische Beziehung zwischen Patienten mit einer Entzündungskrankheit und der nächsten Entzündungskrankheit aufzeigt.

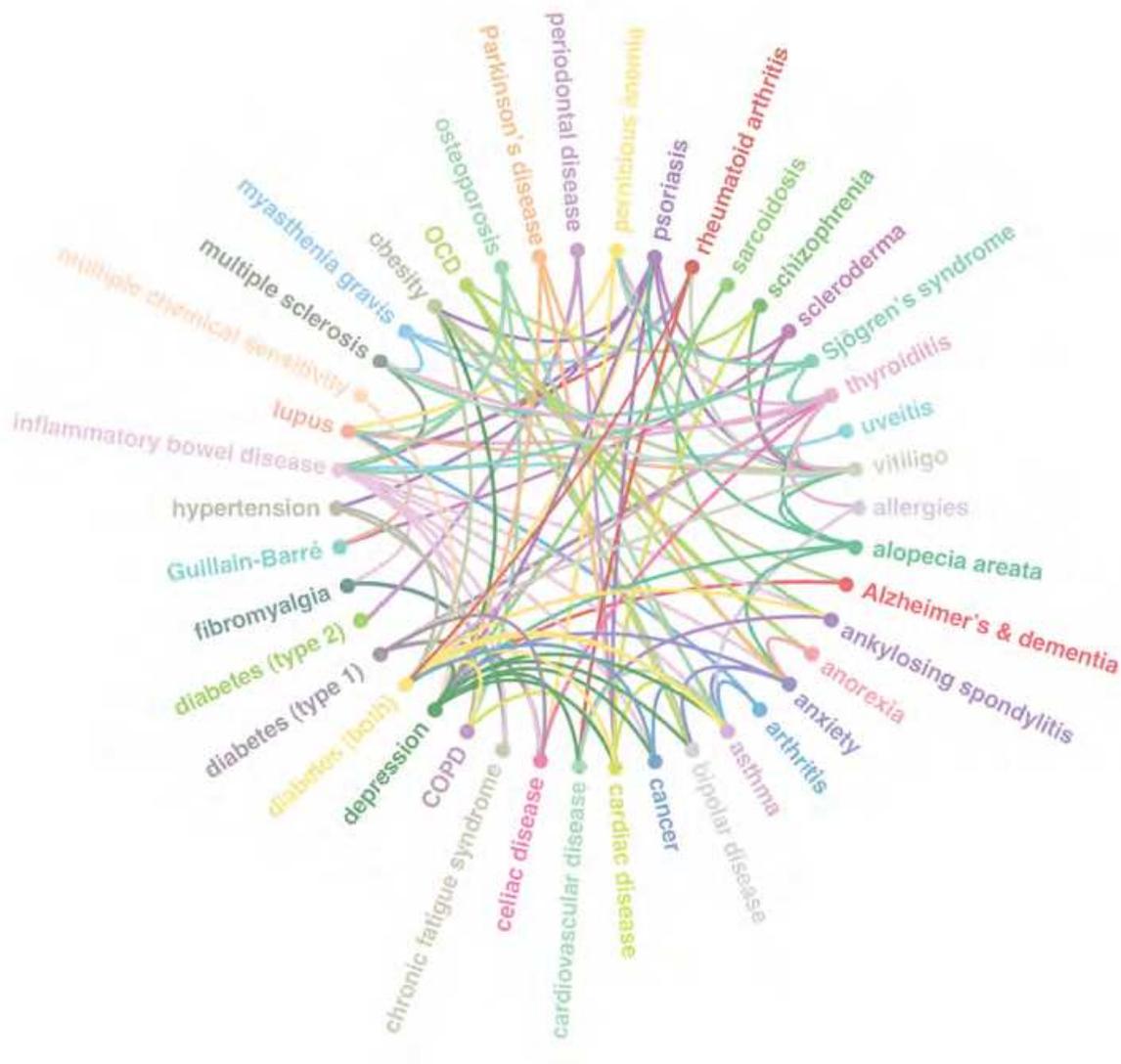


Abb. 5: Komorbiditäten zwischen gewöhnlichen Entzündungskrankheiten. Jede „Speiche“ diese Rades entspricht einer publizierten, in MEDLINE erfassten Studie, die einen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen zwei Krankheiten darstellt.

Im Fall von Multipler Sklerose identifizierten Barcellos et al. koexistierende Autoimmun-Phänotypen {Typen äußerer Erscheinung} bei 176 Patienten mit Multipler Sklerose aus Familien, bei denen mehrere Mitglieder diese Krankheit haben, und deren Verwandten ersten Grades.[99] Insgesamt wurden 176 Familien (mit 386 Personen, und 1107 Verwandte ersten Grades) hinsichtlich einer Vorgeschichte mit anderen Autoimmun-Störungen überprüft. 46 (26%) der 176 Ausgangspatienten berichteten von mindestens einer koexistierenden Autoimmun-Störung. Die häufigsten waren Hashimoto's Thyroiditis (10%), Psoriasis (6%), entzündliche Darmkrankheit (3%) und rheumatische Arthritis (2%). 112 Familien (64%) mit einer Vorgeschichte von Multipler Sklerose berichteten von Autoimmun-Störungen (ausschließlich Multiple Sklerose) bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades. Hashimoto's Thyroiditis, Psoriasis und entzündliche Darmkrankheit waren ebenfalls die häufigsten Diagnosen bei diesen Familienmitgliedern. Solche hohen Raten an Co-Morbidität unterstützen ein Modell der Autoimmun-Zustände, nach dem keine zwei Personen mit derselben Diagnose jemals das exakt gleiche Krankheitsbild entwickeln; die

Wechselwirkungen zwischen dem Genom einer Person und seinem einzigartigen Metagenom sind so variantenreich, dass sie selten zwischen verschiedenen Personen identisch sind.

Es ist zu beachten, dass Abb. 5 nahelegt, dass Patienten mit Autoimmun-Diagnosen auch eine viel höhere Wahrscheinlichkeit haben, an mentalen Zuständen wie Depression und Angst zu leiden. Zunehmende klinische Beweise, einschließlich die von unserer eigenen Studie [100], bestätigen, dass die Mikrobiota an neurologischen Krankheitszuständen beteiligt ist. Das legt nahe, dass Autoimmun- und auch neurologische Diagnosen, die gegenwärtig separaten medizinischen Spezialisierungsrichtungen zugewiesen werden, höchst wahrscheinlich von derselben ursächlichen Fehlregulierung der mikrobiellen Population resultieren.

Autoimmun- und Entzündungszustände leiden auch an Merkmalsbeschreibungen. Zum Beispiel beeinflusst eine VDR Fehlregulierung nicht nur den Zustand der Autoimmunkrankheit. Forscher haben von einer epigenetischen {nicht im Gen festgelegt} Unterdrückung von VDR Genexpression und Aktivität in Choriocarcinom Zelllinien berichtet.[101] Weiterhin ist das VDR für die Expression von Genen verantwortlich, die sowohl bei Autoimmun- wie auch bei Entzündungsprozessen einbezogen sind. Es transkribiert {setzt die in DNA kodierte Information in die entsprechende RNA um} den Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (IGFBP-3),[102] der die Entwicklung von Diabetes beeinflusst, und es ist verantwortlich für die Bildung des Metastasis Suppressor Protein 1 (MTSS1) {Metastasen unterdrückendes Protein 1}, das eine lebenswichtige Rolle bei der Unterdrückung des Zell-Zyklus und der Förderung der Apoptose {Zell-Selbstmord} von Krebszellen spielt.[102] Zieht man einen Trennungsstrich zwischen Autoimmun- und Entzündungs-Krankheiten, wird das Erkennen und Untersuchen dieser und anderer gemeinsamer Mechanismen schwieriger.

Ursache oder Zusammenhang

Wenn die meisten Autoimmun- und Entzündungs-Zustände tatsächlich aus denselben zugrundeliegenden Krankheitsprozessen entstehen, dann müssen wir einige der Ursachen-Wirkungs-Beziehungen überprüfen, deren Existenz bei Entzündungszuständen postuliert wurden. Beispielsweise wird gemeinhin geglaubt, dass Fettleibigkeit ein ursächlicher Faktor bei der Entwicklung von Diabetes ist.[103] In der Tat haben Patienten mit Diabetes Typ 2 eine so hohe Wahrscheinlichkeit, krankhaft fettleibig zu werden, dass diese zwei Zustände manchmal zusammengefasst als „Diabesity“ bezeichnet werden [104] {von Diabetis und obesity=Fettleibigkeit}. Fettleibigkeit wurde mit der mikrobiellen Zusammensetzung in den Eingeweiden in Verbindung gebracht [105], die das Ergebnis eines mikrobiellen Prozesses ist. Roesch et al. fanden, dass der Ausbruch von Diabetes Typ1 an die Anwesenheit spezieller Bakterien in den Mäuse-Eingeweiden gebunden ist.[106] Hinzu kommt, dass mindestens eine mikrobielle Spezies, *Streptomyces achromogenes*, eine Substanz absondert, Streptozokin, welche direkt Diabetes Typ1 hervorrufen kann.[107] Der Diabetes Krankheitsprozess macht es auch für das Immunsystem deutlich härter, die mikrobielle Zusammensetzung in dem Verdauungstrakt zu regulieren. Insbesondere können Spezies, die extrem effektiv Kalorien aus der Nahrung gewinnen können, gedeihen, während ihre harmlosen Gegenspieler die Unterlegenen sein werden. Die Expression von Hormonen, die den Appetit regulieren, wie Leptin oder Ghrelin, könnte ebenfalls durch die bakterielle Mikrobiota fehlreguliert werden.[108] So führt zum Beispiel eine *H. pylori* Infektion zu einer Verringerung des zirkulierenden Ghrelin aufgrund einer Verringerung an Ghrelin produzierenden Zellen in der Magenschleimhaut.[109] In manchen Fällen könnte das zu Gewichtszunahme führen sogar ohne übermäßigen kalorischen Verzehr.[110] Im Licht der obigen Ausführungen können Fettleibigkeit und Diabetes besser als sich gleichzeitig entwickelnd beschrieben werden.

Behandlungen, die auf die beiden Krankheiten gemeinsam zugrunde liegenden Faktoren zielen, könnten sich als die wirksamsten erweisen.

Der gleiche Zwiespalt liegt bei anderen Paaren von parallelen Krankheitszuständen vor: Zahnzerfall und Demenz, rheumatoide Arthritis und Uveitis, hohes Cholesterin und Herzerkrankung, und andere mehr. Es ist viel wahrscheinlicher, dass jeweils beide Zustände sich aus einer gemeinsamen metagenomischen Mikrobiota entwickeln, als dass der eine Zustand Ursache des anderen ist.

Mikrobielle Wechselwirkung und Krankheit

Eines der stärker hervortretenden Charakteristika von non-obese diabetischen (NOD) {nicht fettleibig diabetisch} Mäusen ist, dass eine Einwirkung von *Mycobacteria* den Ausbruch von Diabetes verhindern kann, während im selben Tier Lupus ausgelöst wird.[111, 112] Während es schwierig ist, dieses Phänomen anhand des Studiums des Mäuse-Genoms zu interpretieren, kann eine Berücksichtigung des Metagenoms der Maus helfen. Wenn, wie beim Menschen, das im Verlauf der Zeit angesammelte Mäuse Metagenom Krankheit verursacht, dann können die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen mikrobiellen Spezies uns etwas sagen. Sogar innerhalb des Zusammenseins mit extrem symbiotischen {zum gegenseitigen Nutzen} Verhalten, im Biofilm, konkurrieren die Bakterien untereinander, sie „betrügen“ sich dabei sogar.[113] Wir würden viele Antibiotika nicht haben, wenn es den Wettbewerb unter den Bakterienspezies nicht gäbe. So wurden zum Beispiel die frühen Tetracyclin-Antibiotika von *Streptomyces* Spezies abgeleitet, und sie sind toxisch für eine Anzahl von deren Wettbewerbern.

Bei den NOD Mäusen kann das Einbringen einer neuen Bakterienspezies in die Mikrobiota, von *Mycobacteria*, die Mikrobiota derart ändern, dass der Diabetes Krankheitszustand verschwindet oder sich zumindest verringert. Gleichzeitig erlaubt das Mikrobiota Lupus sich stark zu vermehren oder zu dominieren. Ein ähnlicher Wettkampf zwischen Mikroben kann auch erklären, warum Lupus die Entwicklung von Malaria (*Plasmodium falsiparum*) verhindert.[114]

Beim Autismus, ein Entzündungszustand, der mit mehreren einzigartigen mikrobiellen Populationen in Zusammenhang gebracht wurde,[115] kann eine vergleichbare Dynamik am Werk sein. Bei Kindern mit diagnostizierter Autismus Spektrum Verwirrung wurde gezeigt, dass Fieber, verursacht durch hinzutretende bakterielle oder virale Infektionen, wie die des oberen Respirationstraktes {Atmungstrakt}, vorübergehend das verwirrte Verhalten, wie Erregbarkeit und unpassende Sprache, verringert.[116]

Magenoperationen verändern ausnahmslos die Zusammensetzung der gastrointestinalen Mikrobiota. DePaula et al. fanden, dass in Brasilien 39 Patienten mit Diabetes Typ 2, die sich einer bariatrischen Operation {Op. wegen/gegen Fettleibigkeit} unterzogen hatten, danach nicht länger Insulin Therapie brauchten.[117] Alle Patienten erfuhren auch eine Normalisierung ihrer Cholesterin Werte, 95,8% hatten ihren Bluthochdruck unter Kontrolle und 71% erreichten die angepeilten Triglycerid Werte. Dies korreliert mit Daten, die zeigen, dass die intestinale Bakterienpopulation von normalgewichtigen Personen, von krankhaft übergewichtigen und von Personen, die eine Magen-Bypass Operation hatten, deutlich unterschiedlich sind. So waren zum Beispiel *Firmicutes* bei normalgewichtigen und übergewichtigen Personen vorherrschend, aber deutlich verringert bei Personen, die eine

Magen-Bypass Operation hatten, bei denen dagegen Gammaproteobakterien zugenommen hatten.[118]

Andere mikrobielle Wechselwirkungen können die Pathogenität von einer oder mehrerer involvierter Spezies verändern. Das pathogene Potential von *Heliobacter hepaticus* in einem Experiment mit Säugetier-Colitis {Colitis=Dickdarmkatharr} wird durch die Anwesenheit verschiedener Stämme von *Bacteroides fragilis* verändert. Wenn das bakterielle Polysaccharid PSA auf der mikrobiellen Zelloberfläche von *B. fragilis* gebildet worden ist, unterdrückt es die Produktion von pro-entzündlichem Interleukin-17 bei *H. hepaticus*. [119] Hoffman et al. fanden, dass bei der gemeinsamen Inkubation {Anzüchtung} von *Pseudomonas aeruginosa* und *S. aureus* von *P. aeruginosa* ein Protein (HQNO) gebildet wird, das *S. aureus* vor der Ausrottung durch üblicherweise verwendete Aminoglykosid Antibiotika, wie Tobramycin, schützt.[120] Auch in Fällen von *P. aeruginosa* und *S. aureus* Co-Infektion in Gegenwart von HQNO können kleine Kolonien von *S. aureus* Varianten entstehen, die vom Immunsystem schwieriger anzugreifen sind. Obwohl wir noch weit entfernt davon sind, die ganze Natur dieser mikrobiellen Wechselwirkungen zu verstehen, so ist es doch klar, dass eine Mikrobiota sich ständig entwickelt, so dass die Symptome einer Krankheit selten nach Stärke und Art gleichbleibend sind.

Familiäre Häufung

Die Hypothese *gemeinsame Krankheit – gemeinsame Variation* suggeriert, dass chronische Krankheiten das Produkt von irgendeinem der tausenden krank-machenden Allelen {Allel = eine bestimmte Ausprägung eines Gens, das sich auf einem bestimmten Ort auf einem Chromosom befindet} sind. Das Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) {SNPs = Varianten einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang} Katalogisierungs-Projekt HapMap hat über 3,1 Millionen SNPs identifiziert, und viele weiter werden mit fortschreitendem Projekt noch erwartet. Jedoch nur ein Bruchteil dieser SNPs trägt zu etwas mehr als einem minimal statistisch erhöhtem Krankheitsrisiko bei.[121] Zum Beispiel ist bei Krebs die pro Allel ermittelte Wirkgröße {In der Statistik ein Maß für die Stärke einer Beziehung zwischen 2 Variablen in einer statistischen Population}, kleiner als 1,3, wie im Ergebnis von nahezu alle Regionen erfassender Genome Wide Association Studies (GWAS) gefunden wurde {GWAS = Untersuchung aller oder fast aller Gene von unterschiedlichen Individuen, um zu sehen, wie weit die Gene von Individuum zu Individuum variieren}. Während über 85 Regionen in überzeugender Weise mit über einem Dutzend verschiedene Krebsarten in Zusammenhang gebracht werden konnten, konnten bloß fünf Regionen mit mehr als einem unterscheidbaren Krebstyp assoziiert werden.[121] Stephan Chanock vom NIH {National Institute of Health = Nationale Institut für Gesundheit der USA} sagt dazu: „Nahezu jeder SNP-Kandidat (der mit Krebs assoziiert wird) hat über lang versagt – vielleicht fünf oder sechs sind reell, legt man strenge Maßstäbe an“.[persönliche Mitteilung]

Es scheint so, dass andere Faktoren als nur die Mendel'sche Vererbung wirken. Das erhöhte Risiko eine chronische Erkrankung unter nicht-verwandten Personen in enger Nachbarschaft – sogenannte Fall-Cluster – deutet stark auf einen vorliegenden Infektions-Mechanismus hin. Der Beweis, dass die Autoimmunkrankheit Sarkoidose übertragbar ist, ist besonders stark. In einer Studie mit 215 Sarkoidose Patienten wurden 5 Ehepaare gefunden, wo beide Partner die Krankheit hatten – eine Anzahl, die 1000 mal größer ist als nach dem Zufallsprinzip zu erwarten war.[122] Das NIH ACCESS Forschungsteam bemerkte ebenfalls, dass das Sarkoidose-Risiko um das nahezu fünffache erhöht ist bei Eltern und Geschwistern von Sarkoidose Patienten. Eine Fall-Studie der Einwohner der Isle of Man zeigte auf, dass 40% der Personen mit Sarkoidose in Kontakt standen mit einer anderen Person, die die Krankheit

hat; verglichen mit 1 bis 2% der Kontrollpersonen.[123] Eine andere Studie berichtete von drei Fällen an Sarkoidose unter zehn Feuerwehrmännern, die zusammen die Lehre machten.[124]

Die Literatur enthält viele Beispiele unerwarteter familiärer Zusammenhänge zwischen scheinbar gesonderten Krankheitspathologien. So wurde beispielsweise 2008 in einer Untersuchung von Eltern von Kindern mit Autismus gefunden, dass bei diesen Eltern die Wahrscheinlichkeit, wegen mentaler Störungen stationär behandelt worden zu sein, höher war als bei Eltern einer Kontrollgruppe, wobei Schizophrenie bei diesen Müttern und Vätern häufiger als bei den Kontroll-Eltern war.[125] Was Schizophrenie und Autismus anbelangt, so wurden beide mit pränataler Virusinfektion in Zusammenhang gebracht.[126] Obwohl ein Fötus diese und viele andere Pathogene direkt aufnehmen kann, bestimmen nachfolgende Infektionen, dass im Kindesalter die Infektion sich mit Symptomen manifestiert, die von denen ihrer Eltern abweichen können. Zu den Hauptfaktoren, die die Entwicklung einer einzelnen Entzündungsdiagnose beeinflussen könnten, zählen die Mischung an erworbenen Spezies, die Abfolge, in der die Pathogene erworben wurden, die durch die Pathogene verursachte Änderungen der Gen-Expression und die tiefe Wirkung, die diese Änderungen bei den körpereigenen Proteinen, Enzymen und Metaboliten verursachen. Weil die erworbene Immunabwehr bei Kindern einige Wochen zur Entwicklung braucht, nehmen Kinder während der ersten Lebenswochen besonders leicht Pathogene auf.[92] Solche Pathogene können von jedem Familienmitglied oder Freund, die Kontakt mit dem Kind haben, erworben werden, besonders von Großeltern, die mit der höchsten Menge an Pathogenen mit sich tragen. Palmer et al. fanden, dass Kinder schon innerhalb der ersten paar Wochen nach Geburt die Bakterien ihrer Darmflora von Familienmitgliedern aufnehmen, was nahelegt, dass nicht-Darmflora Bakterien während dieser Zeit ebenso leicht aufgenommen werden könnten.[127]

Ist die Veranlagung für Autoimmunkrankheiten eine Mendel'sche?

Vor zwei Dekaden verschob sich die Aufmerksamkeit der Forschungsgemeinschaft bei dem Bestreben, die Ätiologie {Ursache} von Autoimmunkrankheiten zu erklären, in Richtung auf einen neuen Ursprung: Das menschliche Genom. Mit seinem formalen Beginn im Jahre 1990 war das U.S. Human Genome Project eine 13jährige Anstrengung, die von dem U.S. Department of Energy und dem NIH koordiniert wurde. Das primäre Ziel war die Bestimmung der Sequenz der chemischen Basenpaare, die die DNA bilden, und die Identifizierung der Gene des menschlichen Genoms von physikalischem und von funktionalem Standpunkt aus. Ein Arbeitsentwurf des Genoms wurde 2000 herausgegeben, und eine vollständige Version im Jahr 2003, weitere Analysen sind noch zu vervollständigen und zu publizieren.[128] Inzwischen führt die private Gesellschaft Celera Genomics ein paralleles Projekt durch.[129]

Bald nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms vertraten viele Genetiker die ‚gemeinsame Krankheit – gemeinsame Variation‘ Hypothese, sie äußerten die Zuversicht, dass schnell genetische Haplotypen {= haploide Genotypen = Variante einer Nukleotidsequenz auf ein und demselben Chromosom} bestimmt werden würden, die mit der Menge an chronischen Krankheiten korrelieren und diese erklären würden. Typisch dafür ist Dr. Francis Collins Ausführung von 2001: „Es sollte möglich sein, Zusammenhänge zwischen Krankheiten und Genen für viele gewöhnliche Krankheiten innerhalb der nächsten 5 bis 7 Jahre zu identifizieren“.[130]

Forscher hofften, dass durch Sezierung des menschlichen Genoms Patienten darüber informiert werden können, dass sie „die Gene“ für Brustkrebs, Sarkoidose, rheumatische Arthritis oder irgendeine andere Autoimmun-Diagnose haben. Eine gezielte Gen-Therapie könnte dann entwickelt werden, um diese Zustände wirksam auszumerzen.

Es kann zu früh sein, die humangenetische Forschung als unqualifiziertes Versagen zu bezeichnen,[131] aber es ist schwer, das Fehlen eines Nutzens hinsichtlich der Identifizierung von Krankheiten zu ignorieren. In letzter Zeit wurde begonnen, den begrenzten Fortschritt bei der genetischen Analyse gewöhnlicher Krankheiten anzuerkennen.[132, 133] Sicherlich gibt es bis heute keine in großem Umfang erfolgreiche Gen-Therapien, und eine vom Genom ausgehende personalisierte Medizin ist noch von ihren anfänglichen Versprechungen weit entfernt. Um die von manchen Forscher so genannte „fehlende Vererbbarkeit“ zu identifizieren, haben Genetiker GWA Studien {GWAS siehe oben} von bisher nicht erreichtem Probenumfang vorgeschlagen. Im letzten Jahr haben Forscher öffentlich über „entmutigende“ Probenzahlen nachgedacht, die 500000 Personen überschreiten und abgestimmt sind mit Studien, die über Zeiträume von bis zu 45 Jahren laufen sollen.[134]

Ewald et al. argumentieren, dass evolutionäre Kräfte, die das Ausmerzen schwerer Krankheiten aus der Population verursachen würden, auch bewirken würden, dass jene Personen, deren Immunsystem anfällig für einen Selbstangriff ist, aus der Population eliminiert werden würden.[135] Eine Ausnahme würde dann eintreten, wenn die Krankheit einen Überlebensvorteil brächte. Zum Beispiel kann die genetische Störung ‚zystische Fibrose‘ Resistenz gegen Tuberkulose verleihen.[136] Die Mendel’sche Störung Sichelzellen-Anämie ist in tropischen Ländern häufig, weil sie Malaria-Resistenz verleiht. Bei Malaria können Forscher das Ausmaß der Verringerung der Sichelzell-Anämie Gene in einer Population über die Generationen verfolgen, wenn der evolutionäre Vorteil wegfällt – wie es der Fall ist, wenn Leute aus einem Malariagebiet auswandern. Jedoch hat man für keine der Autoimmun-Diagnosen zeigen können, dass sie irgendein zum Überleben vorteilhaftes Merkmal verleiht. Unter diesen Umständen würde man erwarten, dass jede fehlerhaften Gene oder Gen-Netzwerke, die mit einem Autoimmun-Zustand in Zusammenhang stehen, ausselektiert wären, besonders da viele Autoimmun-Zustände während der reproduktiven Jahre auftreten. Chronische Krankheiten existieren seit tausenden von Jahren, Manifestationen von Arteriosklerose [137] und Herzkrankheiten wurden an Mumien des alten Ägypten gefunden.[138] Ötzi, der Eismann der Neusteinzeit, der etwa 3300 v.Ch. lebte, hatte Arthritis, womit reichlich Zeit für jedes mit Autoimmunkrankheiten assoziiertes Allel gegeben war, um durch natürliche Selektion eliminiert zu werden.[139] Statt dessen scheint das Auftreten von Autoimmunkrankheiten im Wesentlichen bis in die jüngste Zeit konstant zu sein.

SNPs und Autoimmunkrankheit

Nachdem er bemerkt hatte, dass in seiner Kohorte {untersuchte Gruppe} von 31 Patienten mit abdominalem Aorta-Aneurisma sich die SNPs im Gen BAK1 zwischen Aorta-Gewebe und Blutproben derselben Patienten unterschieden,[140] sagte Gottlieb: „Vor einigen Jahren wurden mit enormem Medienrummel Genome-wide association studies {GWAS siehe oben} eingeführt, und die Leute erwarteten einen gewaltigen Durchbruch. Leider war die Wirklichkeit dieser Studien sehr enttäuschend, und unsere (eigene) Entdeckung könnte sicher zumindest einen Grund dafür erklären“. Das Rätsel, das Gottliebs Studie aufgeworfen hat, besteht darin, dass das Human-Genom zu variieren scheint, wenn es aus Gewebe oder aus Plasma stammt. Die Medizin hat immer angenommen, dass die menschliche DNA im gesamten Körper homogen sei. Wir müssen jetzt den Mechanismus aufdecken, der dazu führt,

dass durch Selektionsdruck in verschiedenen Geweben, wie er durch Mikrobiota in diesen Geweben entsteht, diese unterschiedlichen Gen Sequenzen zustande kommen.

Einer der für genetische Anfälligkeit vorgeschlagen Mechanismen besagt, dass genetische Haplotypen {Nukleotidsequenz-Varianten; s.o.} für einen Krankheitsprozess anfällig machen. Weil es eine hochgradig polymorphe {vielgestaltige} Region ist, diente MHC als bevorzugte Achse für Untersuchungen zur Prädisposition {Empfänglichkeit} für Autoimmunkrankheiten. Innerhalb der HLA Klasse I und Klasse II Gene sind große Variationen bei verschiedenen Populationen rund um den Erdball entdeckt worden. So ist zum Beispiel bei Typ 1 Diabetes das AH8.1 (HLA-A1-B8 DR3-SC01) der häufigste Haplotyp in der westliche Welt. Jedoch ist dieser Haplotyp nahezu nicht-existent in der indischen Population, wo er verdrängt wurde durch die Variante AH8.1v, die sich von der kaukasischen AH8.1 an etlichen Gen-Orten unterscheidet.[141] Darüber hinaus gibt es zusätzliche HLA-DR3 Haplotypen, HLA-A26-B8-DR3, HLA-A24-B8 DR3 (AH8.3), A2-B8-DR3 (AH8.4) und A31-B8-DR3 (AH8.5), die größtenteils nur in der indischen Population auftreten.

In ähnlicher Weise ist der FCRL3-169T-C Polymorphismus {Vielgestaltigkeit} in der ostasiatischen Population in signifikanter Weise mit rheumatischer Arthritis verbunden, nicht jedoch bei Kaukasiern europäischen Ursprungs.[142] Es ist interessant, dass die Häufigkeit des kleinen Allels rs7528684, das mit FCRL3 assoziiert ist, innerhalb der beiden ethnischen Gruppen genauso stark variiert, wie zwischen den Gruppen. Weiterhin wurde in einer neueren großen Fallstudie gefunden, dass FCRL3-169T-C bei koreanischen Patienten nicht mit rheumatischer Arthritis signifikant assoziiert ist.[142]

Somit kann keine diagnostische Sicherheit mittels Untersuchung der Gene auf der HLA Achse erlangt werden. Keine der HLA Haplotypen verursacht zu jeder Zeit Krankheit und keine verursacht durchweg irgendeine Immunkrankheit. Muster von Haplotyp Variationen sprechen eher für ein regionales Infektionsmodell als für ein Modell, nach dem eine Krankheit durch weit verbreitete ererbte Variation von HLA Haplotypen verursacht sind.

Potentielle systematische Fehler bei der Interpretation des Metagenoms

Die Primer {kurzes DNA-Stück mit dem ein bestimmter DNA-Abschnitt mittels PCR (Polymerase Kettenreaktion) nachgewiesen werden kann} für die meisten epidemiologischen Studien werden ohne Berücksichtigung einer möglichen Vermehrung von DNA aus den Genomen irgendwelcher intrazellulärer Mikroben ausgewählt. Wie der Künstler Pablo Picasso einst anmerkte: „Computer sind nutzlos. Sie können dir nur Antworten geben.“ Wenn ein Computerprogramm die Möglichkeit, dass auch Metagenom vorhanden sein könnte, nicht vorsieht, dann steigen die Chancen für falsch positive Ergebnisse einer Genom-Analyse deutlich an. Ähnlichkeiten zwischen bakteriellen und humanen Genen werden wahrscheinlich die Analysen-Software dazu bringen, die Genom-Daten nicht ordentlich zu sammeln. Die Fehlerwahrscheinlichkeit ist nicht klein, denn es gibt wachsende Beweise für molekulares Mimikry {Nachahmung der Umgebung zwecks Anpassung}, eine Homologie zwischen bakteriellen und humanen Proteinen. Beispielsweise besteht eine signifikante Sequenz-Homologie zwischen humaner carbonic Anhydrase II und alpha-carbonic Anhydrase von *H. pylori*. [143] Darüber hinaus enthalten die homologe Segmente das Bindungsmotiv des HLA Moleküls DRB1*0405. Das Gruppe A Streptokokken-Kohlenhydrat-Antigen N-Acetylglucosamin ist in der Lage, eine Kreuzreaktion mit kardialem Myosin einzugehen. [144] Bei Mikroben, wie *E. coli*, *H. pylori*, *P. aeruginosa*, Cytomegalovirus und *H. influenzae*, besteht Sequenzhomologie mit dem menschlichen Pyruvat Dehydrogenasekomplex E2, der in

Verbindung gebracht wurde mit der Entwicklung der primären Gallenzirrhose.[145] Die Kern-Oligosaccharide von low-M(r) LPSs von *C. jejuni* Serotypen, die mit der Entwicklung des Guillain-Barré Syndroms zusammenhängen, sind homolog mit neuronalen Gangliosiden.

Bevor wir sicher sein können, dass alle aufgefundenen SNPs und HLA Haplotypen ausschließlich Produkte des Human-Genoms sind und nicht des Metagenoms, müssen Forscher damit beginnen, aktiv PCR Primer-Paare {s.o.} auszuwählen, bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie mikrobielle DNA vermehren. Die Primer müssen nicht nur dafür zertifiziert sein, dass sie eine einzigartige Sequenz im Human-Genom vermehren können, sondern sie müssen auch dafür zertifiziert sein, dass sie keine Gene von irgendwelchen der tausenden bakteriellen und viralen Genome des Metagenoms vermehren. Während die PCR Vervielfältigung gewöhnlich mehr als eine Stufe von Genom-Selektivität enthält, erhöht der zunehmende Gebrauch von RNA Array-Proben {Microarray = Molekularbiologische Untersuchungsmethode, die parallele Analysen von mehreren tausend Einzelnachweisen mit geringen Probenmengen erlaubt (Wikipedia)} die Wahrscheinlichkeit, dass ein Fragment einer metagenomischen RNA unerwarteterweise in die Probe gelangt, womit die Möglichkeit eines falsch-positiven Nachweises für die speziell gesuchte SNP steigt.

Antikörper als Reaktion auf mikrobielle DNA

Autoimmunkrankheiten sind charakterisiert durch die Anwesenheit von Autoantikörpern. Obwohl über Autoantikörpern bereits vor mehr als einem Jahrhundert berichtet wurde, waren viele Wissenschaftler damals nicht willens, die Möglichkeit anzuerkennen, dass das Immunsystem seine eigenen Zellen angreift. Ehrlich argumentierte, dass Autoimmunity nicht möglich sei, und er schlug die Theorie des *horror autotoxitus* vor, um die angeborene Aversion des Körpers gegen eine immunologische Selbstzerstörung durch Autoantikörper zu beschreiben. Jetzt, wenn man Menschen als das Produkt multipler Genome versteht, unterstützen zunehmende Beweise Ehrlichs Ansicht. Wenn ein angeborenes Immunsystem gezwungen wird, auf chronische Mikrobiota zu reagieren, dann wird die daraus folgende Kaskade an Chemokinen und Zytokinen auch eine erworbene Immunantwort stimulieren. Antikörper sind bekanntermaßen polyspezifisch, und die Wahrscheinlichkeit, dass Antikörper, die erzeugt wurden, um Metagenom-Fragmente anzugreifen, auch human-Proteine angreifen („sich selbst“ angreifen), ist größer Null.

Eine Durchsicht der Forschung zeigt eine Neubewertung der „Autoantikörper“. Kürzlich haben Forscher gezeigt, dass bestimmte Autoantikörper als Reaktion auf einige gut untersuchte Pathogene gebildet wurden. „Lupus-spezifische Autoantikörper“, wie RO, La oder dsDNA, werden oft als Reaktion auf Epstein-Barr Viren (EBV) gebildet.[146] Gleichermäßen sind anti-EBNA-1 Antikörper in der Lage, an Lupus-spezifische Autoantigene wie Sm oder Ro.Harley zu binden.[146] Casali und Slaughter fanden, dass EBV im Menschen ein polyclonaler B-Zellen Aktivator ist, und dass *in vitro* Transformation mit EBV zur Produktion von Rheumatoid-Faktor (RF) führt.[147, 148] Possnett et al. führen aus, dass hohe Titer an RF mit schwerer rheumatischer Arthritis verbunden sind, dass sie aber auch bei einer Anzahl an anderen Krankheiten auftreten, zu denen virale, bakterielle und parasitäre Infektionen gehören.[149] Eine Reifung {?} des RF kann durch chronische Infektionen ausgelöst werden.[150] So weisen zum Beispiel Patienten mit subakuter bakterieller Endokarditis, welche häufig an die Anwesenheit von *Streptococcus* gebunden ist, oft auch einen hohen RF Wert auf.[151] Williams et al. zeigten, dass RF verschwindet, wenn erst das angreifende infektiöse Agens mit einer Antibiotika-Therapie entfernt ist.[152] Die

Autoimmunkrankheit thrombocytopenische Purpura (ITP) wird durch etwas, was als gegen rote Blutkörperchen gerichtete Autoantikörper angesehen wird, vermittelt. Jedoch fanden Asahi et al., dass die Ausmerzung von *H. pylori* eine Zunahme der Zahl an roten Blutkörperchen bei etwa der Hälfte der ITP Patienten bewirkte, die mit *H. pylori* infiziert waren.[153] Barzilai und Team fanden auch, dass Hepatitis B mit verschiedenen Autoantigenen die gleichen Aminosäuresequenzen hat, was erneut nahelegt, dass sogenannte Autoantikörper in Wirklichkeit als Reaktion auf Pathogene gebildet werden.[146] Autoantikörper wurden bei Patienten ohne Autoimmunerkrankung während Infektionsperioden nachgewiesen. Berlin et al. sammelten Seren von 88 Patienten mit akuten Infektionen (41 bakterielle, 23 virale, 17 parasitäre und 7 von Rickettsien).[154] Erhöhte Titer wurden für die Autoantikörper Annexin-V, Prothrombin, ASCA, ANA oder anti-Phospholipid-Antikörper bei etwa der Hälfte der Patienten festgestellt, und 34 Patienten hatten erhöhte Titer von mindestens zwei „Autoantikörper“.

EBV, *E. coli*, *Salmonella* und andere oben diskutierte Pathogene können leicht mittels Kultur-Methoden nachgewiesen werden, was erklären kann, warum deren Anwesenheit bereits mit der Produktion von „Autoantikörpern“ in Zusammenhang gebracht wurde. Aber die große Masse der Human-Mikrobiota ist noch unzureichend untersucht. Das bedeutet, dass das, was wir heute bei vielen Autoimmun-Diagnosen als Autoantikörper betrachten, auch die Anwesenheit von Pathogenen anzeigen kann, aber von solchen Pathogenen, die noch nicht voll charakterisiert und benannt sind. Demzufolge ist es auch wichtig, zusätzlich zur Suche nach Antikörpern gegen gut charakterisierte Pathogene auch nach Antikörpern zu suchen, die die Anwesenheit einer zugrundeliegenden chronischen Mikrobiota anzeigen. Einige dieser Antikörper können wir auch irrtümlich für Autoantikörper halten. So wie die Pathogene, gegen die sie erschaffen werden, könnten viele dieser Antikörper noch nicht mit den Standardtests erfasst werden. Wenn das zutrifft, dann können hunderte Pathogen-induzierter Antikörper existieren und auf den Autoimmunkrankheits-Zustand einwirken, aber deren möglicher Nachweis und die Korrelation dieser Antikörper mit spezifischen Komponenten der Mikrobiota bleiben solange schwierig, bis ein viel größerer Teil der Mikrobiota charakterisiert ist.

Da viele Antikörper ein hohes Maß an Polyspezifität zeigen, ist es möglich, dass in einigen Fällen Antikörper, die ursprünglich gegen Pathogene gerichtet waren, auch menschliches Gewebe angreifen könnten.[155] Nach Bozic können oxidative Veränderungen entweder auf die hypervariable Region oder den Rezeptor-Ort von IgGs einwirken und deren Funktionen beeinflussen.[156] Ähnlich berichtet McIntyre von Auftreten und Verschwinden von anti-Phospholipid-Antikörpern in der Folge von Oxidationsreaktionen in menschlichem Blut.[157] Dimitrov et al. haben gezeigt, dass ein Teil der im gesunden Körper vorhandenen Antikörper beginnen nur dann mit dem Erkennen einer großen Anzahl an Selbst-Antigenen, wenn sie vorübergehend bestimmten Protein-destabilisierenden Bedingungen ausgesetzt waren, so wie niedriger oder hoher pH, Salz Konzentration, chaotropische Faktoren und redoxaktive Stoffe.[158] Dies weist auf mindestens einen Mechanismus hin, bei dem oxidativer Stress, der sich im entzündeten Gewebe ansammelt, wenigstens teilweise für die augenscheinliche Polyspezifität von Antikörpern und Autoantikörpern verantwortlich ist.

Molekulare Mimikry, bei der Peptide von Pathogenen gleiche Sequenzen oder strukturelle Ähnlichkeiten wie Selbst-Antigene haben, kann auch zur Bildung von Autoantikörpern beitragen. Lekakh et al. fanden, dass Autoantikörper mit polyspezifischer Aktivität aus dem Serum gesunder Spender zur Cross-Reaktion mit DNA und Lipopolysacchariden (LPS) von weitverbreiteten Bakterienarten, wie *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Shigella boydii* und *Salmonella* fähig waren.[159] Morbus Crohns wird als Autoimmunerkrankung klassifiziert, der weitgehend

auf der Anwesenheit von perinuclearen anti-nuclearen zytoplasmatischen Antikörpern (pANCA) im Patienten mit dieser Krankheit beruht. Es wurden jedoch kürzlich bei anaerobischen Bakterien zwei Hauptgruppen von Proteinen gefunden, die gegenüber pANCA immunreaktiv sind, dies beinhaltet die Möglichkeit, dass Kolonie bildende Bakterien als potentieller Auslöser für die mit der Krankheit assoziierte Immunreaktion sind.

Wir haben vorgehend diskutiert, wie andere Faktoren als die kalorische Konsumption zur Gewichtszunahme beitragen können, die oft mit Autoimmun- oder Entzündungszuständen verbunden ist. Fetisov et al. untersuchten gesunde Frauen hinsichtlich des Vorhandenseins von IgG oder IgA Autoantikörpern, die gegen 14 wichtige Peptide und Neuropeptide, wie Ghrelin, Leptin, Vasopressin und Insulin gerichtet sind.[108] Sie fanden zahlreiche Fälle von Sequenzhomologie zwischen diesen Peptiden und den Protein Strukturen von über 30 Mikroben, zu denen *Lactobacilli*, *H. pylori*, *Yersinia pseudotuberculosis* und *Listeria monocytogenes* gehörten. Das legt nahe, dass die „Autoantikörper“ in Wirklichkeit das Ergebnis von molekularer Mimikry waren. In Gegenwart bestimmter pathogener Bakterienarten war die Produktion von gegen Ghrelin gerichteten IgG Antikörpern hochreguliert, was ein komplexes Wechselspiel zwischen Autoantikörper-Konzentration und mikrobiellen Antigenen suggeriert. Dies legt nahe, dass diese sogenannten „Autoantikörper“ nicht nur einen physiologischen Einfluss auf den Regulierungsmechanismus für Hunger und Sättigkeit haben, sondern auch ein bedeutendes Verbindungsglied zwischen Verdauungstrakt und Gehirn sind.

Eine zunehmende Zahl an Studien zeigt auch, dass das, was heute als Autoantikörper angesehen wird, häufig in sogenannten gesunden Individuen nachgewiesen wurde, und zwar Jahre bevor es zur vollen Ausprägung eines Autoimmunkrankheitszustandes kommt. Viele Forscher treten jetzt dafür ein, dass ein früher Nachweis dieser Antikörper helfen kann vorherzusagen, ob solch eine „gesunde“ Person eine Autoimmunkrankheit entwickeln wird. Zum Beispiel haben Swaak et al. in einer 8jährigen prospektiven Studie die diagnostische Bedeutung des Nachweises von anti-Doppelstrang-DNA (anti-dsDNA) untersucht. Die Studie umfasste eine Gruppe von 441 Patienten ohne systemisches Lupus erythrematosus, in deren Serum bei Routineuntersuchungen Antikörper gegen dsDNA gefunden worden waren.[160] Innerhalb eines Jahres erfüllten 69% (304) der Patienten die vorläufigen Kriterien für systemisches Lupus erythrematosus (SLE) der American Rheumatism Association (ARA). 82 der übrigen 137 Patienten wurden weiterhin über mehrere Jahre überwacht. Am Ende der Studie hatten 52% dieser Patienten ebenfalls systemisches Lupus erythrematosus entwickelt. Das Team schloß daraus, dass etwa 85% aller Patienten ohne systemisches Lupus erythrematosus aber mit anti-dsDNA im Blutkreislauf innerhalb einiger Jahre SLE entwickeln würden.

In einer anderen neueren Untersuchung des Bluts von 441 gesunden Portugiesischen Blutspendern wurden Autoantikörper gegen Rheumatoidfaktor, anti-(zyklische zitronillatete Peptide), anti-Mitochondria, anti-*Saccharomyces cerevisiae*, ANA, anti-TTG und anti-(Beta2-Glycoprotein) entdeckt.[161] Mehr als 30% der Blutproben enthielten ein oder mehrere der Antikörper, 4% enthielten zwei Antikörper und nahezu 1% enthielt 3 oder mehr der Antikörper. Es ist klar, dass subklinische Autoimmunkrankheiten häufiger vorkommen als bisher angenommen.

Diese graduelle Präsentation einer zunehmenden Zahl an sogenannten „Autoantikörpern“ in den Jahren bevor ein Patient die offiziellen Kriterien einer Autoimmunkrankheits-Diagnose erfüllt unterstützt das früher beschriebene Modell aufeinanderfolgender Infektionen – pathogene Bestandteile der Mikrobiota werden im Verlauf des Lebens akkumuliert, bis die

Bakterien-, Viren- und Phagen-Last so groß wird, dass eine Diagnose möglich ist. Es wird auch die Behauptung unterstützt, dass als „gesund“ angesehene Individuen noch pathogene Mikroben in sich tragen und weiter ansammeln, die schließlich zu einer Entzündungs-Diagnose oder zu einem Prozess, der mit „Altern“ in Zusammenhang gebracht wird, führen. Es ist in der Tat möglich, dass irgendwelche Antikörper, die den eigenen Körper angreifen, dies als unbeabsichtigte polyspezifische Folge ihrer Aktivität gegen die metagenomischen Pathogene tun.

Therapien im Zeitalter der Metagenome

Auf der International Conference on Metagenomics 2008 in La Jolla, CA, begann James Kinross vom Imperial College of London seinen Vortrag mit folgender Feststellung: „Wir Chirurgen haben an den Eingeweiden seit buchstäblich tausenden von Jahren operiert und die Mikrobiota war da immer dieser Elefant im Zimmer. Wir haben anscheinend den Fakt, dass wir uns mit tausenden von Bakterien über Millionen von Jahren gemeinsam entwickelt haben und dass sie {die Bakterien} irgendwie für unsere Gesundheit wichtig sein können, vollständig ignoriert. Als Ärzte tun wir routinemäßig schreckliche Dinge an der Mikrobiota, und ich bin sicher, das hat Konsequenzen für unsere Gesundheit.“

Obwohl die meisten Ärzte zweifelsfrei gute Absichten haben, hat Kinross darin recht, dass vielen Klinikern generell keine Weiterbildung angeboten wird, die sie mit den Fortschritten der Metagenom-Forschung auf dem Laufenden hält. Das Ergebnis ist, dass viele Ärzte noch glauben, dass die nicht schleimbedeckten Oberflächen des Körpers weitgehend steril sind und dass Bakterien und andere Pathogene keine treibenden Faktoren bei Autoimmunprozessen sind. Stattdessen besteht die Standardbehandlung für Patienten mit Autoimmunerkrankungen in Corticosteroiden und TNF-alpha-Blocker Medikamenten. Ein Bericht von 2008 weist aus, dass in den Vereinigten Staaten, in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, dem Vereinigten Königreich und in Japan 80% der bei rheumatischer Arthritis verkauften Medikamente TNF-alpha Inhibitoren {Blocker} sind. Die Verwendung dieser Immunsuppressiva ist noch auf der Theorie begründet, dass Autoimmunkrankheiten von einer vorherrschend überschießenden Immunreaktion resultieren, und diese Medikamente werden ohne Rücksicht auf die Anwesenheit eines Metagenoms gegeben. Ob hilfreich oder schädlich, es steht außer Frage, dass solche Therapien notwendigerweise durch die dramatische Dämpfung der Immunreaktion eine deutliche Auswirkung auf Zusammensetzung, Entwicklung und Stabilität des menschlichen Mikrobiota haben müssen.

Trotz üppiger Verwendung dieser Immunsuppressiva bei Autoimmun-Zuständen bewirken sie maximal doch nur eine kurzzeitige Linderung. Gottlieb et al. zeigten, dass bei Sarkoidose ein Steroid-Einsatz zum Rückfall führt.[162] Weiterhin gibt es keine definierten Studien, die zeigen, dass Corticosteroide die Langfrist-Prognose bei der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen verbessert, noch gibt es eine nachgewiesene Verringerung der Mortalität. Van den Bosch und Grutters schreiben: „Bemerkenswerter Weise gibt es trotz eines über 50jährigen Gebrauchs keinen Beweis für einen langfristigen (Überlebens-) Nutzen der Corticosteroid Behandlung.“[163] Andererseits besteht eine der Nebenwirkungen von TNF-alpha Inhibitoren {Blocker} in einem erhöhten Risiko für Tuberkulose. Viele Studien haben aber gezeigt, dass eine TNF-alpha Produktion für eine richtige Expression der erworbenen spezifischen Immunabwehr nach einer Infektion mit *M. tuberculosis* erforderlich ist.[164, 165] Wenn wir die TNF-alpha Expression verhindern {inhibieren}, dann könnten wir eine langfristige Zunahme des Auftretens nicht nur von Tuberkulose erwarten, sondern

von jeder Autoimmun- oder Entzündungskrankheit, die bereits mit chronischen Formen von Mycobakterien und anderen Bakterien assoziiert wurde.[166, 167]

Das Versagen dieser Therapien {mit Immunsuppressiva} beim Heilen von „Autoimmunität“ und das Ausmaß an schädlichen Nebenwirkungen, die mit ihrer Verwendung verbunden sind, legt nahe, dass das Zurückdrängen der Immunreaktionen bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten das Gegenteil bewirkt, es erlaubt der mikrobiellen Population, sich unkontrolliert zu entwickeln. Heute, wo Autoimmunkrankheiten in größerem Maße als Krankheiten verstanden werden, bei denen Myriaden an Pathogenen den Krankheitsprozess auslösen oder voran treiben, sollten die Bemühungen, Autoimmunkrankheiten an der Wurzel zu packen, auf die Aktivierung des angeborenen Immunsystems gerichtet sein und nicht auf seine Unterdrückung.

Unsere eigene Arbeit [100] bietet ein Beispiel für die Ergebnisse der Stimulierung des angeborenen Immunsystems anstelle seiner Unterdrückung bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten. Über die letzten sieben Jahre haben wir die Wirkung einer experimentellen Therapie für Autoimmunkrankheiten beobachtet, die den VDR {Vitamin D Rezeptor} Agonisten {Unterstützer} Olmesartan nutzt, um die durch Pathogene bewirkte VDR Fehlregulierung umzukehren. Die Beteiligten nehmen auch subinhibitorische {noch nicht verhindernde} bakteriostatische Antibiotika, die die Bakterien-Ribosomen so schwächen, dass die Pathogene leicht vom reaktivierten Immunsystem angegriffen werden können. Von den hunderten Patienten, die die Therapie begonnen haben, berichteten fast alle die vorhergesagte Zunahme der spezifischen Symptome ihrer Autoimmun-Diagnose. Nach Monaten oder manchmal Jahren, die die Patienten mit diesem Symptom-Aufbrausen fertig werden mussten, begannen genau die Symptome, die synchron mit der Antibiotikaeinnahme zu- und abnahmen, zu verschwinden, was zu einer Verbesserung und in vielen Fällen schließlich zu einer Aufhebung des Krankheitsprozesses führte. Diese Wirkung wurde bei den in großem Maße variierenden Diagnosen Sarkoidose, rheumatische Arthritis, Lupus, Diabetes Typ II, Uveitis, Hashimotos Thyroiditis, Ankylosing Spondylitis, Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgitis und anderen berichtet. Die häufig dramatische Steigerung der Krankheitsaktivität, die von den Studienteilnehmern berichtet wurde – besonders während der frühen Stadien der Therapie – können nicht Nebenwirkungen der Protokoll-Medikamente zugeschrieben werden, da die einzelnen Medikamente gut bekannt und unauffällig sind.[168] Darüber hinaus, wenn gesunde Personen dieselben Medikamente genommen haben, haben sie nicht an irgendwelchen ähnlichen Symptomen gelitten.

Die lebensfähigste Hypothese zur Erklärung dieses vorübergehenden Aufwogens der Krankheitssymptome und Entzündungsmarker ist, dass die Medikation dieser Behandlung es dem Immunsystem ermöglicht, einen wirksamen Angriff auf die intrazelluläre Mikrobiota zu formieren; auf solche Mikrobiota, wie sie von Wirostko et al. beobachtet wurde. Wenn intraphagozytische {in den Phagozyten=Fresszellen sitzende} Pathogene abgetötet werden, dann ist es vernünftig zu erwarten, dass einige der Wirtszellen ebenfalls Apoptose {Zelltod}, Phagozytose oder einfach Zerfall erleiden, was zu einer Zunahme der Entzündung führt. Seit über 100 Jahren haben Forscher bemerkt, dass der Tod von akuten und persistierenden Pathogenen mit einem Anschwellen der Entzündung verbunden ist. Sie haben diesen vorübergehenden Anstieg der Entzündung einer mit dem Bakterientod verbundenen Zunahme an Endotoxin und Zytokin Freisetzung zugeschrieben. Dieses Phänomen, das als Jarisch-Herxheimer Reaktion oder Immunpathologie bekannt ist, wurde früher nach Antibiotika Einnahme bei Krankheiten wie Tuberkulose,[169] Borreliose,[170] Tick-borne Rückfall-Fieber,[171] Multiple Sklerose,[172] Whipple disease {Peitschenkrankheit}[173] und bei syphilitischer Alopecia[174] nachgewiesen. Martin Zinkernagel beobachtete auch

Immunpathologie bei Mäusen, die er mit einem persistierendem neuro-aktivem Virus infiziert hatte.[175] Eine ähnliche Situation liegt beim immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) vor {Immun-Wiederherstellungs-Entzündungs-Syndrom}, das in einigen Fällen von AIDS nach der Verwendung von antiretroviralen Medikamenten beobachtet wurde. Sobald das Immunsystem sich zu erholen beginnt, reagiert es auf die vorher erworbenen opportunistischen Infektionen mit einer überwältigenden Entzündungsreaktion, die, wie die von uns beobachteten immunpathologischen Reaktionen, die Infektionssymptome vorübergehend verschlechtern.[176] Zur gegenwärtigen Zeit bleiben die genauen Bakterien-Spezies oder -Formen, die von den einzelnen Teilnehmern der Studie möglicherweise abgetötet werden, unbekannt. In dem Maße in dem der Fokus des Human Microbiome Project sich weg von den schleimartige Oberflächen und hin zur Katalogisierung von L-Formen und anderer intrazellulärer Spezies im Körpergewebe bewegt, wird ein klareres Bild der Krankheits-Pathogenese entstehen. Solange jedoch Patienten weiterhin eine Besserung und Genesung berichten, hat die Bestimmung der exakten Natur der von der Therapie angegriffenen Pathogene keine hohe Priorität, berücksichtigt man die geringen Ressourcen, die gegenwärtig dem Forschungsteam zur Verfügung stehen.

Einige Studienteilnehmer haben einen Abfall von Virus Titern berichtet, was nahelegt, dass das Immunsystem, sobald es nicht mehr durch die pathogenen Komponenten der bakteriellen Mikrobiota belastet ist, die Fähigkeit, auch chronische Viren anzugreifen, wiedergewinnt. Dies legt nahe, dass Behandlungen, die eine von der bakteriellen Mikrobiota verursachte Immunsuppression zurück führen, sich auch zur Verringerung der Virus-Virulenz als brauchbar erweisen könnten.

Unsere Forschung führt zu dem Schluß, dass die von manchen Personen berichtete „Allergie“ gegen bestimmte bakteriostatische Antibiotika tatsächlich eine immunpathologische Reaktion sein kann. So gibt es zum Beispiel Berichte, dass Minocyclin „Lupus induziert“.[177] Eine logischere Erklärung kann sein, dass manche Patienten persistente Bakterien in sich tragen, die anfällig machen für sub-klinischen Lupus. Wenn Minocyclin eingenommen wird, werden einige dieser Bakterien getötet, was zu immunpathologischen Reaktionen führt, die mißverständlich als klinische Krankheitsmanifestationen interpretiert werden.

Was wir initiiert haben bedarf weiterer Tests. Jedoch weisen die Berichte über schwere immunpathologische Reaktionen bei Autoimmun-Patienten auf die Notwendigkeit hin zu überprüfen, ob lindernde Medikamente tatsächlich einen Langzeit-Nutzen für Patienten mit Autoimmunerkrankungen haben. Ob beim Arzt oder im Gesundheitsladen, Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind ständig auf der Suche nach lindernden Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln, die durch Senkung der Entzündung die Symptome erfolgreich reduzieren. Wenn aber Bakterien die Pathogenese von Autoimmun-Entzündungen vorantreiben und das Absterben chronischer Bakterien unweigerlich zu vorübergehenden Zunahmen der Beschwerden führt, dann kann eine Behandlung, die die Symptome dämpft, dies sehr wohl auf Kosten einer Vermehrung pathogener Komponenten der Mikrobiota tun. Zu den häufig verwendeten Immunsuppressiva gehört Vitamin D, was, obgleich seine immunsuppressiven Eigenschaften jetzt identifiziert wurden,[178] heute als die ultimative, billige Wundermedikament betrachtet wird.[179] Häufiger Gebrauch von Vitamin D, wie auch von anderen die Immunaktivität senkenden Substanzen, könnte wenigstens teilweise für das in neuerer Zeit zunehmende Auftreten von nahezu allen Autoimmunerkrankungen verantwortlich sein.[180]

L-Form Bakterien: Ein häufig übersehener Bestandteil der Mikrobiota

Bestimmte Stadien des bakteriellen Lebenszyklus führen zum Verlust der Zellwand. L-Form Bakterien {ohne Zellwand} sind oft kleiner als 0,2 µm im Durchmesser[8] und deshalb im Standard-Lichtmikroskop schwer zu sehen. Diese L-Form Bakterien können nicht mit Antibiotika bekämpft werden, die die Bakterien-Zellwand angreifen, vielmehr fördern diese Antibiotika sogar die Entstehung von L-Formen. „Eine Behandlung mit Penicillin selektiert nicht nur die L-Formen aus (die Penicillin-resistent sind), sie induziert sogar das L-Form Wachstum“, stellt Josep Casadesus von der Universität von Sevilla fest.[181] Tatsächlich kultivieren Forscher klassische Bakterienformen zusammen mit verschiedenen beta-Lactam Antibiotika, um L-Formen zu erzeugen.[1] Die Fähigkeit der L-Formen, angesichts einer beta-Lactam Antibiotika Behandlung zu gedeihen, zeigt einen Mechanismus auf, mittels dessen akute Bakterienformen in latente Mutanten mutieren können, die zu einem späteren Zeitpunkt Krankheit verursachen können. Manche Forscher haben die Umwandlung in die L-Form für eine universielle Eigenschaft der Bakterien angesehen.[182]

Joseleau-Petit et al. zeigten, dass klassische Bakterienformen sich in die L-Form nur dann umwandeln, wenn ihnen die Möglichkeit verwehrt wird, eine normale Zellwand zu bilden.[183] Die beta-Lactam Antibiotika arbeiten in diese Richtung, indem sie die Bildung von Penicillin-bindenden Proteinen (PBPs) blockieren – das sind Proteine, die verantwortlich sind für die Bildung der kreuz-vernetzten Ketten, die mit der Bildung von Peptidoglycan-Zellwänden in Zusammenhang stehen. Wenn die Fähigkeit der PBPs, eine vollständige Zellwand zu erzeugen, blockiert ist, werden die Zellen auch sphärisch und Osmose-empfindlich. Kürzlich nahmen Glover et al. die erste systematische genetische Bewertung der Gene und Reaktionswege vor, die an Bildung und Überleben von instabilen L-Form Bakterien beteiligt sind.[184] Microarray Analysen {siehe oben} von L-Form zeigten im Vergleich mit klassischen Bakterienkolonien viele hochregulierte Gene unbekannter Funktion wie auch multiple over-expressed Stress Reaktionswege, wie sie auch bei Persister-Zellen und Biofilmen auftreten. Dell’Era et al. beobachteten auch die Zellteilung und Änderungen der Genexpression bei stabilen *L. monocytogenes* L-Formen.[185]

Seit der Entdeckung der L-Formen im Jahre 1935[186] wurden sie in hunderten Publikationen beschrieben. Doch da die Forscher gerade erst beginnen, molekulare Werkzeuge zur Untersuchung der L-Formen zu nutzen, werden sie noch selten als Element des Mikrogenmix betrachtet, der die humane Mikrobiota bildet. Jedoch wurden im Laufe der Jahre L-Formen bei dutzenden Krankheiten unbekannter Ätiologie einbezogen, bei rheumatischer Arthritis, Multiple Sklerosis, Sarkoidose, Glomerulonephritis, idiopathischer Hämaturia, interstitieller Zystitis, rheumatischem Fieber, Syphilis - wie auch bei einer großen Zahl an chronischen und Rückfallinfektionen.[1, 8]

Eine Forschungsbetrachtung: Menschen sind keine großen Mäuse ohne Schwänze

Die aufkommende Rolle der menschlichen Mikrobiota bringt eine Neubewertung bestimmter lange existierender und häufig heran gezogener Krankheitsmodelle mit sich. Javier Mestas von der University of California, Irvine, sagt: „Es gab eine Tendenz, Unterschiede zu ignorieren und in vielen Fällen vielleicht sogar von der Annahme auszugehen, dass das was bei Mäusen wahr ist, notwendigerweise auch beim Menschen wahr ist. Indem wir solche Annahmen machen, gehen wir das Risiko ein, Aspekte der Human-Immunologie zu übersehen, die in Mäusen nicht stattfinden können und auch nicht modelliert werden können.“[187] Mäuse-Modelle werden immer noch in dem Bemühen genutzt, die meisten

Autoimmun- und Entzündungszustände zu verstehen, trotz der offensichtlichen Unterschiede zwischen dem Immunsystem der Maus und dem des Menschen.

Es gibt, zum Beispiel, große Unterschiede bei den Toll-like Rezeptoren {Kontrollpunkt-artige Rezeptoren}. Die TLR1-9 gibt es bei Mäusen und beim Menschen, obwohl TLR8 im Menschen einsträngige RNA entdeckt und in der Maus keine bekannte Funktion hat. TLR10 existiert nur im Menschen; in der Maus ist es ein degeneratives Pseudogen. TLR11, 12 und 13 von der Maus existieren nicht im Menschen und ihre Funktion ist noch nicht gut definiert.

Eine Analyse des humanen und des Maus- VDR ergibt ein weiteres Beispiel für Nichtübereinstimmung zwischen Mensch und Maus. Marshalls Modellierung der molekularen Dynamik zeigte, dass das Medikament Olmesartan, ein putativer {mutmaßlicher} VDR Agonist {Unterstützer}, bei der Maus VDR an einer anderen Stelle andockt als bei dem VDR des *Homo sapiens*, [188] womit das gesamte Konzept des Maus-Modells für Tests zur Medikamentensicherheit infrage steht.

Während das Human-VDR dutzende Gene, die für eine stabile angeborene Immunabwehr erforderlich sind, einschließlich vieler antimikrobieller Schlüssel-Peptide, transkribiert {in RNA umsetzt}, übernimmt der Vitamin D Rezeptor in der Maus keine ähnliche Kontrolle des angeborenen Immunsystems.

Die angeborene Immunabwehr der Maus hängt von einer Kaskade von Stickoxid-Funktionen ab, die noch nicht völlig verstanden werden. [189] Obwohl Mäuse VDR haben, unterscheidet sich die Homologie und sie exprimieren {anhand der DNA-Information Protein bilden} andere Gene als das Human-VDR. Zum Beispiel wird das Gen, das den Kode für das Calcium bindende Protein Osteocalcin trägt, von VDR im Menschen „robust“ transkribiert, in der Maus aber nicht.

Brahmachary et al. zeigten, dass Ratten-VDR nicht die Cathelicidin antimikrobiellen Peptide (AMPs) exprimiert, was einen bedeutenden Unterschied hinsichtlich des Weges markiert, auf dem die beiden Spezies eindringende Pathogene angreifen. [72] Gombart et al. erweiterten unlängst die Erkenntnisse, indem sie Beweise für eine evolutionär fixierte, Alu-vermittelte Divergenz bei der nuklear Rezeptor Gen Regulierung von Steroid Hormonen zwischen Menschen/Primaten und anderen Säugetieren lieferten. [190] Diese Divergenz, die nur beim Menschen und eng verwandten Primaten den Cathelicidin Reaktionsweg unter VDR Kontrolle stellt, blieb unter der verfeinernden Selektion der letzten 55-60 Millionen Jahre erhalten, und dabei ist sogar das Cathelicidin in Primaten nicht identisch mit dem im Menschen. Schließlich hat sich der Reaktionsweg so entwickelt, dass er ein Schlüssel-Bestandteil einer neuartigen angeborenen Immunabwehr wurde, einzigartig gegen Infektionen im Menschen. Da das Maus-VDR nicht Cathelicidin exprimiert, gibt es dort für die Komponenten der Maus-Mikrobiota weniger evolutionären Antrieb, die VDR Expression fehl zu regulieren. Das legt nahe, dass die Überlebensmechanismen, die von Human- oder Maus-Mikrobiota genutzt werden, sehr unterschiedlich sein können. Somit hindert das Vermengen von Maus- und Humanbiologie in der Literatur unsere Fähigkeit, die Kernrezeptor Kontrolle der AMPs {antimikrobielle Peptide} und andere entscheidender Aspekte des angeborenen Immunsystems voll zu verstehen.

Diskussion

Die vorherrschende Theorie der Autoimmunkrankheiten, die diktiert, dass der Körper Autoantikörper erzeugt, die seine eigenen Zellen angreifen, wurde in einer Zeit entwickelt, in der Kultur-Methoden die Menge an Mikroben, die in der Lage sind, in und auf *Homo sapiens* zu überleben, gewaltig unterschätzten. Das Erscheinen von Kultur-unabhängigen Verfahren wie 16S RNA Sequenzierung, Single Cell Sampling und Pyrosequenzierung haben die Tür für ein Zeitalter der Entdeckungen geöffnet. Statt ein steriles Gebilde zu sein, weiß man jetzt vom menschlichen Körper, dass er von tausenden Spezies von Bakterien, Viren und Phagen nur so wimmelt. Zusätzlich zu ihrem Ausdauern auf den äußeren Oberflächen des Körpers überleben diese Mikroben im Blut und in vielen Geweben, die während einer Autoimmunerkrankung entzündet werden, was zu dem Schluß führt, dass der einst als „Autoimmun“ betrachtete Prozess vielmehr aus der Anwesenheit persistierender Mikroben resultieren kann. Die Metagenom-Forschung erlaubt uns das Studium dieser Mikroben in den Geweben, in denen sie natürlicherweise persistieren, dort wo sie im Kontext mit anderen Mikroben ihrer Gemeinschaft untersucht werden können. Ein genaueres Verständnis davon, wie Netzwerke von Mikroben bei der Krankheitsverursachung wechselwirken können, hat Kochs Postulate ersetzt, nach dem eine einzige Mikrobenart eine einzelne Krankheit verursacht.

Während einst Krankheiten weitestgehend nach ihren Symptomen kategorisiert wurden, können sie jetzt anhand der zugrunde liegenden Genetik klassifiziert werden. Dabei wird die Expression der menschlichen Schlüssel-Gene von einer Unzahl von mikrobiellen Metaboliten über nahezu unzählbar viele Wechselwirkungen ständig verändert. Diese Metabolite, von denen einige von als „freundlich“ oder harmlos betrachteten Bakterien erzeugt wurden, können direkt die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen voran treiben, indem sie die Expression von Genen wie ACE und PTN22 verändern; Gene, die mit Diagnosen von rheumatischer Arthritis, Lupus, Diabetes mellitus, Myokardialinfarkt, renaler tubulärer Dysgenese und von Alzheimer in Verbindung gebracht werden. Es wird zunehmend deutlich, dass Autoimmunprozesse nicht völlig verstanden werden können, wenn man das Human-Genom isoliert studiert. Ein Verstehen der Wechselwirkungen zwischen humanem Genom und Metagenom ruft nach einem detaillierterem Verständnis der Mikrobiota. Eine Klassifizierung bestimmter Mikroben als durchweg harmlos kann das volle Spektrum ihrer Wirkungen nicht ganz wiedergeben. Tatsächlich können harmlose Bakterien- oder Virusspezies über horizontale Genübertragung oder homologe Rekombination leicht virulente Plasmide erwerben.

Die Mikrobiota hat in und auf dem menschlichen Körper über Jahrtausende existiert. Es hat sich so entwickelt, dass es die Wirts-Immunabwehr dämpfen kann, um sein Überleben zu sichern. Pathogene wie *M. tuberculosis*, *Borrelia*, Eppstein-Barr Virus und HIV haben die Fähigkeit zur Fehlregulierung des VDR Kernrezeptors entwickelt, wodurch die Expression der antimikrobielle Peptide {AMP} beta-Defensin und Cathelicidin und von TLR2 verhindert wird. Effekte, die aus VDR Fehlregulierung folgen, können weiterhin die AMP Expression über (wenigstens) die alpha-thyroid-, Androgen- und Glucocorticoid-Kernrezeptoren verändern. Das kann zur Immundepression und hormonalem Ungleichgewicht führen, die charakteristisch für Autoimmun-Diagnosen sind.

Die Bakterien, die Autoimmunkrankheiten verursachen, werden wahrscheinlich ein Leben lang akkumuliert, wobei Individuen die Pathogene im Laufe der Zeit umso leichter aufnehmen, je mehr ihre Immunabwehr unter zunehmenden Druck gerät. Aufeinanderfolgende Infektionen bedingen, dass es sogar bei Leuten mit derselben

Autoimmun-Diagnose unwahrscheinlich ist, dass sie eine identische Gruppe von Symptomen aufweisen, und die aufeinanderfolgenden Infektionen helfen zu verstehen, warum ein so hohes Maß an Komorbidität bei diesen Patienten beobachtet wird. Häufige Autoimmun-Komorbiditäten umfassen Entzündungszustände, so wie kardiovaskuläre Erkrankung, gemeinsam mit mentalen Diagnosen, wie Depression oder Angst, was nahe legt, dass diese Zustände auch von der Mikrobiota herrühren. Es können also Einsichten, die beim Studium der mikrobiellen Zusammensetzung bei Autoimmunkrankheiten gewonnen werden, die Forschung in anderen Gebieten der Medizin beschleunigen. Kürzlich haben viele Studien die Anwesenheit von „Autoantikörpern“ bei Autismus mit seropositivem anti-nukleare Antikörper gezeigt, was eine signifikant positive Beziehung zwischen Schwere der Krankheit, mentaler Entwicklungshemmung und Abnormalien im Encephalogramm aufzeigt. Anstatt Autismus an das Ende einer wachsenden Reihe von Autoimmun-Diagnosen zu weisen, könnte dieses Wissen besser genutzt werden als Grundlage für eine weitere Erkundung der Rolle, die Bestandteile der Mikrobiota beim Vorantreiben der Pathogenese von Krankheiten spielen können.

Analysiert man Autoimmunkrankheiten durch die Brille des Metagenom Forschers, so ruft das nach einer Neubewertung der Autoantikörper. Polyspezifische Autoantikörper werden in zunehmendem Maße mit Elementen der Mikrobiota assoziiert, was es wahrscheinlich macht, dass der Begriff „Autoimmun“ bald seine diagnostische Nützlichkeit verliert. Wenn ein behindertes Immunsystem gezwungen wird, auf die Anwesenheit chronischer Mikrobiota zu reagieren, wird die daraus folgende Kaskade an Zytokinen und Chemokinen eine erworbene Immunantwort stimulieren. Das erworbene Immunsystem wird dann fortfahren, Antikörper gegen solche DNA-Fragmente zu erzeugen, die bei Apoptose oder Phagozytose infizierter Zellen entstanden sind. Dies wird unterstützt durch Studien, die zeigen, dass sogenannte Autoantikörper, wie RO, La, dsDNA und RF, als Reaktion auf verschiedene bakterielle und virale Pathogene erzeugt werden können. Autoantikörper werden oft beobachtet bevor ein Patient voll symptomatisch mit einer Autoimmun-Diagnose wird, was die allmähliche Anhäufung persistenter Mikroben widerspiegelt.

Statt sich auf Phänotypen und Untergruppen des Metagenoms zu konzentrieren, kann die Mikrobiom-Forschung statt dessen von einer breiteren Herangehensweise profitieren, die ausgerichtet ist auf ein Verstehen des gemeinsamen Persistenzmechanismus. Translationale Medizin sollte darauf gerichtet sein, Schneisen durch Barrieren zwischen Spezialisierungen zu schneiden, sogar zwischen Biologen und Klinikern, so dass mehr Teile des auftauchenden Puzzles der Krankheits-Ätiologie an seinen Platz gelegt werden können, und Patienten mit Autoimmunerkrankung können aus den Erkenntnissen der Metagenom-Wissenschaft Nutzen ziehen.

Glossar (nach bestem Wissen zusammengestellt vom Übersetzer)

Ätiologie = Krankheitsvorgeschichte, -Ursache

abdominal = den Unterleib betreffend

adult = im Erwachsenenalter

Agens = Mittel, Stoff

Agonist = Unterstützer; Gegenteil von Antagonist

Aktivator = Stoff, der etwas aktiviert

Allel = eine spezielle Ausprägung eines Gens, das sich auf einem bestimmten Ort auf einem Chromosom befindet

Antagonist = Gegenspieler; Gegenteil von Agonist

Apoptose = Zell-Selbsttod
Aversion = Abneigung
Cluster = Haufen
Defensine = Verteidigungsstoffe
DNA = Desoxyribonukleinsäure (Träger der Erbinformation im Menschen)
endogen – exogen = von innen – von außen
epigenetisch = nicht im Gen festgelegt
Eukariotische Zellen = Zellen mit Zellkern und Kernhülle
Evolution = Entwicklung
Expression = Genexpression = Biosynthese eines Proteins oder auch einer RNA anhand der im Gen kodierten, festgeschriebenen Information. Wesentliche Schritte sind dabei die Transkription und die Translation.
Fragment = Bruchstück
gastrointestinal = den Verdauungstrakt betreffend
GWAS = Untersuchung aller oder fast aller Gene von unterschiedlichen Individuen, um zu sehen, wie weit die Gene von Individuum zu Individuum variieren
Haplotypen = Varianten einer Nukleotidsequenz auf ein und demselben Chromosom
Histologie = Gewebekunde
Homöostase = Konstanthaltung eines Zustandes
Homologie = Gleichartigkeit
hypervariabel = überaus variabel
idiopathisch = von selbst auftretend
in vitro = im Glas; also in der Petrischale
induzieren = bewirken, hervorrufen
Inhibitoren = Unterdrücker, Verhinderer
intrauterin = im Mutterleib
intrazelluläre = in der Zelle befindliche
involviert = einbezogen sein
juvenil = im Jugendalter
kalorische Konsumtion = Einnahme von energiereicher Nahrung
kardiovaskulär = Herz-Kreislauf-betreffend
koexistieren = gemeinsam existieren
Kohorte = bei medizinischer Studie: Gruppe der Studienteilnehmer
Kommensalismus = weder Schaden noch Nutzen bewirkend
Komorbidität = gleichzeitiges Auftreten mehrerer Krankheiten bei einer Person
Konformation = räumliche Form
konkurrieren = im Wettbewerb stehen
Korrelation = Wechselbeziehung (auf gesetzmäßiger Basis)
Kulturmethoden = Anzucht von Erregern in der Petrischale (Platte) auf einem Nährboden
latent = verborgen, ruhend
lethal = zum Tod führend
Lymphoblasten = unreife Lymphozyten (unreife weiße Blutkörperchen)
lysiert = aufgelöst
manifest = erkennbar
Mendel'sche Störung = erbliche Störung
Metabolite = Stoffwechselprodukte
Metabolom = Gesamtheit der Metabolite, d.h. der Stoffwechselprodukte
Metagenom = Gesamtpool der nichtmenschlichen Genome im Körper
Microarray = Molekularbiologische Untersuchungsmethode, die parallele Analysen von mehreren tausend Einzelnachweisen mit geringen Probenmengen erlaubt (Wikipedia)
Mikrobiota = Gesamtheit der Mikroben im Körper

Mimikry = Nachahmung der Umgebung zwecks Anpassung

Mortalität = Sterblichkeit

Mutante = Ergebnis einer Mutation, d.h. einer Erbgutveränderung

opportunistische Bakterien = bei gesunden Menschen nicht Krankheit erregend

Osmose = Wassertransport durch halbdurchlässige Membran zur Seite höherer Konzentration

parasitär = zu Lasten eines anderen Systems existieren

Pathogenese = Entstehung und Verlauf einer Krankheit

Pathogenität = Fähigkeit, Krankheiten zu verursachen

Peptid = sehr kurzes Stück eines Eiweißes

perinatal = vorgeburtlich

persistieren = überdauern

Phänotyp = Erscheinungstyp

Phagen = Bakteriophagen, Viren, die Bakterien als Wirt nutzen

Phagozyten = Fresszellen

Plasmiden = ringförmige DNA

polymorph = vielgestaltig

Population = Gesamtheit der (Lebe-)Wesen in einem Gebiet

Postulat = Behauptung, Forderung

postulieren = eine Behauptung aufstellen, Forderung erheben

Prädisposition = Veranlagung, Neigung (für einen Krankheitszustand)

Prävention = Vorbeugung

Primer = kurzes DNA-Stück mit dem ein bestimmter DNA-Abschnitt mittels PCR
(Polymerase Kettenreaktion) nachgewiesen werden kann

Protein = Eiweiß

redoxaktiv = unterstützt oder bewirkt Reduktions- und Oxidationsreaktionen

Rekombination = Verteilung und Neuordnung von genetischem Material

Ribosom = in der Zelle vorkommende Komplexe aus RNA und Protein

RNA = Ribonukleinsäure

Selektion = Auswahl

Sequenz = Abfolge

signifikant = bedeutsam; nicht zufallsbedingt

SNPs = Varianten einzelner Basenpaare in einem DNA-Strang

Spezies = Art

Suppression = Unterdrückung

Taxa = von Taxon: als systematische Einheit erkannte Gruppe

Titer = Konzentration

Toxine = Giftstoff

Transfer = Übertragung

transient = vorübergehend

Transkription = Bildung von RNA gemäß der vorliegenden DNA

Translation = Bildung von Protein gemäß der RNA

Virulenz = Maß der Fähigkeit eines pathogenen Erregers, eine Krankheit auszulösen

Literatur

1. Mattman LH. Cell Wall Deficient Forms: Stealth Pathogens: CRC Press; 2000.
2. Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature*. Aug 17 2000;406(6797):762-767.
3. Avila M, Said N, Ojcius DM. The book reopened on infectious diseases. *Microbes Infect*. Jul 2008;10(9):942-947.
4. Razumov A. The direct method of calculation of bacteria in water: comparison with the Koch method. *Mikrobiologija*. 1932;1:131-146.
5. Relman DA. Detection and identification of previously unrecognized microbial pathogens. *Emerging Infectious Diseases*. 1998;4(3):382-389.
6. Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. Jul 2008;18(7):1043-1050.
7. Almenoff PI JA. Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax*. 1996;51(5):530-533.
8. Domingue GJ, Sr., Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev*. Apr 1997;10(2):320-344.
9. Monaco C, Mathur A, Martin JF. What causes acute coronary syndromes? Applying Koch's postulates. *Atherosclerosis*. Mar 2005;179(1):1-15.
10. Walker L, Levine H, Jucker M. Koch's postulates and infectious proteins. *Acta Neuropathol*. Jul 2006;112(1):1-4.
11. Moissl C, Osman S, La Duc MT, et al. Molecular bacterial community analysis of clean rooms where spacecraft are assembled. *FEMS Microbiol Ecol*. Sep 2007;61(3):509-521.
12. Staley JT. Biodiversity: are microbial species threatened? *Curr Opin Biotechnol*. Jun 1997;8(3):340-345.
13. Liolios K, Mavromatis K, Tavernarakis N, et al. The Genomes On Line Database (GOLD) in 2007: status of genomic and metagenomic projects and their associated metadata. *Nucleic Acids Res*. Jan 2008;36(Database issue):D475-479.
14. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. Jul 10 2009;138(1):30-50.
15. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. Jul 2005;43(7):3380-3389.
16. Enck P, Zimmermann K, Rusch K, et al. The effects of ageing on the colonic bacterial microflora in adults. *Z Gastroenterol*. Jul 2009;47(7):653-658.
17. Nasidze I, Li J, Quinque D, et al. Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Research*. 2009.
18. Lamell CW, Griffen AL, McClellan DL, et al. Acquisition and colonization stability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in children. *J Clin Microbiol*. Mar 2000;38(3):1196-1199.
19. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(3):e17-18-e17-18.
20. Nikkari S, McLaughlin IJ, Bi W, et al. Does Blood of Healthy Subjects Contain Bacterial Ribosomal DNA? *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1956-1959.
21. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE*. 2008;3(8):e3056.
22. el-Zaatari FA, Naser SA, Markesich DC, et al. Identification

- of *Mycobacterium avium* complex in sarcoidosis. *J Clin Microbiol.* Sep 1996;34(9):2240-2245.
23. Penttinen MA, Liu Y, Granfors K. The role of infection in the pathogenesis of spondyloarthropathies with special reference to human leukocyte antigen-B27. *Current Rheumatology Reports.* 2002;4(6):518-524.
24. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science.* Oct 23 2009;326(5952):585-589.
25. Pordeus V, Szyper-Kravitz M, Levy RA, et al. Infections and autoimmunity: a panorama. *Clin Rev Allergy Immunol.* Jun 2008;34(3):283-299.
26. Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis.* Jul 1996;23(1):146-158.
27. Wirostko E, Johnson L, Wirostko B. Sarcoidosis associated uveitis. Parasitization of vitreous leucocytes by mollicute-like organisms. *Acta Ophthalmol (Copenh).* Aug 1989;67(4):415-424.
28. Kuroki S, Saida T, Nukina M, et al. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barre syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-Nacetylglucosamine residues. *Ann Neurol.* Mar 1993;33(3):243-247.
29. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Mar 2009;106(10):3698-3703.
30. Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A.* May 22 2007;104(21):8685-8690.
31. Lykouras D, Sampsonas F, Kaparianos A, et al. Human genes in TB infection: their role in immune response. *Monaldi Arch Chest Dis.* Mar 2008;69(1):24-31.
32. Bentley RW, Keenan JI, Geary RB, et al. Incidence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in a population based cohort of patients with Crohn's disease and control subjects. *Am J Gastroenterol.* May 2008;103(5):1168-1172.
33. Hazlett KR, Caldon SD, McArthur DG, et al. Adaptation of *Francisella tularensis* to the mammalian environment is governed by cues which can be mimicked in vitro. *Infect Immun.* Oct 2008;76(10):4479-4488.
34. Baldwin CL, Goenka R. Host immune responses to the intracellular bacteria *Brucella*: does the bacteria instruct the host to facilitate chronic infection? *Crit Rev Immunol.* 2006;26(5):407-442.
35. Birmingham CL, Canadien V, Gouin E, et al. *Listeria monocytogenes* evades killing by autophagy during colonization of host cells. *Autophagy.* Sep-Oct 2007;3(5):442-451.
36. Kuijl C, Savage ND, Marsman M, et al. Intracellular bacterial growth is controlled by a kinase network around PKB/AKT1. *Nature.* Nov 29 2007;450(7170):725-730.
37. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J.* Sep 2008;47(3):513-520.
38. Lutjen-Drecoll E. Morphology of the pars plana region. *Dev Ophthalmol.* 1992;23:50-59.
39. Wirostko E, Johnson L, Wirostko W. Juvenile rheumatoid arthritis inflammatory eye disease. Parasitization of ocular leukocytes by mollicute-like organisms. *The Journal of rheumatology.* 1989;16(11):1446-1453.
40. Wirostko E, Johnson L, Wirostko W. Chronic leucocytoclastic bacterial vitritis. A lymphocyte transmission electron microscopic study. *J Submicrosc Cytol.* Oct 1987;19(4):651-656.

41. Fu W, Sanders-Beer BE, Katz KS, et al. Human immunodeficiency virus type 1, human protein interaction database at NCBI. *Nucleic Acids Res.* Jan 2009;37(Database issue):D417-422.
42. Yang X, Xie L, Li Y, et al. More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: estimating gene numbers inside a human body. *PLoS One.* 2009;4(6):e6074.
43. Bunge J. Statistical Estimation of Uncultivated Microbial Diversity. *Uncultivated Microorganisms.* Springer Berlin / Heidelberg; 2009:1-18.
44. Dumas ME, Maibaum EC, Teague C, et al. Assessment of analytical reproducibility of ¹H NMR spectroscopy based metabonomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study. *Anal Chem.* Apr 1 2006;78(7):2199-2208.
45. Stamler J, Elliott P, Dennis B, et al. INTERMAP: background, aims, design, methods, and descriptive statistics (nondietary). *J Hum Hypertens.* Sep 2003;17(9):591-608.
46. Holmes E, Loo RL, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature.* May 15 2008;453(7193):396-400.
47. Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *Journal of Bacteriology.* 2002;184(4):1140-1154.
48. Dowd SE, Sun Y, Secor PR, et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol.* 2008;8:43.
49. Doolittle WF, Papke RT. Genomics and the bacterial species problem. *Genome Biol.* 2006;7(9):116.
50. Brock TD. Robert Koch a life in medicine and bacteriology ; with a new foreword. Washington, D.C: ASM Press; 1999.
51. Committee on Metagenomics, National Research Council. *New science of metagenomics : revealing the secrets of our microbial planet.* Washington, DC: National Academies Press; 2007.
52. Fredricks DN, Relman DA. Infectious agents and the etiology of chronic idiopathic diseases. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1998;18:180-200.
53. Wang Y, Beydoun MA. The Obesity Epidemic in the United States--Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;mxm007-mxm007.
54. Ramchandran L, Shah NP. Proteolytic profiles and angiotensin-I converting enzyme and alpha-glucosidase inhibitory activities of selected lactic acid bacteria. *J Food Sci.* Mar 2008;73(2):M75-81.
55. Machado AM, Figueiredo C, Touati E, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. *Clin Cancer Res.* May 1 2009;15(9):2995-3002.
56. Muller MP, Peters H, Blumer J, et al. The Legionella Effector Protein DrrA AMPylates the Membrane Traffic Regulator Rab1b. *Science.* Jul 22 2010.
57. Knodler LA, Finlay BB. Salmonella and apoptosis: to live or let die? *Microbes and Infection / Institut Pasteur.* 2001;3(14-15):1321-1326.
58. Yilmaz O, Yao L, Maeda K, et al. ATP scavenging by the intracellular pathogen *Porphyromonas gingivalis* inhibits P2X7-mediated host-cell apoptosis. *Cell Microbiol.* Apr 2008;10(4):863-875.
59. Liu PT, Stenger S, Tang DH, et al. Cutting edge: vitamin D mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* Aug 15 2007;179(4):2060-2063.
60. Xu Y, Xie J, Li Y, et al. Using a cDNA microarray to study cellular

- gene expression altered by *Mycobacterium tuberculosis*. Chinese Medical Journal. 2003;116(7):1070-1073.
61. Salazar JC, Duhnam-Ems S, La Vake C, et al. Activation of human monocytes by live *Borrelia burgdorferi* generates TLR2-dependent and -independent responses which include induction of IFN-beta. PLoS Pathog. May 2009;5(5):e1000444.
62. Marshall TG. VDR nuclear receptor is key to recovery from cognitive dysfunction. Days of Molecular Medicine. Stockholm, Sweden; 2008.
63. Nevado J, Tenbaum SP, Castillo AI, et al. Activation of the human immunodeficiency virus type I long terminal repeat by 1{alpha},25-dihydroxyvitamin D3. J Mol Endocrinol. 2007;38(6):587-601.
64. Romani B, Engelbrecht S, Glashoff RH. Functions of Tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1. J Gen Virol. Jan 2010;91(Pt 1):1-12.
65. Yenamandra SP, Lundin A, Arulampalam V, et al. Expression profile of nuclear receptors upon Epstein -- Barr virus induced B cell transformation. Experimental Oncology. 2009;31(2):92-96.
66. Mawer EB, Hayes ME, Still PE, et al. Evidence for nonrenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with inflammatory arthritis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1991;6(7):733-739.
67. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. Gut. 2004;53(8):1129-1136.
68. Bell NH, Shaw S, Turner RT. Evidence that 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits the hepatic production of 25-hydroxyvitamin D in man. The Journal of clinical investigation. 1984;74(4):1540-1544.
69. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. Ann N Y Acad Sci. Sep 2009;1173:384-390.
70. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nat Genet. Aug 1997;16(4):391-396.
71. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. Ann N Y Acad Sci. Sep 2009;1173:252-259.
72. Brahmachary M, Schonbach C, Yang L, et al. Computational promoter analysis of mouse, rat and human antimicrobial peptide-coding genes. BMC Bioinformatics. 2006;7 Suppl 5:S8.
73. Nuding S, Fellermann K, Wehkamp J, et al. Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. Gut. Sep 2007;56(9):1240-1247.
74. Giunta S. Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? Immunity & ageing : I & A. 2006;3:12-12.
75. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. Journal of Molecular Endocrinology. 2006;36(3):415-424.
76. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. Jun 10 2005;308(5728):1635-1638.
77. Bukholm G, Modalsli K, Degre M. Effect of measles-virus infection and interferon treatment on invasiveness of *Shigella flexneri* in HEp2-cell cultures. J Med Microbiol. Dec

1986;22(4):335-341.

78. Webster Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol.* Mar-Apr 2008;252(1-2):16-26.

79. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci.* Dec 2004;1032:141-153.

80. McLean SA, Williams DA, Clauw DJ. Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications. *Traffic Inj Prev.* Jun 2005;6(2):97-104.

81. Wilhoite SL, Ferguson DA, Jr., Soike DR, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies among nurses. *Arch Intern Med.* Mar 22 1993;153(6):708-712.

82. Lie JA, Andersen A, Kjaerheim K. Cancer risk among 43000 Norwegian nurses. *Scand J Work Environ Health.* Feb 2007;33(1):66-73.

83. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, et al. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 18 2008;105(46):17994-17999.

84. Christakis NA, Fowler JH. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *N Engl J Med.* 2007;357(4):370-379.

85. Kinross JM, von Roon AC, Holmes E, et al. The human gut microbiome: implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep.* Aug 2008;10(4):396-403.

86. Merino G, Carranza-Lira S, Murrieta S, et al. Bacterial infection and semen characteristics in infertile men. *Arch Androl.* Jul-Aug 1995;35(1):43-47.

87. Kodati VL, Govindan S, Movva S, et al. Role of *Shigella* infection in endometriosis: a novel hypothesis. *Med Hypotheses.* 2008;70(2):239-243.

88. Sarkola M, Rintala M, Grenman S, et al. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* Jun 2008;27(6):557-558.

89. Davenport MP, Belz GT, Ribeiro RM. The race between infection and immunity: how do pathogens set the pace? *Trends Immunol.* Feb 2009;30(2):61-66.

90. Merkler D, Horvath E, Bruck W, et al. "Viral déjà vu" elicits organ-specific immune disease independent of reactivity to self. *The Journal of clinical investigation.* 2006;116(5):1254-1263.

91. O'Connor SM, Taylor CE, Hughes JM. Emerging infectious determinants of chronic diseases. *Emerging Infectious Diseases.* 2006;12(7):1051-1057.

92. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *The New England journal of medicine.* 2007;357(15):1487-1495.

93. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull.* Apr 2006;32(2):200-202.

94. Hill Gaston JS, Lillicap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Apr 2003;17(2):219-239.

95. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, et al. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994;94(1):35-40.

96. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* Mar 2002;19(1):18-24.

97. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* Nov 27 2007;116(22):2544-2552.

98. Anderson G, Horvath J. The growing burden of chronic disease in America. *Public Health Rep.* May - Jun 2004;119(3):263-270.

99. Barcellos LF, Kamdar BB, Ramsay PP, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple

- sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol.* Nov 2006;5(11):924-931.
100. Perez TH. Bacteria induced vitamin D receptor dysfunction in autoimmune disease: theoretical and practical implications for interpretation of serum vitamin D metabolite levels. Paper presented at: 6th International Congress on Autoimmunity; September 11, 2008; Porto, Portugal.
101. Pospechova K, Rozehnal V, Stejskalova L, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinoma BeWo and JEG-3 cell lines. *Mol Cell Endocrinol.* Feb 27 2009;299(2):178-187.
102. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol.* Nov 2005;19(11):2685-2695.
103. Hibbert-Jones E, Regan G, Bramwell J. What do we know about... diabetes and obesity in adults and children? *J Fam Health Care.* 2004;14(4):95-98.
104. Bailey CJ. New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep.* Oct 2009;9(5):360-367.
105. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1131.
106. Roesch LF, Lorca GL, Casella G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J.* May 2009;3(5):536-548.
107. Bolzan AD, Bianchi MS. Genotoxicity of streptozotocin. *Mutat Res.* Dec 2002;512(2-3):121-134.
108. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coeffier M, et al. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. *Nutrition.* Apr 2008;24(4):348-359.
109. Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Sep 2009;12(5):522-525.
110. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2002;87(6):2984.
111. Harada M, Kishimoto Y, Makino S. Prevention of overt diabetes and insulinitis in NOD mice by a single BCG vaccination. *Diabetes Res Clin Pract.* Jan 1990;8(2):85-89.
112. Hawke CG, Painter DM, Kirwan PD, et al. Mycobacteria, an environmental enhancer of lupus nephritis in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Immunology.* Jan 2003;108(1):70-78.
113. Dunny GM, Brickman TJ, Dworkin M. Multicellular behavior in bacteria: communication, cooperation, competition and cheating. *Bioessays.* Apr 2008;30(4):296-298.
114. Zanini GM, De Moura Carvalho LJ, Brahimi K, et al. Sera of patients with systemic lupus erythematosus react with plasmodial antigens and can inhibit the in vitro growth of *Plasmodium falciparum*. *Autoimmunity.* Sep 2009;42(6):545-552.
115. Nicolson GL, Gan R, Nicolson NL, et al. Evidence for *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders. *J Neurosci Res.* Apr 2007;85(5):1143-1148.
116. Curran LK, Newschaffer CJ, Lee LC, et al. Behaviors associated with fever in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* Dec 2007;120(6):e1386-1392.
117. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc.* Mar 2008;22(3):706-716.

118. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 17 2009;106(7):2365-2370.
119. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. May 29 2008;453(7195):620-625.
120. Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small-colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 26 2006;103(52):19890-19895.
121. Chung CC, Magalhaes W, Gonzalez-Bosquet J, et al. Genome-wide Association Studies in Cancer - Current and Future Directions. *Carcinogenesis*. Nov 11 2009.
122. Rossman MD, Kreider ME. Lesson learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Proc Am Thorac Soc*. Aug 15 2007;4(5):453-456.
123. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. Nov 2006;61(11):980-985.
124. Kern DG, Neill MA, Wrenn DS, et al. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1993;148(4 Pt 1):974-980.
125. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. May 2008;121(5):e1357-1362.
126. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, et al. The role of cerebellar genes in pathology of autism and schizophrenia. *Cerebellum*. 2008;7(3):279-294.
127. Palmer C, Bik EM, Digiulio DB, et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177-e177.
128. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*. Apr 11 2003;300(5617):286-290.
129. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. Feb 16 2001;291(5507):1304-1351.
130. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA*. Feb 7 2001;285(5):540-544.
131. Buchanan AV, Weiss KM, Fullerton SM. Dissecting complex disease: the quest for the Philosopher's Stone? *Int J Epidemiol*. Jun 2006;35(3):562-571.
132. Davey Smith G, Ebrahim S, Lewis S, et al. Genetic epidemiology and public health: hope, hype, and future prospects. *Lancet*. Oct 22-28 2005;366(9495):1484-1498.
133. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*. Jun 15 2000;405(6788):847-856.
134. Burton PR, Hansell AL, Fortier I, et al. Size matters: just how big is BIG?: Quantifying realistic sample size requirements for human genome epidemiology. *Int J Epidemiol*. Feb 2009;38(1):263-273.
135. Cochran GM, Ewald PW, Cochran KD. Infectious causation of disease: an evolutionary perspective. *Perspect Biol Med*. Spring 2000;43(3):406-448.
136. Poolman EM, Galvani AP. Evaluating candidate agents of selective pressure for cystic fibrosis. *J R Soc Interface*. Feb 22 2007;4(12):91-98.
137. Azer SA. Arterial disease in antiquity. *Med J Aust*. Sep 6 1999;171(5):280.
138. Miller R, Callas DD, Kahn SE, et al. Evidence of myocardial infarction in mummified human tissue. *JAMA*. Aug 16 2000;284(7):831-832.

139. Dickson JH, Oeggl K, Handley LL. The iceman reconsidered. *Sci Am.* May 2003;288(5):70-79.
140. Gottlieb B, Chalifour LE, Mitmaker B, et al. BAK1 gene variation and abdominal aortic aneurysms. *Hum Mutat.* Jul 2009;30(7):1043-1047.
141. Mehra NK, Kumar N, Kaur G, et al. Biomarkers of susceptibility to type 1 diabetes with special reference to the Indian population. *Indian J Med Res.* Mar 2007;125(3):321-344.
142. Begovich AB, Chang M, Schrodi SJ. Meta-analysis evidence of a differential risk of the FCRL3 -169T-->C polymorphism in white and East Asian rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* Sep 2007;56(9):3168-3171.
143. Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med.* Jul-Sep 2005;9(3):741-744.
144. Cunningham MW. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front Biosci.* May 1 2003;8:s533-543.
145. Bogdanos DP, Baum H, Grasso A, et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* Jan 2004;40(1):31-39.
146. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* Nov 2007;19(6):636-643.
147. Casali P, Burastero SE, Nakamura M, et al. Human lymphocytes making rheumatoid factor and antibody to ssDNA belong to Leu-1+ B-cell subset. *Science.* Apr 3 1987;236(4797):77-81.
148. Slaughter L, Carson DA, Jensen FC, et al. In vitro effects of Epstein-Barr virus on peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and normal subjects. *J Exp Med.* Nov 1 1978;148(5):1429-1434.
149. Posnett DN, Edinger J. When do microbes stimulate rheumatoid factor? *J Exp Med.* May 19 1997;185(10):1721-1723.
150. Djavad N, Bas S, Shi X, et al. Comparison of rheumatoid factors of rheumatoid arthritis patients, of individuals with mycobacterial infections and of normal controls: evidence for maturation in the absence of an autoimmune response. *Eur J Immunol.* Oct 1996;26(10):2480-2486.
151. Russell MW, Wu HY, White PL, et al. Serum antibody responses to Streptococcus mutans antigens in humans systemically infected with oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol.* Dec 1992;7(6):321-325.
152. Williams RC, Jr., Kunkel HG. Rheumatoid factor, complement, and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis. *J Clin Invest.* Mar 1962;41:666-675.
153. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* Oct 2006;91(10):1436-1437.
154. Berlin T, Zandman-Goddard G, Blank M, et al. Autoantibodies in nonautoimmune individuals during infections. *Ann N Y Acad Sci.* Jun 2007;1108:584-593.
155. Christen U, Hintermann E, Holdener M, et al. Viral triggers for autoimmunity: is the 'glass of molecular mimicry' half full or half empty? *J Autoimmun.* Feb 2010;34(1):38-44.
156. Bozic B, Cucnik S, Kveder T, et al. Autoimmune reactions after electro-oxidation of IgG from healthy persons: relevance of electric current and antioxidants. *Ann N Y Acad Sci.* Aug 2007;1109:158-166.
157. McIntyre JA. The appearance and disappearance of antiphospholipid

- autoantibodies subsequent to oxidation--reduction reactions. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):579-587.
158. Dimitrov JD, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, et al. Insight into the mechanism of the acquired antibody auto-reactivity. *Autoimmun Rev.* Jun 2008;7(6):410-414.
159. Lekakh IV, Rott GM, Poverennyi AM. ["Masked" autoantibodies from the serum of healthy blood donors cross-reacting with DNA and bacterial lipopolysaccharides]. *Biull Eksp Biol Med.* May 1991;111(5):516-518.
160. Swaak T, Smeenk R. Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-dsDNA antibody (anti-dsDNA). *Ann Rheum Dis.* Apr 1985;44(4):245-251.
161. Tavares-Ratado P, Geraldes A, Simões V. Prevalence of Circulating Autoantibodies in Portuguese Blood Donors. Paper presented at: 4th Asian Congress on Autoimmunity; September 11-13, 2009; Singapore.
162. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest.* Mar 1997;111(3):623-631.
163. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* Sep 2006;28(3):627-636.
164. Allie N, Alexopoulou L, Quesniaux VJF, et al. Protective role of membrane tumour necrosis factor in the host's resistance to mycobacterial infection. *Immunology.* 2008;125(4):522-534.
165. Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT. TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med.* Apr 2003;61(4):111-119.
166. Bull TJ, McMinn EJ, Sidi-Boumedine K, et al. Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* Jul 2003;41(7):2915-2923.
167. Burnham WR, Lennard-Jones JE, Stanford JL, et al. *Mycobacteria* as a possible cause of inflammatory bowel disease. *Lancet.* Sep 30 1978;2(8092 Pt 1):693-696.
168. Schwocho LR, Masonson HN. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor blocker, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* May 2001;41(5):515-527.
169. Cheung CM, Chee SP. Jarisch-Herxheimer reaction: paradoxical worsening of tuberculosis chorioretinitis following initiation of antituberculous therapy. *Eye.* Jul 4 2008.
170. Vidal V, Scragg IG, Cutler SJ, et al. Variable major lipoprotein is a principal TNF-inducing factor of louse-borne relapsing fever. *Nat Med.* Dec 1998;4(12):1416-1420.
171. Mitiku K, Mengistu G. Relapsing fever in Gondar, Ethiopia. *East Afr Med J.* Feb 2002;79(2):85-87.
172. Kissler H. Is multiple sclerosis caused by a silent infection with malarial parasites? A historico-epidemiological approach: part II. *Med Hypotheses.* Sep 2001;57(3):292-301.
173. Peschard S, Brinkane A, Bergheul S, et al. [Whipple disease associated with pulmonary arterial hypertension. Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic therapy]. *Presse Med.* Oct 27 2001;30(31 Pt 1):1549-1551.
174. Pareek SS. Syphilitic alopecia and Jarisch-Herxheimer reaction. *Br J Vener Dis.* Dec 1977;53(6):389-390.
175. Zinkernagel MS, Bolinger B, Krebs P, et al. Immunopathological basis of lymphocytic choriomeningitis virus-induced chorioretinitis and keratitis. *J Virol.* Jan 2009;83(1):159-166.
176. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy.

- Medicine (Baltimore). May 2002;81(3):213-227.
177. Geddes R. Minocycline-induced lupus in adolescents: clinical implications for physical therapists. *J Orthop Sports Phys Ther.* Feb 2007;37(2):65-71.
178. Arnon Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* Sep 2007;66(9):1137-1142.
179. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* Oct 2008;66(10 Suppl 2):S182-194.
180. Luque C, Cisternas FA, Araya M. [Changes in the patterns of disease after the epidemiological transition in health in Chile, 1950-2003]. *Rev Med Chil.* Jun 2006;134(6):703-712.
181. Casadesus J. Bacterial L-forms require peptidoglycan synthesis for cell division. *Bioessays.* Dec 2007;29(12):1189-1191.
182. Gumpert J, Taubeneck U. Characteristic properties and biological significance of stable protoplast type L-forms. *Experientia Suppl.* 1983;46:227-241.
183. Joseleau-Petit D, Liebart JC, Ayala JA, et al. Unstable *Escherichia coli* L forms revisited: growth requires peptidoglycan synthesis. *J Bacteriol.* Sep 2007;189(18):6512-6520.
184. Glover WA, Yang Y, Zhang Y. Insights into the molecular basis of L-form formation and survival in *Escherichia coli*. *PLoS One.* 2009;4(10):e7316.
185. Dell'Era S, Buchrieser C, Couvé E, et al. *Listeria monocytogenes* L-forms respond to cell wall deficiency by modifying gene expression and the mode of division. *Molecular Microbiology.* 2009;73(2):306-322.
186. Kleineberger-Nobel E. Filterable forms of bacteria. *Bacteriological reviews.* 1951;15(2):77-103.
187. Mestas J, Hughes CCW. Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology. *J Immunol.* 2004;172(5):2731-2738.
188. Marshall TG. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology.* 2008;30(2):173-182.
189. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol.* Oct 2001;2(10):907-916.
190. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2005;19(9):1067-1077.
191. Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, et al. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis research & therapy.* 2007;9(3):R46-R46.