

Netzwerke des Lebens – Cross Kingdom Kommunikation durch Mikrobiome und Exosomen

THOMAS HARDTMUTH

„Solche Exosomen-vermittelten molekularen Transfers von epigenetischen Veränderungen sind die aufregendste und am meisten lebensverändernde Eigenschaft, die diese Nano-EV (Extrazelluläre Vesikel) für praktisch alle Bereiche der Biologie und Medizin bringen.“

(Askenase 2021, S. 2038, Übersetzung T.H.)

Zusammenfassung:

Was auf den ersten Blick als sehr spezielles mikrobiologisches Insiderwissen erscheint, erweist sich bei genauem Hinsehen als Erkenntnis mit revolutionärem Potential. Mit zunehmender Tiefenschärfe unserer molekular- und genanalytischen Möglichkeiten zeigt sich ein faszinierendes, komplexes Netzwerk interzellulärer, die verschiedenen Domänen des Lebens übergreifender Kommunikations- und Interaktionsprozesse. Als Menschen sind wir mit den übrigen Naturreichen nicht nur evolutionsbiologisch verwandt, sondern – wie sich aktuell immer mehr zeigt – auch in einem überraschend hohen Ausmaß genetisch funktionell vernetzt, sodass unser Verständnishorizont für medizinisch-ökologische Zusammenhänge um bislang nicht für möglich gehaltene Dimensionen erweitert wird.

Exosomen – ihre Bedeutung und Funktion in den Naturreichen.

Exosomen sind universelle Nano-Partikel des Lebens, die, wie sich aktuell immer mehr zeigt, von allen Zellarten von Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen gebildet und untereinander (cross-kingdom) ausgetauscht werden. Sie gehören als kleinere Untereinheit (etwa 100 nm Durchmesser) zu den Extrazellulären Vesikeln (EV) und können eine komplexe Vielzahl an Proteinen, Lipiden, Aminosäuren, Metaboliten, Enzymen und verschiedenste DNA- und RNA Strukturen, darunter auch die microRNAs (miRNAs) enthalten. EVs entstehen – neben anderen Biogenese-Wegen – im Zytoplasma als abgegrenzte Bläschen (Endosome), die dann mit ihrer molekularen Fracht von einer Membran umschlossen und via Exozytose nach außen abgegeben werden (s. Abb. unten). Dabei können sie auch Substrate enthalten, die zuvor durch Endozytose, d.h. Aufnahme von Substanzen von außen über eine Plasmamembran-Invagination, ins Zytoplasma gelangen und dann im Zellinneren weiterbearbeitet werden (Kalluri & LeBleu 2020). Sog. späte Endosomen (late endosomes) können schließlich multivesikuläre Körperchen bilden, die ihre Ladungen durch intraluminale Vesikel isolieren und *sortieren*. Sie werden als Exosomen in den extrazellulären Raum abgegeben. Der für den Transport erforderliche endosomale Sortierkomplex spielt während des gesamten Prozesses der Exosomenbildung und des Transports in den Extrazellulärraum eine wichtige regulatorische Rolle. Wie diese „Ladung“ der Exosome ausgewählt, sortiert und adressiert wird, bleibt rätselhaft. Früher glaubte man, die Zellen würden über die Exosome ihren „Abfall“ entsorgen, heute wissen wir, dass es sich dabei um elementare Kommunikationsprozesse im Lebendigen handelt. Alle Lebewesen nehmen etwas auf, verarbeiten es und geben wieder etwas ab, ein Prinzip, das sich von den menschlichen Erfahrungen über die Atmung und Ernährung bis in die Mikroprozesse der einzelnen Zellen und Bakterien hinein erstreckt. Exosomen sind in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Muttermilch, Sperma, Speichel, Fruchtwasser, Pleuraerguss, Aszites, Galle, Liquor und Bronchiallavage-Flüssigkeit weit verbreitet (Peng *et al.* 2023).

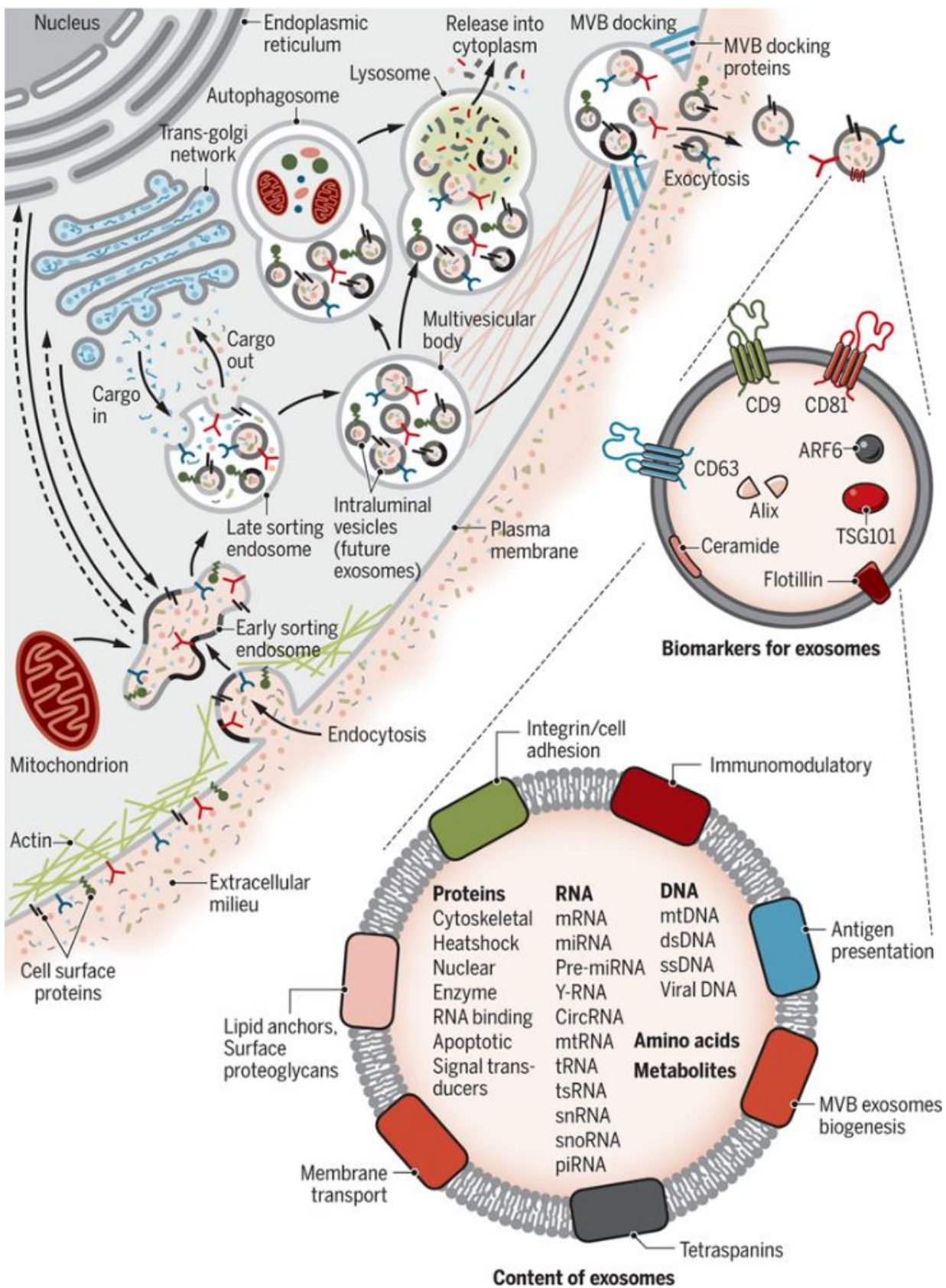


Abbildung 1 (aus Kalluri & LeBleu 2020) zeigt schematisch die Entstehung von Exosomen aus einem Neu-Arrangement extra- und intrazellulärer Komponenten. Jede Zelle nimmt

extrazelluläre Bestandteile wie Proteine, Lipide, Metaboliten und Exosome von anderen Zellen auf. Kleinere Moleküle und Ionen können zusammen mit Zelloberflächenproteinen durch Endozytose und Plasmamembraninvagination in die Zellen gelangen. Die Inhalte der Endosomen können aus dem eigenen Organismus, dem Mikrobiom aber auch aus dem Habitat stammen. Im Zytoplasma werden die frühen Endosome (early sorting endosome) mit Substraten aus dem Trans-Golgi Netzwerk fusioniert und mit einer ausgewählten und in verschiedenen Vesikeln sortierten Fracht als Exosome über die Exozytose aus der Zelle ausgeschleust. Die einzelnen Vesikel entstehen wie die Endosome selbst durch Membraneinstülpungen und enthalten Membranproteine, zytosolische (im Zellplasma befindliche) und nukleäre Proteine, extrazelluläre Matrixproteine, verschiedenste Metaboliten und Nucleinsäuren, nämlich mRNA, nichtcodierende RNA-Spezies und DNA. Man beachte unten auf der Abbildung das reichhaltige Potential an genetischen Botschaften durch verschiedenste DNA- und RNA-Elemente, die in den Exosomen enthalten sein können.

Bemerkenswert ist nun zum einen die Heterogenität dieser Partikel, d.h. die molekulare Komposition ihrer Inhalte scheint jedes Mal einzigartig zu sein – *sodass keine zwei Exosomen genau gleich sind* (Kalluri & LeBleu 2020). Zum anderen tragen die Exosome hochspezifische Marker und Immun-Strukturen auf ihren Oberflächen, wodurch sie nur von ganz bestimmten Zielzellen aufgenommen werden. Ein ähnliches Phänomen kennen wir von den Viren, die in manchen Fällen von Exosomen kaum zu unterscheiden sind (siehe unten); sie befallen nur ganz bestimmte Zielzellen; Alpha-Herpesviren die Nervenzellen, HI-Viren die Lymphozyten, Hepatitisviren nur die Leber usw. Das Phänomen wird als Tropismus bezeichnet.

Mikrobiome und Exosomen sind untrennbar verbunden

Mit einfachen Worten: Jede Zelle kann *artübergreifend* ganz spezifische Botschaften verschicken und an bestimmte Zielzellen adressieren. Wie ein „Päckchen zu Weihnachten“ neben Nahrungem auch einen Brief enthält, so beinhalten Exosomen neben Lipiden und Proteinen auch jedes Mal einzigartige genetische Botschaften, deren systemische Bedeutung zu verstehen wir noch weit entfernt sind. Alle Kompartimente in pflanzlichen und tierischen Organismen enthalten solche Nanopartikel; im menschlichen Blutplasma finden sich etwa zwei Milliarden Exosomen pro Milliliter, die jetzt nicht nur „Botschaften“ aus den Zellen des eigenen Organismus, sondern beispielsweise auch aus der aufgenommenen Nahrung oder aus der stets reichlich mikrobiell besiedelten Atemluft enthalten können. Alle Mikrobiome der verschiedenen Naturreiche enthalten unzählige Exosomen als Substrat einer universellen Biokommunikation. Sie sind Repräsentanten der gemeinsamen, ur-biosphärischen Evolution und sind als quasi biologische Elementarteilchen in allen späteren Lebensformen konserviert. Wenn wir im Folgenden von Mikrobiomen sprechen, beinhaltet das immer auch das interaktive Beziehungsgeflecht über Exosomen. *Die Überschneidung von Mikrobiomforschung und EVs hat sich aufgrund der Fortschritte in beiden Bereichen als vielversprechendes Forschungsvorhaben erwiesen* (Chronopoulos & Kalluri 2020). Interessant sind nun die miRNAs, die in den Exosomen enthalten sind; das sind kurze, einzelsträngige RNA-Elemente mit durchschnittlich 18 bis 25 Nucleotiden (es können aber auch mehrere Hundert sein), die eine wichtige Bedeutung bei genetischen Regulationsprozessen haben. Wenn die DNA durch die Messenger-RNA (mRNA) abgelesen wird, entsteht zunächst die Pre-mRNA als Eins-zu-Eins-Kopie der entsprechenden DNA-Sequenz. In einem hoch differenzierten Bearbeitungsprozess, der sog. RNA-Prozessierung, wird die Pre-mRNA dem jeweiligen situativen Kontext, in dem sich der Organismus befindet, angepasst, d.h. die weitgehend konservierte und relativ stabile DNA als Repräsentantin der evolutiven Vergangenheit wird quasi neu herausgegeben, *aktualisiert* und auf die jeweiligen Lebenssituation *zugeschnitten* – im wahrsten Sinn des Wortes (Hardtmuth 2024, S. 131-134).

Wir können auch sagen; was die DNA als eine Art Archiv der Evolution enthält, wird durch die RNA-Prozessierung in die Gegenwart hinein verlebendigt. Eine wichtige Komponente in diesem Prozess stellen die miRNAs dar; sie binden an bestimmte Sequenzbereiche der mRNA und verhindern bzw. modifizieren damit deren Übertragung (Translation) in die entsprechenden Proteinstrukturen, was auch als „Silencing“ bezeichnet wird. Sie können aber auch die Genexpression stimulieren. Durch diesen quasi genetischen Antagonismus kommt der Organismus in die Lage, differenziertere Adaptions- und Reaktionsvariablen und damit mehr Spielräume und Freiheitsgrade hinsichtlich seiner Genexpression und damit seines Verhaltens zu ermöglichen. Nicht die Gene allein, sondern ihr plastisch-dynamischer Gebrauch durch den Organismus als Ganzes zeichnet das Leben aus. Über 60% aller Säugetier-Gene werden von mindestens einer miRNA reguliert¹.

Gesundheitsfördernde Wirkung vom microRNAs

Interessanterweise hat das Humangenomprojekt zwar eine Gesamtzahl von ca. 23.000 Genen für das menschliche Genom ermittelt, doch die gegenwärtig anerkannten Schätzungen aus der Analyse der bakteriellen Gemeinschaften im Darm haben mehr als 2.000.000 bakterielle Gene ergeben, die die Anzahl der Gene des menschlichen Genoms bei weitem übertreffen. Die Tatsache, dass dieses wohl kaum zu überschauende genetische Netzwerk die unzähligen mikrobiellen Gene aus dem Mikrobiom und damit auch aus der Umwelt *mit der menschlichen Physiologie funktionell verbindet*, gibt dem bislang eher poetisch konnotierten Begriff der „Naturverbundenheit“ eine ganz neue wissenschaftliche Basis. Bereits 2014 wurde entdeckt, dass die Exosome neben den verschiedenen RNAs auch doppelsträngige DNA-Elemente und somit Repräsentanten des gesamten Genoms enthalten können (*Thakur et al. 2014*).

Durch die rasanten Fortschritte bei der Hochdurchsatz-Sequenzierung kommen die miRNAs als wesentliche Elemente des interorganismischen Netzwerks nun zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung. Krebserkrankungen sind beispielsweise mit spezifischen miRNAs im Serum verbunden, die entweder hoch- oder herunterreguliert sind und die wiederum Einfluss auf Tumorsuppressorgene, Onkogene und DNA-Reparaturgene haben (*Bakhsh et al 2024*). Die Hoffnung ist, sie zukünftig als potentielle Biomarker für Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Krebs, aber auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen nutzen zu können. Das Problem dabei: Angesichts der Heterogenität und Vielfalt der individuellen miRNA Profile im menschlichen Blutserum haben solche Analysen als Standardverfahren nur eine begrenzte Aussagekraft (*Rahimian et al. 2023*). Ein ähnliches Problem haben wir mit den einzigartigen Mikrobiom-Kompositionen bei jedem Menschen; ein „gesundes“ Referenz-Mikrobiom gibt es nicht. Das Mikroben-Profil einer gesunden Person kann bei einer anderen pathogen sein. Dennoch können wir aus den genetischen mikrobiellen Botschaften der im Blut zirkulierenden Vesikel wichtige Anhaltspunkte für die Diagnostik und den Verlauf von verschiedenen Krebserkrankungen gewinnen (*Poore et al. 2020*).

An dieser Stelle müssen wir eine ergänzende Zwischenbemerkung machen. Die traditionelle Trennung in *pathogen* und *nicht pathogen* hat eine begriffliche Enge geschaffen, die einer wesensgemäßen Erkenntnis des Mikrobioms und damit der interorganismischen genetischen Interaktion und Kommunikation im Weg steht. Wie sich in unserem Blutplasma auch zahlreiche, vermeintlich pathogene Viren bzw. ihre DNA nachweisen lassen (*Moustafa et al. 2017*), ohne dass hierbei irgendwelche Krankheitssymptome vorliegen müssen, so sind die Exosomen und ihre zahlreichen „Botschaften“ nicht gut oder schlecht, sondern immer vom organismischen Kontext abhängig. Es hat sich bestätigt, dass Exosomen in ihrer Biogenese Viren ähneln, und die Exosomenfracht ist an der Replikation, Übertragung und Infektion

¹ Eine gute Übersicht findet sich bei Martin Grassberger (2021): „Das unsichtbare Netz des Lebens“ Wien, S. 364 ff

vieler Viren beteiligt. Gleichzeitig können virusassoziierte Exosomen die Immunabwehr fördern und die antivirale Immunantwort des Körpers aktivieren, was die Immunantwort in beide Richtungen moduliert (Peng 2023).

So beherbergen beispielsweise auch Samen von einheimischen Alpenpflanzen einzigartige mikrobielle Gemeinschaften und dazugehörigen Exosomen, die in artenübergreifende Netzwerke eingebettet sind. In solch völlig gesunden Pflanzen lassen sich zum Teil vermeintlich hoch pathogene genetische Strukturen im Samen-Mikrobiom nachweisen, die aber offensichtlich ins gesunde Profil des spezifischen mikroökologischen Zusammenhangs der Alpenwiesen gehören (Wassermann et al. 2019). Exosomen im menschlichen Blutplasma können auch vermeintlich pathogene virale Erbsubstanz oder Fragmente davon enthalten (Saad et al. 2021), wodurch sie von Viren und ihrer Biogenese nahezu ununterscheidbar werden (Nolte- 't Hoen et al. 2016) und keinerlei pathogene Bedeutung haben. Virales Erbgut von Sars-CoV-2 in einem Exosom kann einen positiven PCR-Test verursachen, der aber hinsichtlich gesund oder krank keine Aussage macht, weil die virale Botschaft auch im Rahmen einer klinisch völlig asymptomatischen „Verarbeitung“ des Virus auftreten kann – wir vermeiden hier bewusst den üblichen Begriff der Infektion, weil er ein Krankheitsgeschehen suggeriert, welches de facto nicht gegeben ist. Der Begriff „pathogen“ kann angesichts der neuen Erkenntnisse der Mikrobiomforschung nicht mehr auf das bloße Vorhandensein eines speziellen Mikroorganismus bezogen werden, sondern pathogen bedeutet in aller Regel die Dysregulation der mikrobiellen Zusammensetzung durch ein irritiertes oder geschwächtes Immunsystem. Dass die Immunsysteme die Mikroben nicht eliminieren, sondern ihre Zusammensetzung orchestrieren, gehört zu den revolutionären Erkenntnissen der Mikrobiomforschung.

Wie die Buchstaben-Sequenzen bzw. Laute von Schrift und Sprache immer vom semantischen Kontext abhängig sind, so sind die ausgetauschten Nukleotid-Sequenzen im Rahmen der artübergreifenden Biokommunikation nur in systemischen Zusammenhängen verständlich. Es ist das Erbe des Dualismus, das uns die biokommunikativen und soziologischen Prozesse nicht zusammen denken lässt.

Interessanterweise sind nun auch solche pflanzlichen, mit der Nahrung aufgenommenen Exosomen und deren genetische Botschaften in Form der miRNAs an der genetischen Regulation in unserem Organismus beteiligt². Ein paar Beispiele: MiR159 ist eine in zahlreichen Landpflanzen vorkommende miRNA, die im menschlichen Organismus das Brustkrebs-Wachstum hemmt (Chin et al. 2016). MiR2911 aus Geissblattgewächsen hemmt Influenza-Viren (Zhou et al. 2015), miRNAs aus Ingwer, Soja, Grapefruit, Tomate, Birne, Melone zielen auf SARS-CoV-2 ab und blockieren dessen Erbinformationen (Kalarikkal & Sundaram 2021). MiR168a aus Reis ist an der Regulation des LDL-Rezeptors und damit an der Justierung des Plasmacholesterinspiegel beteiligt (Lang et al. 2019). Bei Mäusen mit exosomfreier Ernährung nehmen die kognitiven Leistungen (Mutal et al. 2017) und die Fruchtbarkeit ab (Sadri et al. 2016).

Milch enthält Exosomen aus der Kuh, die wiederum genetische Informationen aus ihrer Ernährung enthalten und damit auch etwas über die Biodiversität der Weide mitteilen kann, auf der sie frisst, v.a. welche für das Pflanzenwachstum essentiellen Bodenmikroben dort vorkommen, die wiederum ihre miRNAs über die Wurzeln und das Gras an die Kühe weitergeben. Bienen werden heute schon als mikrobielle „Abstrich-Tupfer“ zur Beurteilung der Biodiversität ihres Lebensraums genutzt (Lauer 2023), ihre mikrobielle „Aura“ schlägt sich in den Honig-Exosomen nieder. Wir nehmen Milch und Honig zu uns und die Exosome und ihre RNA-Fracht reichern sich in Leber, Milz und Gehirn an, zumindest in Versuchen mit

² siehe FN 1: Eine gute Übersicht findet sich bei Martin Grassberger (2021): „Das unsichtbare Netz des Lebens“ Wien, S. 364 ff

Schweinen lässt sich das zeigen (*White et al. 2018*). Was machen diese externen genetischen Modulatoren in unserem Gehirn? Wie beeinflussen sie unsere geistige Gesundheit? Nun müssen wir uns an dieser Stelle bewusst sein, dass wir hier tief in die Welt des Kleinsten hineinmikroskopieren und uns auf winzige Teilaspekte aus dem universellen Netzwerk des Lebens fokussieren, je nachdem mit welcher Fragestellung wir an die Sache herangehen. Das bekannte Goethe-Zitat „*Man findet nur, was man sucht!*“ ließe sich auch so formulieren: Man versteht nur, was man zu verstehen in der Lage ist. Wir isolieren aus dem lebendigen Kontext ein Einzelnes, wir suchen Substrate, die uns einzelne lineare Funktionsketten in gesunden und kranken Prozessen plausibel – das bedeutet heute biomechanistisch – beschreiben können, um sie dann im biotechnologischen Sinne nutzbar zu machen. Wenn heute die neuen mRNA-Impfstoffe in Lipid-Nanovesikel „verpackt“ werden, um sie unter Umgehung der Immunabwehr unbeschadet in die Zielzellen einzuschleusen zu können, ist das ein Versuch, diese „lebendigen“ Exosome biotechnologisch zu imitieren. Wie wir inzwischen wissen, haben solche denaturierten, aus dem lebendigen Zusammenhang isolierten, im Grunde xenobiotischen (dem Leben fremde) Produkte zwangsläufig unkalkulierbare Begleiteffekte, die sich dem eindimensional mechanistisch geprägten Verständnis entziehen. Bei den Exosomen haben wir es mit Gliedern in einem höchst dynamischen Kommunikations-Geflecht zu tun, in dem Umwelt und Organismus als systemisch-ökologische Ganzheit lebendig *verwoben und verflochten* (*Koechlin 2024*) sind.

Mikroskopieren und Makroskopieren

MiRNAs kommen im Femtomol-Bereich (Billionstel eines Mols) vor und haben meist nur Halbwertszeiten von unter zwei Minuten (*Baudrimont et al. 2017*), d.h. wir sind hier an der Grenze dessen, was sich im wissenschaftlich-analytischen Sinne überhaupt noch festhalten bzw. nachweisen lässt. Was erwarten wir, wenn wir noch weiter hineinzoomen in solche Nanovesikel und uns am Ende eine Überfülle flüchtiger Metaboliten und höchst variabler, äußerst kurzlebiger genetischer Elemente „entgegentanz“? Wir verstehen isolierte lineare Funktionsketten, aber nicht die „Choreografie“ des Ganzen. Letztlich offenbart sich mit zunehmender Tiefenschärfe des mikroskopischen Blicks die *fraktale Ordnung* des Lebens insofern, als wir auch im Kleinsten die Struktur und v.a. die *Tätigkeit* des Ganzen wiederfinden. Wie schon Goethe richtig bemerkte: „*Willst du dich am Ganzen erquickern, so musst du das Ganze im Kleinsten erblicken.*“ (Goethe 1827)

Wenn wir uns fragen, wie eine Bewegung, beispielsweise die Beugung unseres Armes zustande kommt und immer weiter ins Kleinste unserer Muskeln hinein fokussieren, dann stoßen wir im Grenzbereich des Nachweisbaren letztlich auf bestimmte Moleküle der Myosinfilamente, die eben auch nur eine „Beugung“ machen und dabei an einem Eiweißfaden (Aktinfilament) ziehen, wodurch die Kontraktion des Muskels zustande kommt. Der Zoom ins Kleinste zeigt uns wie beim berühmten Mandelbrot-Baum³ nichts Neues; das Urphänomen der Bewegung bleibt dasselbe. Im Lebendigen sind Musterbildungen auf der Mikroebene Homologe der Makroebene. Wenn wir musizieren, dann ist alles in unserem Organismus integriert in diese Tätigkeit, nicht nur Muskeln, Nerven, Hirn, Herz und Hände, sondern auch Hormone, Enzyme, Gene, Exosome und miRNAs, alles musiziert mit! Es sind die traditionell tief eingeschliffenen Denkformen des Dualismus, die wir uns seit 300 Jahren in unserem wissenschaftlichen Forschen antrainiert haben, die eine eigengesetzliche, biomechanistische Parallelwelt aus unserer erlebten Erfahrungswelt abgekoppelt haben. Das hat inzwischen zu den verheerendsten Denkfehlern geführt, wie wir noch zeigen wollen.

In den Exosomen der Kuhmilch mit ihren unzähligen Metaboliten und verschiedenen Gen-Strukturen spiegelt sich die lebendige Tätigkeit und damit auch die ökologische Qualität des landwirtschaftlichen Hoforganismus und seiner Weideflächen wider – fraktal! Im modernen

³ <https://www.youtube.com/watch?v=b005iHf8Z3g>

Sprachgebrauch der Biologie sprechen wir heute auch von *Agency* (Newman 2023), um die Eigenaktivität als die wesentliche Kerneigenschaft des Organismus zu beschreiben. Offenbar trifft dieser Begriff auch auf ganze Ökosysteme zu. Das äußerst komplexe Substrat-Gemisch in den Exosomen ist nicht nur eine Ansammlung von Stoffen, sondern Ausdruck einer interorganismischen Aktivität. All diese unzähligen Stoffe sind nicht nur Fracht innerhalb eines Vesikels, sondern tätige Akteure innerhalb eines größeren Ganzen. Wir wissen heute, dass etwa 30 Prozent aller mikrobiellen Gene rein kommunikative Zwecke haben. *Aspergillus nidulans* ist ein Schimmelpilz, der über 68 Gencluster verfügt, von denen aber lediglich 20 unter verschiedenen, im Labor erzeugten Bedingungen exprimiert wurden. Die Funktion der verbliebenen Gene auf dem Nährmedium blieb lange rätselhaft. Erst durch Zusatz von *Streptomyces rapamycinicus*, einem Bodenbakterium, das sich direkt an die Hyphen anlagert, exprimiert der Pilz Gene bzw. produziert Substanzen, die er zuvor als Monokultur im Labor nie gebildet hatte. Das Genom des Schimmelpilzes wird also erst durch den symbiotischen Zusammenhang mit anderen Mikroorganismen verständlich und verweist uns damit auf einen erweiterten Organismus-Begriff⁴.

Die genetisch-funktionelle Vernetzung über Mikroben und Exosomen als vermittelnde Organe symbiotischer Aktivität gibt dem Begriff des Hoforganismus (Steiner 1924) eine ganz neue biologische Grundlage; das Prinzip *Agency* umfasst nicht nur den Einzelorganismus, sondern auch Böden, Mikroorganismen, Pflanze, Tier und Mensch in einem gemeinsamen Habitat. Home field advantage (Vorteil heimischer Felder) nennt sich das Phänomen, dass organische Abfälle dort am schnellsten abgebaut werden, wo sie herkommen. Von Wäldern ist das schon länger bekannt. Ein abgefallener Ast verrottet unter seinem Herkunftsbaum schneller als in einem „fremden“ Wald. Wenn der Stallmist von Kühen auf dieselben Felder ausgebracht wird, auf denen die Kühe auch gefressen haben, dann ist der Umsatz von Dung und Stickstoff deutlich höher, als wenn der Mist von fremden Kühen kommt (Rashid et al. 2013). Das mikrobielle Netzwerk bildet quasi die unsichtbare „Leiblichkeit“ des Hoforganismus. Toxische Eingriffe in diese feinen, weit verzweigten Netzwerke des Lebens durch die Vielzahl anthropogener, Mikrobiom schädigender Einflüsse, v.a. durch die intensive Landwirtschaft (Monokulturen, Pestizide, Antibiotika), müssen zwangsläufig schwerwiegende Folgen haben. Wir wollen dies am Beispiel der aktuellen Glyphosat-Problematik verdeutlichen, um auch die ökologische Relevanz unseres Themas zu unterstreichen⁵.

Die Nemesis von Glyphosat

In den letzten 20 Jahren trat ein rätselhaftes Rindersterben v.a. in norddeutschen Viehhaltungsbetrieben auf, über 1000 Höfe waren betroffen, eine Reportage des MDR vermutete eine Infektion durch Insektenstiche, zigtausende tote Rinder waren zu beklagen. Es begann mit Muskelschwäche, Lähmungen, nachlassender Milchleistung, Fehlgeburten und führte letztlich zum Tod, auch Rotwild war betroffen. Tiermediziner stellten im Stuhl der erkrankten Tiere eine auffällige Vermehrung von *Clostridium botulinum* fest, einem zwar überall in der Natur vorkommendem anaeroben Boden-Bakterium, das aber sein extrem starkes Gift (Botulinum Toxin) nur unter bestimmten Stress-Bedingungen (Umweltverschmutzung, Sauerstoffmangel, unnatürliche Schwankungen von Temperatur- und pH-Wert durch den Klimawandel, vermehrte Verwesungsprozesse usw.) produziert. Das Gift kommt wie fast alles in der Natur in unterschiedlichen Varianten vor. Die genetische Codierung dieser verschiedenen Toxingruppen ist sehr heterogen, sie können im Bakteriengenom codiert sein, aber auch über Viren und Plasmide im horizontalen Gentransfer unter verschiedenen Bakterien ausgetauscht werden. Die Funktion choreografiert offenbar die

⁴ Axel Brakhage, Vortrag vom 25.1.22 im Rahmen eines Mikrobiom Colloquiums bei der Fa. Zeiss, Oberkochen

⁵ Wir beziehen uns dabei auf die als Wissenschaftsbuch des Jahres 2020 in der Kategorie Naturwissenschaft/Technik ausgezeichnete Schrift von Grassberger, M.: Das leise Sterben – Warum wir eine landwirtschaftliche Revolution brauchen, um eine gesunde Zukunft zu haben. Wien 2022, S. 189-191.

Substrate.

„Die Mechanismen, die einen Botulismus-Ausbruch in der Umwelt auslösen, bleiben jedoch kaum verstanden ... Die Sporen von *Clostridium botulinum*, die in die Umwelt freigesetzt werden, sind robust und können jahrzehntelang in Böden und Sedimenten überdauern (Long und Tauscher 2006). Das Bakterium wurde im Darmtrakt von gesunden Fischen, Vögeln und Säugetieren gefunden. *C. botulinum* Serotyp E vermehrt sich nicht im Fischdarm (Bott et al. 1968), und Fische, die mit 500.000 Sporen pro Tag (in Pellets) gefüttert werden, erkranken nicht an Botulismus (Eklund et al. 1984). Die anfängliche Vermehrung der bakteriellen Keimung und das vegetative Wachstum müssen also **irgendwo in der Umwelt stattfinden ... Unter natürlichen Bedingungen gibt es eine Reihe von Faktoren, die das Wachstum von *C. botulinum* verhindern können. Ein begrenzender Faktor ist die starke Konkurrenz oder sogar hemmende Wirkung anderer Bakterien (Smith, 1975; Girardin et al., 2002)⁶.**

Wir verstehen also nicht, wodurch die Clostridien zur plötzlichen Produktion und Freisetzung ihres Gifts aktiviert werden. Einen linearen Biomechanismus, der uns das Problem erklärt, gibt es nicht, vielmehr handelt es sich um ein systemisch induziertes Phänomen, bei dem die Cross-Kingdom Biokommunikation über Exosomen und miRNAs im mikrobiellen Netzwerk vermutlich eine entscheidende Rolle spielt. Wir sprechen von Kolonisationsresistenz, wenn durch eine hoch diverse und damit gesunde Mikrobepopulation das Pathogenwachstum verhindert wird. Die Gesundheit des Ganzen repräsentiert sich bis in die kleinsten Details. Exosomen in kranken Systemen spiegeln in ihrer äußerst komplex zusammengesetzten Fracht mit unzähligen genetischen Botschaften die Pathologie ihres ökologischen Umwelt-Kontexts wider. Wir wissen von den Böden, Gewässern und auch von Darm-Mikrobiomen, dass dort überall reichlich Pathogene vorkommen, die aber innerhalb eines gesunden Milieus keinerlei Krankheitsrelevanz haben. In der Regel sind es durch anthropogene Einflüsse erzeugte, ungesunde Systemprozesse, die mit überwiegenden Abbauprozessen und einem Zuwachs der anaeroben Pathogene einhergehen, die wiederum aus kommensalen Bakterien plötzlich Toxin-Produzenten machen (Hardtmuth 2024, S. 179-197). Nicht nur Botulismus, auch Cholera, Diphtherie, Ruhr, Scharlach u.v.m. sind Erkrankungen, die durch Bakterien-Exotoxine entstehen, deren genetische Expression erst unter gewissen systemischen Stressbedingungen (meist über Phagen, möglicherweise über Exosomen) induziert werden und damit den eigentlichen Krankheitsprozess anstoßen.

Monika Krüger am Institut für Bakteriologie und Mykologie der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig konnte nun im Falle des unerklärlichen Rindersterbens zeigen, dass sich *Clostridium botulinum* unter dem Einfluss von Glyphosat stark vermehrt, weil das Herbizid antagonistische, mehr gesundheitsfördernde aerobe Bakterien wie Lactobacillen, Bifidobakterien und Enterokokken abtötet. Dadurch vermehren sich in den leergewordenen Nischen die Clostridien inadäquat und werden in ihrer Toxinproduktion aktiviert. Wir kennen das auch aus der Humanmedizin, dass durch manche Antibiotika Clostridien selektiert werden und es dadurch zu schweren Darminfektionen wie der Pseudomembranösen Colitis kommen kann. Kraftfutter für Rinder enthält in der Regel Soja aus südamerikanischen Anbaugeländen, wo bekanntlich Unmengen Glyphosat eingesetzt werden. Zudem wird auf konventionell bewirtschafteten Höfen in Deutschland in der Regel vor jeder Einsaat Glyphosat gespritzt. Die Ursache des rätselhaften Rindersterbens lag also nicht bei einzelnen „Erregern“, wie wir sie heute gerne als schnell akzeptiertes Erklärungsmuster heranziehen, sondern bestand in einer durch Glyphosat induzierten Dysbalance der Mikrogen-Zusammensetzung, wodurch erst der eigentlich toxische Prozess induziert wurde – auf bisher noch nicht geklärte Weise.

⁶ Alle Literaturangaben in diesem Abschnitt finden sich in Espelund M, Klaveness D (2014).

Botulinum Toxin ist eines der stärksten Gifte, die wir kennen; es wirkt lähmend insbesondere auf die glatte Muskulatur, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt, das wiederum auch ein wichtiger Botenstoff des Gehirns ist; daher kommt es auch zu zentralnervösen Störungen. Auch bei den Landwirten, die die betroffenen Höfe bewirtschafteten, traten entsprechende Symptome im Sinne eines chronischen Botulismus auf: Störungen im Bereich der Blase, der Pupillen, beim Schlucken, Schwitzen u.v.m. Im Blut der Bauern ließen sich Antikörpern gegen Botulinustoxin nachweisen.

Ein Zusammenhang der Symptomatik mit Glyphosat wurde von den zuständigen Gesundheitsbehörden nicht gesehen, zumal das Bundesamt für Risikobewertung in einer Stellungnahme⁷ zu dem Schluss kam, dass es bei Glyphosat keinen Anhalt für antibiotische Wirkungen gäbe – und dies, obwohl die Herstellerfirma Monsanto brisanterweise für ihr Produkt ein Patent als *antimikrobiell wirksame Substanz* angemeldet hat – was de facto Antibiotika sind⁸. Dasselbe Bundesamt (BfR) sah auch keinen Zusammenhang zwischen Glyphosat und Krebserkrankungen⁹, obwohl wir heute aus zahlreichen Studien wissen, dass das Risiko für verschiedene Krebsarten mit mikrobiellen Dysbiosen vergesellschaftet ist (*Helminck et al. 2019, Kandalai et al. 2023*). Das Mikrobiom von Darmkrebs-Patienten lässt sich heute schon als Biomarker für das Rezidivrisiko im Rahmen der postoperativen Nachsorge nutzen; die Rezidivgefahr steigt unter dem Einfluss eines speziellen mikrobiellen Milieus (*Jin et al. 2019*). Auf welchen Wegen das gestörte Mikrobiom zur Krebsentstehung beiträgt, lässt sich aufgrund seiner Komplexität und hoch individuellen Zusammensetzung nicht biomechanistisch, sondern nur systemwissenschaftlich beschreiben. Ein Faktum, das aber offensichtlich noch nicht bis zu den Behörden durchgedrungen ist.

Wir berühren hier ein schwerwiegendes Problem im allgemeinen Verständnis der Krankheitsursachen. Die feinstofflichen, artübergreifenden Interdependenzen auf der gerade noch nachweisbaren Mikroebene der Exosomen sind derart komplex ineinander verschachtelt und von unzähligen Faktoren beeinflusst, dass hier keine eindeutigen linearen Kausalzusammenhänge mehr darstellbar sind, die unser gewohntes, an biomechanistischer Logik geeichtes Erklärungsbedürfnis befriedigen können. Und hierin liegt der Grund, warum solche, durch zahlreiche Studien nachweislich hoch Mikrobiom-toxischen (Yuan et al. 2019) und damit zweifellos für Pflanze, Tier und Mensch gesundheitsschädlichen Pestizide immer noch zugelassen werden. „*However, the specific mechanisms related to this interaction are not well known*“ heisst es dazu in einer aktuellen Übersichtsarbeit (*Giambò et al. 2021*). Die Annahme, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Chemieprodukten und vielen modernen Krankheiten angeblich nicht existiert, nur weil er auf biomechanistische, für Behörden akzeptable Weise nicht dargestellt werden kann, hat schon zu zahlreichen fatalen Fehleinschätzungen geführt, wie uns die Geschichte der Medizin-Skandale lehrt. Seit dem massenhaften Einsatz von Pestiziden ab den 60’er Jahren des vergangenen Jahrhunderts haben wir einen kontinuierlichen Anstieg bei Krebs, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und neurodegenerativen Erkrankungen, die *alle mit dem Mikrobiom assoziiert sind* und für die wir weder eine Erklärung noch einen kurativen Therapieansatz haben. Gewiss sind alle diese Krankheiten multifaktoriell bedingt, aber nach allem, was wir heute wissen, spielt die kontinuierliche Abnahme des mikrobiellen Bodenlebens und dessen Dysbiose durch die Eingriffe der intensiven Landwirtschaft eine entscheidende Rolle. 95% unserer Nahrungsmittel beziehen wir aus den Böden, deren Qualität in erster Linie von der mikrobiellen Besiedlung und ihren exosomalen Botschaften geprägt ist.

Das Mikrobiom des Menschen ist entscheidend für seine Immunfunktionen, dysbiotische Mikrobiome führen zu fehlregulierten Immunsystemen, die wiederum das gemeinsame

⁷ BfR Stellungnahme 033/2012 vom 14.8.2012

⁸ <https://patent.google.com/patent/US7771736B2/en>.

⁹ <https://www.deutschlandfunk.de/glyphosat-eu-zulassung-100.html>

Kennzeichen der modernen Krankheiten sind: Beim Krebs reagiert es zu schwach, bei der Allergie zu stark und bei den mittlerweile 80 verschiedenen Autoimmunerkrankungen greift es den eigenen Organismus an. In den USA haben bereits über 40 Millionen Menschen (15,9% der Bevölkerung) Antikörper gegen die eigenen Gene (*Dinse et al. 2020*). Darin liegt die biologische Grundlage von Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Multiple Sklerose, Typ 1-Diabetes und entzündliche Darmerkrankungen.

Die Interdependenzen zwischen Mikrobiom und Immunsystem sind derart komplex und individuell unterschiedlich, dass hier allgemeingültige Erklärungsansätze keinen Sinn machen, zumal auch psychosoziale Faktoren einen bislang weit unterschätzten Einfluss auf das immunologische und mikrobielle Zusammenspiel haben (*Hardtmuth 2023*). Wir wissen einfach nicht, welche immunologischen Folgen bei den einzelnen Menschen durch die Elimination von immer mehr Mikroben-Spezies entstehen, einen linearen

Kausalzusammenhang gibt es hier nicht. Fehlgeprägte irritierte Immunsystem haben tausend Gesichter, was bei Person A zu einer Allergie führt, kann bei Person B an der Entstehung eines Morbus Crohn oder eines Karzinoms beteiligt sein.

Wenn die Agrarindustrie und ihre Forschungslabore behaupten, ein Zusammenhang von Pestiziden und Krebs sei nicht nachweisbar, dann heißt das nicht, dass dieser Zusammenhang nicht existiert, sondern dass er biomechanistisch nicht darstellbar ist und sich in herkömmlichen Kausalitätsmodellen nicht beschreiben lässt. Dazu wissen wir viel zu wenig und die grosse Dynamik der mikrobiologischen Prozesse entzieht sich unseren klassischen Nachweis- und Beweisführungsmethoden. Die komplexen Botschaften in jedem einzelnen der zwei Milliarden Exosomen in jedem Milliliter Blut zeigen uns deutlich die methodischen Grenzen analytischer Verfahren und die Notwendigkeit ganzheitlicher Betrachtungsweisen auf.

Als Glyphosat in den 70'ern zugelassen wurde hatte die Wissenschaft noch keine Ahnung von dem, was wir heute aus mittlerweile zigtausenden Mikrobiomstudien wissen – wie eng die Mikroben mit allen Lebewesen und deren Gesundheit verflochten sind. Die Zulassung erfolgte mit der Vorstellung, dass Glyphosat die Synthese bestimmter Aminosäuren in den Pflanzen (Shikimatweg) und damit ihr Wachstum hemmt. Dass die chemische Blockierung dieses Stoffwechselprozesses auch zahlreichen Mikroorganismen und fatalerweise hauptsächlich den gesundheitsfördernden den Garaus macht, hatte man nicht im Bewusstsein. Die Quelle aller StoffwechsellLeistungen liegt im Grunde bei den Mikroorganismen und da ist es zwangsläufig, dass auch die Synthese-Fähigkeit für Aminosäuren, auf die das Glyphosat abzielt, bei den Mikroben blockiert wird und sie dadurch absterben.

Aus jüngsten Studien wissen wir, dass bereits bei Glyphosat-Konzentrationen in Gewässern von 0,1 mg pro Liter – dieser Wert wird in vielen Ländern mehrfach überschritten – bei Kaulquappen zu morphologischen Defekten an Kopf und Augen, zu strukturellen Veränderungen von Hirnnerven und Herzen und zu Veränderungen in der Genexpression führt (*Flach et al. 2023*). Glyphosat scheint bevorzugt gesundheitsfördernde Bakterien abzutöten, so beispielsweise jene, die für Insekten zum Aufbau ihres Chitinpanzers unerlässlich sind (*Bosch 2022*). Bei Honigbienen hat Glyphosat einen fatalen Einfluss auf das Darmmikrobiom: indem es bestimmte, für die Eubiose essentielle Bakterien abtötet, kommt es zur Überwucherung des Darms mit *Serratia marcescens*, einem ansonsten normalen Darmbakterium, wodurch eine massive Schwächung des Immunsystems mit entsprechender Anfälligkeit für verschiedene Parasiten resultiert (*Motta et al. 2022*). Bakterien sind die Grundlage der Nahrungskette, von denen die unzähligen Arten von Fadenwürmern im Boden leben, von denen sich wiederum zahlreiche Arthropoden ernähren, Vögel leben von Insekten usw. Welche langfristigen Auswirkungen der Einsatz solcher für die Mikrobiome toxischer Substanzen auch für die Bestäubung und damit für die Gesamtökologie mit sich bringt, erübrigt sich zu erwähnen.

Seit wir all das wissen, wäre das sofortige Verbot dieser Substanzen eine absolute Selbstverständlichkeit. Ihr weiterer Einsatz ist mehr als verantwortungslos. Die Mikroben bilden die evolutionäre Grundlage aller Lebensprozesse, daher sind wir auch als Menschen mit zig Billionen von Viren und Bakterien durchsetzt, weil damit alles angefangen hat. Alle Lebensformen waren ursprünglich mikrobiell. Die Evolution hat den weitaus größten Zeitraum, etwa 3 Milliarden Jahre ausschließlich mit der Entwicklung des mikrobiellen Lebens und seiner universellen Stoffwechselfähigkeiten als Voraussetzung aller späteren Lebensformen zugebracht. Wenn wir in diese elementare Ebene toxisch eingreifen, bleiben katastrophale Systemeffekt auf Dauer nicht aus und das „Leise Sterben“ (Grassberger 2019) wird sich nicht nur in der Natur, sondern zunehmend auch bei Homo sapiens fortsetzen. Wenn die Entwicklung bei den Krebserkrankungen so weitergeht, wird diese immer noch „unverstandene“ Krankheit in wenigen Jahren die Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Todesursache Nummer eins abgelöst haben. Die erste bevölkerungsweite Gesundheitsstudie in den USA 1910 ergab innerhalb der indianischen Bevölkerung eine Krebs-Prävalenz (29 Fälle bei 115.000 Personen in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren)¹⁰. Mit den heutigen Zahlen in den USA verglichen entspricht das einem Anstieg um das 350-fache. Das schon wahnhaft zu nennende Festhalten der globalen Agrarindustrie an ihren Profit-Maximen entgegen jeder ökologischen und wissenschaftlichen Vernunft wird auch absehbar ihr eigenes Sterben herbeiführen, die Frage ist nur, wie viele Kollateralschäden wir bis dahin noch in Kauf nehmen wollen.

Literatur:

Askenase, P. W. (2021): Exosomes provide unappreciated carrier effects that assist transfers of their miRNAs to targeted cells; I. They are ‘The Elephant in the Room.’ RNA Biology, 18(11), 2038–2053. <https://doi.org/10.1080/15476286.2021.1885189>.

White, B.R. et al. (2018): Milk exosomes are bioavailable and distinct microRNA cargos have unique tissue distribution patterns, Sci. Rep. 8 (1), 11321, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29780-1>.

Bakhsh, T., Alhazmi, S., Farsi, A. et al. (2024): Molecular detection of exosomal miRNAs of blood serum for prognosis of colorectal cancer. Sci Rep 14, 8902. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58536-3>.

Baudrimont, A., Voegeli, S., Viori, E. C. et al. (2017): Multiplexed gene control reveals rapid mRNA turnover. Science Advances; 3 (7) . e1700006.

BfR Stellungnahme 033/2012 vom 14.8.2012

Bosch, T.C.G. (2022): Die Unentbehrlichen – Mikroben, des Körpers verborgene Helfer. Berlin. S. 125-126.

Chin, A., Fong, M., Somlo, G. et al. (2016): Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159. Cell Res 26, 217–22. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.13>

Chronopoulos, A., Kalluri, R. (2020): Emerging role of bacterial extracellular vesicles in cancer. Oncogene 39, 6951–6960. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01509-3>

Dinse, G.E., Parks, C.G., Weinberg, C.R. et al. (2020): Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. Arthritis & Rheumatology; 72. S. 1026–1035.

¹⁰ Journal of Cancer Research, Clin Oncol 9: 1910, S. 422 bzw. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02218736>

- Espelund M, Klaveness D.* (2014): Botulism outbreaks in natural environments – an update. *Front. Microbiol., Sec. Microbial Physiology and Metabolism.* Volume 5 - 2014 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00287>
- Flach, H., Dietmann, P., Liess, M. et al.* (2023): Glyphosate without Co-formulants affects embryonic development of the south african clawed frog *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Volume 260, 15 July 2023, 115080
- Giambò, F. †, Teodoro, M. †, Costa, C. et al.* (2021): Toxicology and Microbiota: How Do Pesticides Influence Gut Microbiota? A Review *International Journal of Environmental Research and Public Health*; 18(11): 5510
- Goethe, J. W.* (1827): *Gedichte. Ausgabe letzter Hand. Gott, Gemüt und Welt.*
- Grassberger, M.* (2021): *Das unsichtbare Netz des Lebens.* Wien, S.364 ff.
- Hardtmuth, T.:* *Immunität und Individualität,* Dornach 2023
- Hardtmuth, T.:* *Mikrobiom und Mensch – die Bedeutung der Mikroorganismen und Viren in Medizin, Evolution und Ökologie.* Berlin 2024, S. 131-134
- Hardtmuth, T.:* *Mikrobiom und Mensch – die Bedeutung der Mikroorganismen und Viren in Medizin, Evolution und Ökologie.* Berlin 2024, S. 179-197
- Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, et al.:* The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):377-388.
- Jin Y., Liu Y., Zhao L. et al.:* Gut microbiota in patients after surgical treatment for colorectal cancer. *Environ. Microbiol.* (2019; 21 (2), 772–783. doi: 10.1111/1462-2920.14498
- Kalarikkal SP, Sundaram GM.* Edible plant-derived exosomal microRNAs: Exploiting a cross-kingdom regulatory mechanism for targeting SARS-CoV-2. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021 Mar 1;414:115425. doi: 10.1016/j.taap.2021.115425. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33516820; PMCID: PMC7844364.
- Kalluri R, LeBleu VS.* The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020 Feb 7;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977. PMID: 32029601; PMCID: PMC7717626.
- Kandalai S, Li H, Zhang N, Peng H, Zheng Q.* (2023): The human microbiome and cancer: a diagnostic and therapeutic perspective. *Cancer Biol Ther.*;24(1):2240084. doi: 10.1080/15384047.2023.2240084. PMID: 37498047; PMCID: PMC10376920.
- Koehler, F.* (2024): *Verwoben und Verflochten – Was Mikroben, Tiere und Pflanzen eint und wie sie uns ernähren.* Basel.
- Lang C, Karunairetnam S, Lo KR et al.* (2019): Common Variants of the Plant microRNA-168a Exhibit Differing Silencing Efficacy for Human Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1 (LDLRAP1). *Microna*;8(2):166-170. doi: 10.2174/2211536608666181203103233. PMID: 30501607.
- Lauer, C.:* *Fliegende Tupfer.* Die Welt v. 2.4.2023. S. 56
- Motta, E.V.S, Powell, E., Moran, N.A.* (2022): Glyphosat induces immun dysregulation in honey bees. *Animal Microbiom*; 4(1):16)
- Moustafa, A., Xie, C., Kirkness, E. et al.* (2017): The blood DNA virome in 8,000 humans. *Public Library of Science Pathogens*; 13(3): e1006292
- Mutai, E., Zhou, F., Zempleni, J.* (2017): Depletion of Dietary Bovine Milk Exosomes Impairs Sensorimotor Gating and Spatial Learning in C57BL/6 Mice. *The FASEB Journal* Volume 31, Issue 1, Pages 150.4-150.4
- Newman, S.A.* (2023): Inherency and agency in the origin and evolution of biological functions, *Biological Journal of the Linnean Society*, Volume 139, Issue 4, Pages 487–502, <https://doi.org/10.1093/biolinnean/blac109>.

Nolte- 't Hoen, E., Cremer, T., Gallo, R.C. et al. (2016): Extracellular vesicles and viruses: Are they close relatives? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*; 113. S. 9155-9161

Peng, Y., Yang, Y., Li, Y. et al. (2023): Exosome and virus infection. *Frontiers of Immunology*, Volume 14. | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1154217>

Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, Carpenter C, Fraraccio S, Wandro S, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature*. 2020;579:567–74.

Rahimian N, Nahand JS, Hamblin MR, Mirzaei H. Exosomal MicroRNA Profiling. *Methods Mol Biol*. 2023;2595:13-47. doi: 10.1007/978-1-0716-2823-2_2. PMID: 36441452.

Rashid, M.I., de Goede, R.G.M., Brussaard, L. et al. (2013): Home field advantage of cattle manure decomposition affects the apparent nitrogen recovery in production grasslands. *Soil Biology & Biochemistry*; 57. S. 320-326.

Saad, M.H., Badierah, R., Redwan, E.M. et al. (2021): A Comprehensive Insight into the Role of Exosomes in Viral Infection: Dual Faces Bearing Different Functions. *Pharmaceutics*; 13(9): 1405).

Sadri, M., Xie, F., Wood, J., Zempleni, JK. (2016): Dietary Depletion of Cow's Milk microRNAs Impairs Fecundity in Mice. *The FASEB Journal Nutrition* Volume 30, Issue S1, S. 673.5-673.5.

Steiner, R (1924): *Geisteswissenschaftliche Grundlagen zum Gedeihen der Landwirtschaft*, GA 327 Dornach 1999.

Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, et al. (2014): Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 24(6):766–9. doi: 10.1038/cr.2014.44

Wassermann, B., Cernava, T., Müller, H. et al. (2019): Seeds of native alpine plants host unique microbial communities embedded in cross-kingdom networks. *Microbiome* 7, 108. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0723-5>.

Yuan, X., Pan, Z., Jin, C. et al. (2019): Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere*, Volume 227, Pages 425-434.

Zhou, Z., Li, X., Liu, J. et al. (2015): Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res* 25, 39–49. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.130>.