

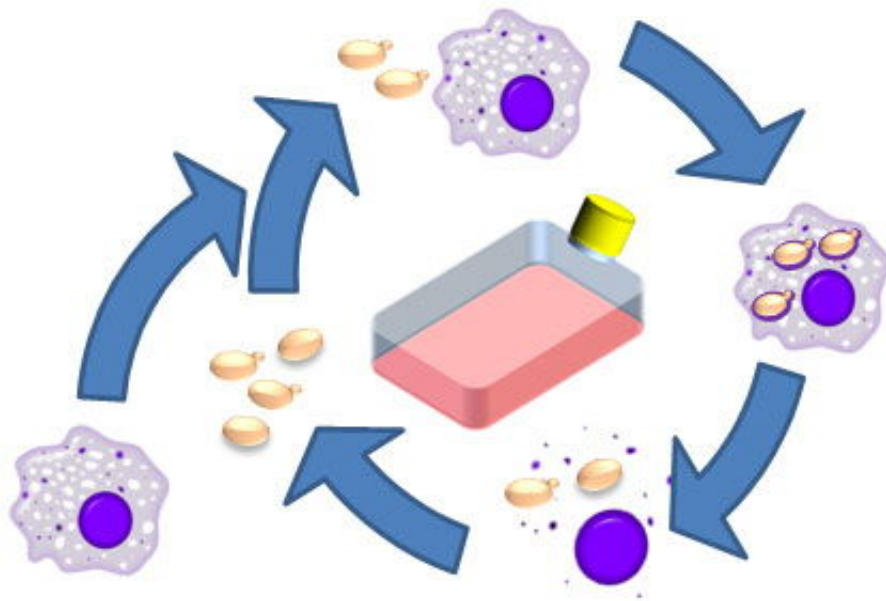
Evolution & Anpassung bei Pathogenen

Nichts in der Biologie ergibt einen Sinn außer im Licht der Evolution (T. Dobzhansky). Die Interaktion von Wirt und Pathogen ist keine Ausnahme von dieser Regel: auf der einen Seite müssen sich Krankheitserreger an den vielfältigen Stress und die wechselnden Umweltbedingungen in ihren Wirten anpassen. Auf der anderen Seite sind die Wirte das Produkt einer langen Evolutionsgeschichte hin zu weiterreichender Resistenz gegen Mikroorganismen. Dieser evolutionäre Wettkampf hat zu einigen der erstaunlichsten biologischen Anpassungsstrategien geführt, von hochoptimierten Nährstoffaufnahmesystemen bis zum adaptiven Immunsystem der Wirbeltiere.

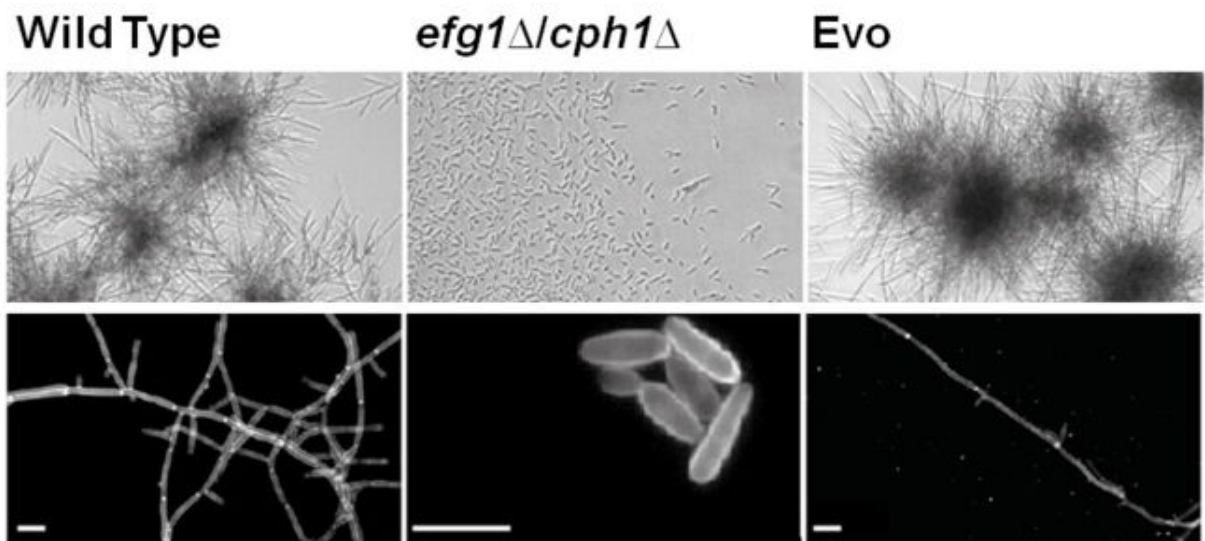
Uns interessieren die evolutionären Prozesse und Mechanismen von *Candida albicans* und *C. glabrata* während der Infektion. Wie die meisten Mikroorganismen können sich diese beiden wichtigsten opportunistischen krankheitserregenden Pilze durch ihre genetische Flexibilität und ihre kurzen Generationszeiten gut an wechselnde Umweltbedingungen anpassen. Dieses Phänomen ist ein bekanntes Problem, wenn es zur Entstehung von Resistenzen gegen Antimykotika führt.

Für unsere Experimente untersuchen wir stattdessen die evolutionären Anpassungen der Pilze an Makrophagen, den „großen Fressern“ des Immunsystems. Dazu verwenden wir zwei Modelle: einen *C. glabrata*-Wildtypstamm und einen speziellen Stamm von *C. albicans*, der wegen eines Hyphenbildungsdefekts nicht mehr aus Makrophagen ausbrechen und entkommen kann (wie es der normale Wildtyp macht). In beiden Fällen haben wir nach einer Reihe von Passagen in Co-Kultur von Pilz und Immunzellen einen überraschenden Wechsel des Phänotyps beobachten können: während die Ausgangsstämme als Hefen wuchsen, wechselte die Morphologie während des Experiments zu länglichen, hyphenartigen Strukturen. Interessanterweise gelten Hyphen, die wir hier als Anpassung beobachten konnten, bei *C. albicans* als zentraler Pathogenitätsfaktor.

Mit *in vitro*- und *in vivo*-Experimenten konnten wir die evolvierten Stämme näher untersuchen. Über Transkriptionsanalysen und Genomsequenzierungen konnten die Evolutionseignisse auf einzelne Mutationen zurückverfolgt werden, und der mechanistische Zusammenhang zwischen diesen Einzelmutationen und der Veränderung der Wirt-Pathogen-Interaktion gefunden werden. Mit einem *in vivo*-Adaptationsexperiment von *C. albicans* an die Mausnieren komplementieren wir unsere *in vitro*-Ergebnisse.



Schema der Evolutionsversuche im Labor -- der Pilz wird für 24 h Immunzellen ausgesetzt, dann wieder isoliert und mit frischen Immunzellen konfrontiert. Dieser Zyklus wird täglich durchlaufen, bis sich die *Candida*-Hefen an die Immunzellen angepasst haben.



Ergebnis eines Laborevolutionsexperiments -- die Mutante *efg1Δ/cph1Δ* kann keine Hyphen mehr bilden und ist deswegen nicht in der Lage, aus Makrophagen zu entkommen. Nach einigen Monaten Koinkubation bildet die Mutante wieder Hyphen und zerstört die Wirtszellen. Oben: Mikrokoloniemorphologie; unten: Einzelzellmorphologie.