



## Medien-Information

22. April 2016

### Erstes Pilzgift bei *Candida albicans* entdeckt

*Deutsch-britisches Wissenschaftlerteam entdeckt Gewebe schädigendes Toxin*

**Jena. Wissenschaftlern aus Jena, Borstel, Aberdeen und London gelingt es, im Pilz *Candida albicans* ein Gift nachzuweisen, das entscheidend an dessen Aktivität als gefährlicher Krankheitserreger beteiligt ist. Ihre Entdeckung wurde nun in *Nature* veröffentlicht.**

Die Evolution hat eine Menge Tricks hervorgebracht, mit denen Krankheitserreger sich in ihrem Wirt ansiedeln und diesen schädigen können: Viren kapern ganze Zellen und wandeln sie in Fabriken um, in denen sie sich selbst vermehren bis die Zelle erschöpft zugrunde geht. Infektiöse Bakterien bilden eine unüberschaubare Vielzahl kleiner oder größerer Moleküle, die beispielsweise den Stoffwechsel der Zelle durcheinander bringen oder diese einfach verdauen. Und krankheitserregende Pilze?

Wir kennen Giftpilze, deren Verzehr uns nicht nur großes Unbehagen, sondern auch ewigen Frieden verschaffen kann. Dass aber ein solches Gift einen mikroskopischen Pilz zu einem gefährlichen Krankheitserreger machen kann, der unsere Gewebe und Organe besiedelt und Infektionen hervorruft, konnte bisher nicht gezeigt werden. Jahrzehntlang waren Wissenschaftler auf der Suche nach Molekülen, die direkt für Gewebeschädigungen und den Verlauf einer Pilzinfektion entscheidend sind. Solche Toxine, die die Gefährlichkeit oder Aggressivität eines Erregers maßgeblich bestimmen und ihn von ungefährlichen Vertretern der gleichen Art unterscheiden, konnten bei infektiösen Pilzen einfach nicht gefunden werden. Bedauerlich, denn dieses Wissen wäre Gold wert, um Krankheitsmechanismen zu verstehen und entsprechende Maßnahmen dagegen einzuleiten.

Für eine entsprechende Überraschung sorgte daher die Entdeckung eines deutsch-britischen Forscherteams: Mikrobiologen aus Jena, Borstel, Aberdeen und London ist es nun erstmals gelungen, beim Hefepilz *Candida albicans* – einem normalerweise harmlosen Darmbewohner, der bei vielen Menschen im Laufe ihres Lebens Infektionen hervorruft – ein echtes Toxin zu finden. Candidalysin, so der Name des Giftes, bildet an der Membran der Wirtszelle Löcher und kann sie so zerstören. Am Beispiel von Schleimhautzellen des Mundes konnten die Wissenschaftler diesen Mechanismus nachweisen. Solche oralen Infektionen mit *Candida albicans* sind extrem häufig bei HIV-Patienten, aber auch bei sehr jungen und alten Menschen mit einem schwachen Immunsystem.

Die Arbeitsgruppe von Julian Naglik am King's College in London, die schon länger an Pilzbefall im Mundraum forscht, lieferte hierfür den Anstoß. In Jena kümmerte sich das Team um Bernhard Hube am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – (HKI) indes um die molekulare Ebene des Aufeinandertreffens zwischen Pilz und Wirt. Sie konnten beweisen, dass Candidalysin tatsächlich eine Schädigung in der Wirtszelle verursacht. Hinzu kam der Biophysiker Thomas Gutschmann am Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften Borstel, der mit seiner Gruppe die Einwirkung des Giftes auf die Zellmembran untersuchte. Weitere Forscher aus

Großbritannien und den USA lieferten Beiträge. Eine äußerst glückliche Kombination von Einzelexperten, die eine solche Entdeckung möglich machte.

Doch warum fanden die Forscher erst nach Jahrzehnten der intensiven Suche das entscheidende Molekül? Ähnliche toxische Verbindungen – Peptide – kennt man von anderen Krankheitserregern schon lange. Der Clou ist, dass *Candida* zunächst ein weitaus größeres Molekül – ein Polypeptid – bildet. Das dafür codierende Gen ist seit langem bekannt, dessen Funktion blieb bisher ein Rätsel. Erst jetzt, durch modernste Analytik und den Wissensgewinn der letzten Jahre konnten Naglik, Hube und Kollegen das kleine Molekül aufspüren. Sie erkannten, dass das Polypeptid durch ein bestimmtes Enzym in mehrere kleine Teile zerschnitten wird. Eines davon ist das nun entdeckte Candidalysin. Die Wissenschaftler taufte es auf diesen Namen, da es zur Auflösung der Zelle beiträgt, sie also „lysiert“. Aus einer ungefährlichen Vorstufe wird also erst dann das eigentliche Gift freigesetzt, wenn es vom Erreger benötigt wird.

Diese Vorgänge stehen in engem Zusammenhang mit einem weiteren für die Krankheitsentstehung wichtigen Mechanismus: *Candida albicans* weist zwei verschiedene Wachstumsformen auf. Der Pilz kann als eiförmige typische Hefezelle oder in fadenförmiger Hyphenform vorkommen. Betritt er in geringen Mengen als Hefezelle die Bühne, erkennt das Immunsystem, dass es (vorerst) nichts zu befürchten hat. Bildet er aus den runden Zellen heraus Fäden, die sich fest am Wirtsgewebe ansiedeln, gilt höchste Vorsicht für den Menschen und sein Immunsystem. Ausgehend von dieser Erkenntnis, die bereits in den 1990er Jahren gewonnen wurde, entwickelten Wissenschaftler verschiedene Mutanten des Pilzes. Erst als eine Mutante, der das Gen für das große Vorläufermolekül von Candidalysin fehlte, in Modellen mit Mundschleimhautzellen untersucht wurde, kamen die Wissenschaftler auf die richtige Spur.

Das Molekül ist nicht nur für den Pilz, sondern auch für das Immunsystem des Wirts entscheidend. Sobald sich der Pilz an die Wirtszelle heftet und diese damit beschädigt, erkennt der Wirt das Toxin Candidalysin und damit den Pilz. So setzt dessen Immunsystem zum Gegenangriff an. „Das ist ein wunderbares Beispiel für Koevolution“, sagt Bernhard Hube, Professor an der Friedrich-Schiller-Universität und Abteilungsleiter am HKI. „Der Krankheitserreger hat ein Toxin erfunden, um einen Organismus zu besiedeln. Der Wirt steht dem in nichts nach und leitet Gegenmaßnahmen ein.“ Offen bleibt nun jedoch noch, welche biologische Funktion das Gift im normalen Leben hat, dann nämlich, wenn der Pilz keine Infektion auslöst, sondern als friedlicher Mitbewohner Schleimhäute besiedelt.

„Der jetzt erreichte Durchbruch in der Infektionsforschung an Pilzen zeigt sehr deutlich“, so Hube, „dass neben einer gehörigen Portion Beharrlichkeit vor allem eine genaue Beobachtungsgabe für den Erfolg in der Wissenschaft wichtig ist. Das kleinste Ergebnis und jede Beobachtung muss ständig neu durchdacht und interpretiert werden, bis sich uns die molekulare Wirklichkeit tatsächlich offenbart. Entscheidend dafür ist jedoch die phantastische internationale Zusammenarbeit im Forscherteam. Für die beteiligten Wissenschaftler aus der Leibniz-Gemeinschaft ist das ihr ganz spezieller Beitrag zum Leibniz-Jubiläumjahr.“

Auch in Zukunft wird der Pilz *Candida albicans* und sein Gift Candidalysin von Interesse für die Wissenschaftler aus Jena, Borstel und London sein. Wie sieht die Auseinandersetzung zwischen Gift und Immunsystem auf molekularer Ebene aus? Wirkt das Gift auch auf Bakterien? Gibt es einen Austausch zwischen Candidalysin und Bakterien in gemeinsamen Lebensräumen wie dem menschlichen Darm? Welche Aufgabe übernehmen andere genetische Bestandteile des Pilzes bei der Infektion?

## Originalpublikation

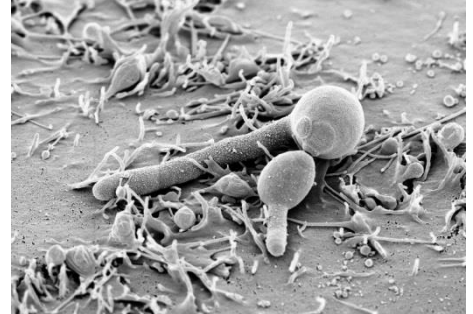
Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, Höfs S, Gratacap RL, Robbins J, Runglall M, Murciano C, Blagojevic M, Thavaraj S, Förster TM, Hebecker B, Kasper L, Vizcay G, Iancu SI, Kichik N, Häder A, Kurzai O, Luo T, Krüger T, Kniemeyer O, Cota E, Bader O, Wheeler RT, Gutschmann T, Hube B, Naglik JR (2016) Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature* 532, 64–68, doi:10.1038/nature17625. [www.nature.com/nature/journal/v532/n7597/full/nature17625.html](http://www.nature.com/nature/journal/v532/n7597/full/nature17625.html)

## Bildunterschrift(en)

### 16-07\_Candidalysin1.jpg

*Candida albicans* hat sich als Hefezelle auf Mundschleimhaut angeheftet und eine Hyphe gebildet. Sie produziert dabei das Toxin Candidalysin, das jetzt von einem deutsch-britischen Forscherteam gefunden wurde.

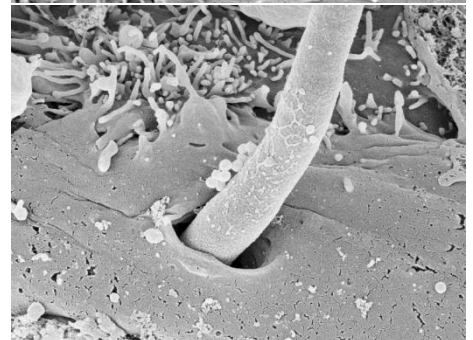
Quelle: Holland, Özel, Zakikhany, Hube



### 16-07\_Candidalysin2.jpg

Eine von *Candida albicans* gebildete fadenförmige Hyphe dringt in eine Mundschleimhautzelle ein. Sie bildet dabei das Toxin Candidalysin, wie ein internationales Forscherteam jetzt zeigen konnte.

Quelle: Holland, Özel, Zakikhany und Hube



## Informationen zum [HKI](#)

Das Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut – wurde 1992 gegründet und gehört seit 2003 zur Leibniz-Gemeinschaft. Die Wissenschaftler des HKI befassen sich mit der Infektionsbiologie human-pathogener Pilze. Sie untersuchen die molekularen Mechanismen der Krankheitsauslösung und die Wechselwirkung mit dem menschlichen Immunsystem. Neue Naturstoffe aus Mikroorganismen werden auf ihre biologische Aktivität untersucht und für mögliche Anwendungen als Wirkstoffe zielgerichtet modifiziert.

Das HKI verfügt über fünf wissenschaftliche Abteilungen, deren Leiter gleichzeitig berufene Professoren der Friedrich-Schiller-Universität Jena ([FSU](#)) sind. Hinzu kommen mehrere Nachwuchsgruppen und Querschnittseinrichtungen mit einer integrativen Funktion für das Institut, darunter das anwendungsorientierte Biotechnikum als Schnittstelle zur Industrie. Gemeinsam mit der FSU betreibt das HKI die [Jena Microbial Resource Collection](#), eine umfassende Sammlung von Mikroorganismen und Naturstoffen. Zurzeit arbeiten etwa 400 Personen am HKI, davon 130 als Doktoranden.

Das HKI ist Initiator und Kernpartner großer Verbundvorhaben wie der Exzellenz-Graduiertenschule [Jena School for Microbial Communication](#), der Sonderforschungsbereiche [FungiNet](#) (Transregio) und [ChemBioSys](#), des Zentrums für Innovationskompetenz [Septomics](#) sowie von [InfectControl 2020](#), einem Konsortium im BMBF-Programm Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation. Seit 2014 ist das HKI [Nationales Referenzzentrum für invasive Pilzinfektionen](#).

## Informationen zur [Leibniz-Gemeinschaft](#)

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 88 selbständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – u.a. in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi,

mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 18.100 Personen, darunter 9.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,6 Milliarden Euro.

#### **Ansprechpartner**

Dr. Michael Ramm  
Wissenschaftliche Organisation  
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e. V.  
– Hans-Knöll-Institut –  
Adolf-Reichwein-Straße 23  
07745 Jena

+49 3641 5321011

+49 176 54909562

[presse@leibniz-hki.de](mailto:presse@leibniz-hki.de)

[www.leibniz-hki.de](http://www.leibniz-hki.de)