

Fortschritt im Kampf gegen schädliche Pilze

(Wien, 20-08-2014) Eine Forschungsgruppe der Max F. Perutz Laboratories hat eine der drei weltweit größten Gen-Bibliotheken des für Menschen schädlichen Sprosspilzes *Candida glabrata* (eine Art Hefepilz) erstellt. Die molekulare Analyse der *Candida-glabrata*-Pilzmutanten führte dabei zur Entdeckung von 28 neuen Genen, die für die Toleranz gegenüber gängigen Medikamenten mitverantwortlich sind.

Infektionskrankheiten durch Pilze, Viren, Bakterien und Parasiten stellen weltweit die Haupttodesursache dar. Ein paar Dutzend schädliche Pilzarten fordern jährlich mehr als 1,5 Millionen Menschenleben. Vor allem Menschen mit einem stark geschwächten Immunsystem sind für Infektionen mit Sprosspilzen der *Candida*-Spezies besonders anfällig, wobei invasive Infektionen in etwa 40 Prozent der Fälle tödlich verlaufen. Medikamente sind teuer, und Pilze entwickeln zunehmend Resistenzen.

Die Arbeitsgruppe von Karl Kuchler in den Max F. Perutz Laboratories (MFPL) – einem gemeinsamen Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Campus Vienna Biocenter – hat eine internationale Studienkooperation koordiniert, mit dem Ziel, neue Toleranz- und Virulenzgene in *Candida glabrata* zu erforschen. Dabei gelang es durch genetische Methoden eine der drei weltweit größten Bibliotheken von so genannten „Knock-out-Pilzen“ zu generieren. Dabei wurden mehr als 600 Pilzmutanten geschaffen, bei denen jeweils ein Gen gezielt entfernt wurde.

Wie nun im Spitzenjournal PLoS Pathogens veröffentlicht wurde, ergab die molekulare Analyse der *Candida-glabrata*-Pilzmutanten 28 neue Gene, die antifungale Toleranzen vor allem gegenüber dem gängigen Medikament Caspofungin vermitteln. In der Studie, an der unter der Koordination in Wien auch Gruppen der Johns Hopkins Universität, des Institutes Pasteur in Paris, des Fraunhofer Institutes in Stuttgart, des Imperial College in London sowie des Genomics Institutes in Barcelona beteiligt waren, wurden aber auch neue intrazelluläre Stresssensoren und Signalüberträger in *Candida glabrata* identifiziert. Deren genetische Entfernung führt zu einer ausgeprägten Sensitivität gegenüber allen derzeit klinisch eingesetzten antifungalen Medikamenten inklusive Caspofungin.

„Da die genetische Entfernung dieser Virulenzfaktoren in *Candida glabrata* Patientenisolaten deren Virulenz stark blockiert, sowie die Medikamentenempfindlichkeit der Pilzpathogene dramatisch erhöht, sind diese Signalüberträger bestens geeignete Angriffspunkte für die Entwicklung neuer und hocheffektiver antifungaler Therapien“, meint Karl Kuchler von den MFPL. „Diese Erkenntnisse stellen einen neuen Meilenstein in der Entdeckung und Charakterisierung von *Candida-glabrata*-Resistenzgenen dar und legen die Basis für die

Entwicklung neuer antifungaler Medikamente. Damit könnten in Zukunft die oft tödlich verlaufenden invasiven Infektionen mit pathogenen Pilzen gezielter und effizienter behandelt werden.“

Weltweit werden alljährlich mehr als acht Milliarden Euro für antifungale Medikamente ausgegeben, und die Gesamtkosten für die medizinische Behandlung von Erkrankungen durch pathogene Pilze übersteigen weltweit dreistellige Milliardenbeträge. Der zweithäufigste humanpathogene Pilz der Gattung *Candida*, *Candida glabrata*, ist ein großes klinisches Problem, da er eine ausgeprägte natürliche Toleranz, sowie durch antifungale Therapie ausgelöste Resistenzen gegenüber den wichtigsten Medikamenten zeigen kann. Dadurch müssen Infektionen mit *Candida glabrata* mit sehr teuren Medikamenten wie etwa Caspofungin behandelt werden. Caspofungin blockiert die Biogenese von Bestandteilen der kohlehydratreichen Zellwand die nur in Pilzen zu finden ist. Die Behandlung von *Candida glabrata* wird allerdings zusehends erschwert, da in erhöhtem Ausmaß antifungale Resistenzen auftreten, die Kosten für Caspofungin extrem hoch sind, und weil die Häufigkeit von Infektionen mit *Candida glabrata* stark zugenommen hat.

Service: PLoS Pathogens

Systematic Phenotyping of a Large-Scale *Candida glabrata* Deletion Collection Reveals Novel Antifungal Tolerance Genes – Tobias Schwarzmüller, Biao Ma, Ekkehard Hiller, Fabian Istel, Michael Tschermer, Sascha Brunke, Lauren Ames, Arnaud Firon, Brian Green, Vitor Cabral, Marina Marcet-Houben, Ilse D. Jacobsen, Jessica Quintin, Katja Seider, Ingrid Frohner, Walter Glaser, Helmut Jungwirth, Sophie Bachellier-Bassi, Murielle Chauvel, Ute Zeidler, Dominique Ferrandon, Toni Gabaldo, Bernhard Hube, Christophe d'Enfert, Steffen Rupp, Brendan Cormack, Ken Haynes, Karl Kuchler (PLoS Pathogens 10: e1004211. doi:10.1371/journal.ppat.1004211).

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160 11 501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Jakob Sonnleithner
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160 11 509
E-Mail: jakob.sonnleithner@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Max F. Perutz Laboratories (MFPL)

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Campus Vienna Biocenter. An den MFPL sind rund 500 WissenschaftlerInnen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.