

Großer Fortschritt bei der Entwicklung neuer Medikamente gegen gefährliche Pilzinfektionen

Nanomedizin mit siRNA zeigt erstmals Wirkung gegen den humanpathogenen Pilz *Aspergillus fumigatus*

Einem Würzburger Forschungsteam ist es erstmals gelungen, kleine interferierende RNAs (siRNAs) mit Amphotericin B (AmB) in anionische Liposomen zu verpacken, um den gefährlichen Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* gezielt anzugreifen. Die in der Fachzeitschrift *Nanoscale* veröffentlichte und auf dem Cover hervorgehobene Studie zeigt, dass dieser RNAi-Ansatz lebenswichtige Pilzgene ausschaltet und so das Wachstum des Erregers hemmt – ein bahnbrechender Schritt in der Entwicklung neuer antimykotischer Therapien.

Würzburg. Pilzinfektionen sind weltweit auf dem Vormarsch. Laut einer [Studie](#) der Manchester Fungal Infection Group infizierten sich im Jahr 2022 rund 6,5 Millionen Menschen mit einem krankheitserregenden Pilz, rund 3,8 Millionen starben an den Folgen – fast doppelt so viele wie noch 2012. Selbst mit Medikamenten, so genannten Antimykotika, liegt die Sterblichkeit bei einer invasiven Infektion mit dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* bei bis zu 85 Prozent. Da resistente Pilzstämme zunehmen, wird die Behandlung immer schwieriger und neue Therapien werden dringend benötigt. Ein Team der Universitätsmedizin Würzburg fand jetzt eine vielversprechende Strategie gegen Pilzinfektionen.

RNAi in Kombination mit optimierter Verabreichungstechnologie

Um den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* gezielt anzugreifen kombinierten die Forschenden einen so genannten RNAi-Ansatz mit einer optimierten Verabreichungstechnologie aus der Nanomedizin. Ribonukleinsäure (RNA) spielt eine zentrale Rolle bei der Umsetzung der genetischen Information. Die RNA-Interferenz (RNAi) ist eine Art Genschalter, bei dem RNA-Moleküle wie small interfering RNA (siRNA) oder microRNA (miRNA) gezielt bestimmte Gene ausschalten.

„Unsere Studie knüpft an die Entdeckung der RNA-Interferenz an, für die 2006 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde. Während siRNA-Therapien bereits gegen genetische Erkrankungen eingesetzt werden, ist unsere Arbeit die erste erfolgreiche Anwendung dieser Technologie gegen einen humanpathogenen Pilz in Infektionsmodellen. Die genetischen Unterschiede zwischen Pilz und Mensch bieten hier einzigartige therapeutische Möglichkeiten“, erklärt Erstautorin Dr. Yidong Yu vom Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin ([ZEMM](#)) und der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Würzburg ([UKW](#)).

Technologischer Durchbruch in der Pilzbekämpfung

Eine der größten Herausforderungen war es, die siRNA so zu verpacken, dass sie die dicke Zellwand des Pilzes durchdringt. „Der Trick bestand darin, anionische Liposomen mit geringen Mengen des Antipilzmittels Amphotericin B zu kombinieren“, berichtet Ko-Erstautorin Theresa Vogel über ihre Doktorarbeit. Anionische Liposomen sind winzige Fettbläschen mit einer negativen Ladung. Amphotericin ist ein bewährtes Medikament gegen Pilzinfektionen, das die Zellwände des Pilzes durchlässiger macht, so dass die siRNA besser in die Pilzzellen eindringen kann, um gezielt drei

wichtige Gene zu hemmen, die für das Wachstum des Pilzes notwendig sind. Das Konzept entwickelten die Wissenschaftlerinnen in enger Zusammenarbeit mit Dr. Krystyna Albrecht und Prof. Jürgen Groll vom Institut für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilheilkunde ([FMZ](#)) am UKW, die verschiedene Nanopartikel-Strategien testeten, bis der Durchbruch gelang.

Neue Wege in der Forschung: Insektenlarven statt Mäuse

Ein weiterer innovativer Aspekt der Studie ist der Einsatz von Insektenlarven anstelle von Mäusen als Infektionsmodell, um Tierversuche in Säugetieren zu reduzieren. „Diese Arbeit zeigt, wie interdisziplinäre Zusammenarbeit innovative Lösungsansätze in der Nanomedizin ermöglicht“, betont Ko-Seniorautorin Krystyna Albrecht. Yidong Yu wurde übrigens für ihre herausragende Forschung mit einem renommierten zweijährigen Stipendium der Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) ausgezeichnet, das über die Alexander von Humboldt-Stiftung vermittelt wird, um ihre Arbeit in einer weltweit führenden Forschungsgruppe zu Seidenraupen fortzusetzen.

Pilzinfektionen und Resistenzen gegen gängige Antimykotika nehmen zu

„Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass diese Methode das Pilzwachstum stark reduziert und belegen erstmals die Wirksamkeit von siRNA als Mittel gegen Pilzinfektionen beim Menschen“, fasst Seniorautor Prof. Andreas Beilhack von der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des UKW zusammen. „Die Studie ist von besonderer Bedeutung, da Infektionen mit *Aspergillus fumigatus* weltweit zunehmen und Resistenzen gegen gängige Antimykotika immer häufiger auftreten. Die siRNA-Strategie könnte nicht nur gegen *Aspergillus fumigatus*, sondern auch gegen andere gefährliche Pilzerreger eingesetzt werden.“

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Forschungskonsortien „FungiNet“ ([SFB/TRR 124](#)) und „Biofabrikation“ ([SFB/TRR 255](#)) gefördert und in der Fachzeitschrift [Nanoscale](#) veröffentlicht. In der Printausgabe wird die wegweisende Forschung auf dem Einband hervorgehoben – ein Beleg für die wissenschaftliche Relevanz der Studie und ihr Potenzial, die Behandlung lebensbedrohlicher Pilzinfektionen nachhaltig zu verändern.

Publikation:

Yu Y, Vogel T, Hirsch S, Groll J, Albrecht K, Beilhack A. Enhanced antifungal activity of siRNA-loaded anionic liposomes against the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*. *Nanoscale*. 2025 Mar 24;17(12):7002-7007. doi: 10.1039/d4nr03225j. PMID: 39508295.

Text: Andreas Beilhack und Kirstin Linkamp