

## Warum Pilze vermehrt zu Krankheitserregern des Menschen werden könnten

- Gemeinsame Pressemitteilung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Max-Planck-Instituts für Evolutionsbiologie, Plön -

### **Neue Studie von Forschenden an CAU und MPI-EvolBio beschreibt, wie eine effizientere Proteinproduktion die Anpassung von Pilzen an den menschlichen Körper vorantreibt und zuvor harmlose Arten zu neu auftretenden Krankheitserregern machen könnte**

Im Zuge des globalen Wandels und den damit verbundenen steigenden Temperaturen nehmen Pilzinfektionen weltweit zu und bedrohen Nutzpflanzen, Wildtiere und zunehmend auch die menschliche Gesundheit. Viele Pilzarten sind völlig harmlos und erfüllen wichtige ökologische Funktionen, wie die Zersetzung organischer Stoffe und die Freisetzung von Nährstoffen in den Boden, als Symbionten vielzelliger Organismen übernehmen sie nützliche Funktionen für den Wirt. Auf der anderen Seite sind einige Arten sogenannte opportunistische Krankheitserreger des Menschen: Insbesondere bei einem geschwächten Immunsystem können solche Pilze den Körper befallen und schwere, sogar lebensbedrohliche Infektionen verursachen.

Während Pilze vor allem als Krankheitserreger von Nutzpflanzen unter anderem an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön (MPI-EvolBio) intensiv untersucht werden, wenden sich Forschende ihrer schädlichen Wirkung für den Menschen aktuell vermehrt zu. Ein Forschungsteam um Professorin Eva Stukenbrock, Leiterin der Arbeitsgruppe Umweltgenomik an CAU und MPI-EvolBio, hat in einer neuen Studie untersucht, warum bestimmte Pilze im Zuge des globalen Wandels zu menschlichen Krankheitserregern werden könnten. Dazu haben die Forschenden verschiedene Pilzarten der Ordnung *Trichosporonales* analysiert, zu der sowohl harmlose als auch für den Menschen gefährliche Arten gehören.

Ein Vergleich der Genome von harmlosen Pilzen, die normalerweise im Boden vorkommen, und schädlichen Arten, die im Körper von Säugetieren leben, ergab, dass sie sich weniger in der genetischen Ausstattung unterscheiden, sondern viel mehr in der Effizienz mit der sie genetische Informationen in bestimmte Proteine umwandeln. Schädliche Pilze haben eine Optimierungsstrategie für ihren Fettstoffwechsel entwickelt - im Gegensatz zu ihren im Boden lebenden Verwandten, die sich hauptsächlich auf Kohlenstoffe spezialisiert haben. Dadurch können sich erstere schneller an neue Lebensbedingungen in einer fettreichen Umgebung anpassen, was ihnen möglicherweise den Übergang zu einer pathogenen Lebensweise erleichtert. Da die genetische Ausstattung von harmlosen und schädlichen Arten ansonsten weitgehend übereinstimmt, scheint das Risiko, dass Pilze zunehmend zu menschlichen Krankheitserregern werden, höher zu sein als bisher angenommen. Ihre für die öffentliche Gesundheit besonders relevanten Ergebnisse veröffentlichten die Forschenden kürzlich gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Braunschweig, Bochum und Illinois in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications*.

### **Effizientere Proteinproduktion erlaubt schnelle Anpassung an neue Lebensbedingungen**

Ausgangspunkt der Studie war eine vergleichende Genomanalyse nah verwandter Pilzarten, um

mögliche Unterschiede zu identifizieren. „Wir gingen davon aus, dass krankmachende Pilze über sogenannte Virulenzgene verfügen, die bestimmte schädliche Proteine produzieren, um menschliche Zellen anzugreifen, Giftstoffe herzustellen oder das Immunsystem zu bekämpfen. Entgegen unseren Erwartungen waren sich pathogene und harmlose Arten jedoch in ihrer genetischen Ausstattung bemerkenswert ähnlich“, erklärt Erstautor Dr. Marco Guerreiro, wissenschaftlicher Mitarbeiter in Stukenbrocks Arbeitsgruppe.

Tatsächlich fanden die Forschenden heraus, dass der entscheidende Unterschied zwischen harmlosen und schädlichen Pilzen nicht darin besteht, welche Gene sie besitzen, sondern wie effizient sie diese nutzen und damit die Produktion von bestimmten Proteinen optimieren können. „Pathogene Pilze haben eine Strategie entwickelt, bei der Proteine schneller produziert werden, die am Fettstoffwechsel beteiligt sind. Diese Anpassung ist äußerst wichtig, da Lipide im Körper von Säugetieren reichlich vorhanden, in der Umwelt jedoch sehr selten sind. Auf diese Weise können sie sich schnell an den menschlichen Körper anpassen und in dieser Umgebung gedeihen“, so Guerreiro.

Dieser Mechanismus beruht auf einem späten Schritt in der Genexpression: Die sogenannte Translation, bei der Aminosäuren zu Proteinen zusammengesetzt werden, läuft umso schneller ab, je besser spezifische Signale der mRNA, sogenannte Codons, mit den tRNA-Molekülen übereinstimmen. „Bei pathogenen Pilzen ist diese Übereinstimmung zwischen tRNA und Codons besonders gut. Die adaptive Evolution könnte die Zusammensetzung beider Bestandteile beeinflusst haben, um die Proteinproduktion für den Fettstoffwechsel zu optimieren und so eine Anpassung an den menschlichen Körper zu erreichen“, betont Guerreiro.

Die Forschenden konnten die Wirkung dieser genetischen Optimierung im Labor bestätigen: Auch in ihren Experimenten zeigten Pilze mit für den Fettstoffwechsel optimierten Genen eine schnellere Anpassung an lipidreiche Lebensbedingungen, unter denen sie deutlich besser wuchsen. Dies stützt die Annahme, dass diese Strategie tatsächlich eine schnelle Anpassung an den menschlichen Körper begünstigt – im Gegensatz zu den im Boden lebenden Pilzen in einer kohlenstoffreichen Umgebung.

### **Optimierter Fettstoffwechsel steigert das Potenzial für neu auftretende Krankheitserreger**

Die neue Forschungsarbeit zeigt damit auf, dass der Schritt zur Entstehung neuer pilzlicher Krankheitserreger sehr klein sein könnte und sich im Prinzip bereits durch eine erhöhte Effizienz des Fettstoffwechsels entwickeln kann. „Angesichts der zunehmenden Resistenz gegenüber pilzhemmenden Wirkstoffen ist dies besorgniserregend, da Arten, die bei menschlicher Körpertemperatur gedeihen, aber derzeit als harmlos gelten, diesen Übergang leicht vollziehen könnten“, betont Guerreiro die Bedeutung der Forschung. Unter den für die nahe Zukunft prognostizierten Klimabedingungen ist also mit zahlreichen neuen und problematischen Pilzerregern zu rechnen.

Die Forschenden wollen daher jene Pilzarten identifizieren, die aufgrund bestimmter genomischer Signaturen das Potenzial haben, zu Krankheitserregern zu werden, bevor sie zu einem ernsthaften Gesundheitsproblem werden. „Insgesamt verändert unsere Studie die Sichtweise auf die Pathogenität von Pilzen grundlegend und zeigt, dass die Transformation von harmlosen Umweltorganismen zu einer Gefahr für die menschliche Gesundheit schneller und evolutionär zugänglicher sein kann als bisher angenommen. Da der Klimawandel, die Zunahme immungeschwächter Bevölkerungsgruppen und die globale Vernetzung neue Möglichkeiten für Pilzkrankheiten schaffen, wird das Verständnis und die Beobachtung dieser evolutionären Dynamik aus medizinischer Sicht immer wichtiger“, fasst Stukenbrock, Leiterin des Kiel Plant Centers (KPC) im Rahmen des CAU-Forschungsschwerpunkts Kiel Life Science (KLS), zusammen.