

Max F. Perutz Laboratories

MedUni Wien: Genetische „Ampel“ für gefährliche Pilze

(Wien, 07-06-2010) Candida albicans ist ein im Grunde harmloser Hefepilz, der bei rund 75% aller gesunden Menschen nachgewiesen werden kann. Unter bestimmten Bedingungen verändert er sich jedoch und kann schwerwiegende, oft auch tödlich verlaufende Erkrankungen verursachen. Die Arbeitsgruppe von Karl Kuchler konnte nun in einer Arbeit zeigen, wie der Pilz seine Virulenz steuert, und damit eine völlig neue Strategie beim Therapieansatz finden.

Pathogene Pilze können bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem außerordentlich bösartige und häufig sogar tödliche Infektionen der Haut, Schleimhäute und den inneren Organen verursachen. Weltweit werden alljährlich mehr als 6 Milliarden Euro für antifugale Medikamente ausgegeben, und die Gesamtkosten für die medizinische Behandlung von Erkrankungen durch pathogene Pilze übersteigen dreistellige Milliardenbeträge. Die Pilze selber sind dabei – wie auch *Candida albicans* – häufig sehr weit verbreitet und an sich harmlos.

Die Arbeitsgruppe von Ao.Univ. Prof. DI Dr. Karl Kuchler im Christian Doppler Labor für Infektionsbiologie an den Max F. Perutz Laboratories, Abteilung für Molekulare Genetik der MedUni Wien, konnte nun in einer in PLoS Pathogens veröffentlichten Arbeit zeigen, dass chemische Veränderungen an den Histonproteinen des Pilzes für seine Virulenz ausschlaggebend sind und die ‚Verwandlung‘ in eine virulente Form steuern. Dafür ist das von dem Forscherteam entdeckte Protein Set3, eine Histondeacetylase, verantwortlich. Set3 reagiert auf bestimmte Signale des Wirtes, wie etwa Körpertemperatur, Blutzusammensetzung oder Stoffwechselprodukte, erkennt den optimalen Zeitpunkt für die Ausbreitung und steuert die Verwandlung des Pilzes in eine hochvirulente Form. Die ausschlaggebenden Histone sind kugelförmige Proteine, mit deren Hilfe die DNA, also die genetische Information im Zellkern ‚aufgewickelt‘ und ‚verpackt‘ wird. Set3 kann diese Histone und damit die Eigenschaften des Pilzes verändern, da dadurch die Aktivität bestimmter DNA Abschnitte (Gene) kontrolliert wird.

„Das Set3 Protein fungiert quasi als Ampel für die Aggressivität des Pilzes.“ erklärt Karl Kuchler. „Sie signalisiert dem Pilz den optimalen Zeitpunkt für die Ausbreitung. Wir können zeigen, dass eine Störung des Schaltkreises der Ampel zu permanentem Rotlicht führt und somit die Virulenz des Pilzes stark reduziert.“ Wird die Set3 Histondeacetylase nämlich durch genetische Veränderung aus dem *Candida*-Genom entfernt, geht seine Virulenz fast vollständig verloren. Der Verlust des Set3 Proteins verhindert die korrekte Erkennung der Wirtssignale und bewirkt

dadurch, dass der Pilz vom Immunsystem des Wirtes besser erkannt und effizienter eliminiert werden kann.

Diese wichtigen Erkenntnisse legen eine völlig neue Strategie für die Entwicklung antifungaler Therapien nahe. Es kann nun gezielt nach Medikamenten gesucht werden, die Histondeacetylasen wie Set3 blockieren, und somit die Ausbreitung pathogener Pilze im Wirt verhindern können. Damit könnten in Zukunft sehr oft tödlich verlaufende invasive Pilzinfektionen gezielter und effizienter behandelt werden. Der Grundstein konnte sogar schon gelegt werden: erste Modellspezies, die die „Virulenzampel“ auf Rot schalten können, wurden bereits entdeckt.

Originalpublikation:

Denez Hnisz, Olivia Majer, Ingrid E. Frohner, Vukoslav Komnenovic, Karl Kuchler
The Set3/Hos2 Histone Deacetylase Complex Attenuates cAMP/PKA Signaling to Regulate Morphogenesis and Virulence of *Candida albicans*
PLoS Pathog 6(5): e1000889. doi:10.1371/journal.ppat.1000889

Rückfragen bitte an:

Mag.^a Nina Hoppe
Leiterin Öffentlichkeitsarbeit & Sponsoring
Tel.: 01/ 40 160 11 502
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, A – 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at

Gabriele Schaller
Communications
Tel.: 01/ 4277 24014
E-Mail: gabriele.schaller@mfpl.ac.at
Dr.-Bohr-Gasse 9, A – 1030 Wien
www.mfpl.ac.at

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit fast 7.500 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit ihren 30 Universitätskliniken, 12 medizintheoretischen Zentren und 30 hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Für die klinische Forschung stehen über 40.000m² Forschungsfläche zur Verfügung, mit der Eröffnung des neuen Laborgebäudes "ANNA SPIEGEL FORSCHUNGSGEBÄUDE" im Juni 2010 kommen auf dem medizinischen Universitätscampus fast 8.000m² dazu.

Max F. Perutz Laboratories – Kurzprofil

Die Max F. Perutz Laboratories sind ein 2005 gegründetes Joint-Venture der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Campus Vienna Biocenter. An den MFPL forschen über 60 Arbeitsgruppen im Bereich Molekularbiologie. Seit 2007 leitet der Biochemiker Graham Warren das Institut.