

Medienmitteilung, 31. August 2023

Wie Pilzinfektionen eine Blutvergiftung auslösen

Eine Blutvergiftung durch eine Pilzinfektion ist eine lebensbedrohliche Gefahr. Forschende der Universität Bern haben nun einen Mechanismus entdeckt, der einem Hefepilz dazu verhilft, sich einfacher innerhalb des Körpers zu verbreiten. Eine Hauptrolle spielt dabei ausgerechnet das Immunsystem. Diese Erkenntnisse könnten neue Therapiewege für Blutvergiftungen durch Hefepilze, aber auch für andere innere Pilzinfektionen eröffnen.

Im Normalfall ist der Hefepilz *Candida albicans* ein harmloser Mitbewohner unserer Schleimhäute. Rund die Hälfte der Bevölkerung ist davon besiedelt, ohne es zu bemerken. Solange das körpereigene Abwehrsystem intakt ist, hält es den Pilz mühelos in Schach. Gefährlich wird es, wenn das Immunsystem geschwächt ist. Dies kann zum Beispiel bei Erkrankungen wie AIDS oder bei der Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr unterdrücken, der Fall sein. Bei Personen mit gesundem Immunsystem können unter anderem chirurgische Eingriffe, die die Schleimhautbarriere verletzen, die Ausbreitung von *Candida albicans* begünstigen. Befindet sich der Hefepilz einmal in der Blutbahn, kann er eine Blutvergiftung (Sepsis) verursachen und so zu einer dauerhaften Schädigung der inneren Organe führen: Ein Drittel bis zur Hälfte der Patientinnen und Patienten überlebt eine solche Pilzsepsis nicht.

Die natürliche Antwort des Immunsystems auf das Eindringen von Krankheitserregern ist eine Entzündungsreaktion. Dabei sorgt ein ausgeklügeltes Kontrollsystem dafür, dass dabei nur Eindringlinge bekämpft werden, ohne gleichzeitig gesundes Gewebe anzugreifen. Eine Schlüsselrolle kommt dabei einem bestimmten Eiweiss zu, dem sogenannten Interleukin 1-Rezeptor-Antagonisten. Dieses Eiweiss ist der natürliche Gegenspieler des entzündungsfördernden Signalstoffs Interleukin 1. Es verhindert, dass dieses über das Ziel hinausschiesst und unkontrollierte Entzündungsreaktionen in Gang setzt.

Entzündungshemmer schwächt Immunabwehr

Eine neue Studie unter der Leitung von PD Dr. med. Stefan Freigang vom Institut für Gewebemedizin und Pathologie (IGMP) der Universität Bern deutet nun darauf hin, dass der Interleukin 1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra) trotz seiner entzündungshemmenden Funktion dazu beiträgt, die Ausbreitung von *Candida albicans* zu fördern. Dabei scheinen vor allem IL-1Ra, die von den sogenannten Fresszellen (Makrophagen) gebildet werden, von Bedeutung zu sein. In Mäusen konnten die Forschenden zeigen, dass die Menge jener entzündungshemmenden Eiweisse in den Fresszellen zunahm, wenn *Candida albicans* in die Blutbahn eindrang, und dass sie aber in Folge die Immunabwehr störten. Sie hemmten nämlich die Produktion und das

Ausschwärmen von Neutrophilen, einer Untergruppe der weissen Blutkörperchen. Die Neutrophilen bilden eine wichtige frühe Barriere gegen Infektionen, indem sie regelmässig durch die Blutgefässe patrouillieren, um eingedrungene Krankheitserreger zu beseitigen.

Mäuse, die genetisch darauf gezüchtet wurden, dass ihre Fresszellen keine der entzündungshemmenden Eiweisse mehr produzierten, verfügten über ein intaktes Arsenal an Neutrophilen. Dementsprechend konnten sie eine Infektion mit *Candida albicans* innert kurzer Zeit erfolgreich bekämpfen. In der Kontrollgruppe mit normalen Mäusen hingegen, die das entzündungshemmende Eiweiss produzierten, konnten sich die Pilze wegen der gehemmten Neutrophilen ausbreiten.

Interessanterweise führte der Verlust der entzündungshemmenden Eiweisse nicht zu einem Überschiesse der Entzündungsantwort, wie es zu erwarten gewesen wäre, sondern zu einer Verminderung. «Wir erklären dies damit, dass genügend Neutrophile vorhanden waren, um den Hefepilz zu eliminieren, bevor er eine krankmachende Entzündungsreaktion auslösen konnte», sagt Stefan Freigang.

Wenn also weniger entzündungshemmende Eiweisse produziert werden, können die Neutrophilen als «erste Abwehrlinie» ungestört ihre Arbeit tun. Werden die Eiweisse aber von den Fresszellen gebildet, schwächt dies die Immunabwehr. Solche komplexen und dynamischen Interaktionen des Immunsystems können nur in einem lebenden Organismus abgebildet werden, wozu es in diesem Fall den Tierversuch mit genetisch veränderten und normalen Mäusen als Kontrollgruppe braucht.

Möglicher Therapieansatz

Die Forschungsergebnisse der Berner Forschenden könnten in Zukunft neue Therapieansätze ermöglichen. «Eine Pilzsepsis ist nach wie vor schwer zu behandeln und mit einer hohen Sterberate verbunden. Um wirksamere Behandlungsstrategien entwickeln zu können, braucht es ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen», erklärt Stefan Freigang. In einem nächsten Schritt wollen die Forschenden anhand von Proben von Patientinnen und Patienten die Beobachtungen aus dem Mausmodell bestätigen und untersuchen, ob das spezifische Eiweiss auch beim Menschen Infektionen mit *Candida albicans* begünstigt. «Sollte sich dies bestätigen, könnten Wirkstoffe, die gegen das Eiweiss gerichtet sind, als neue Strategie zur Bekämpfung des Hefepilzes und eventuell auch anderer Pilzinfektionen eingesetzt werden», so Freigang.

Die Forschungsergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Immunity* veröffentlicht.

Angaben zur Publikation:

Hang Thi Thuy Gander-Bui, Joëlle Schläfli, Johanna Baumgartner, Sabrina Walthert, Vera Genitsch, Geert van Geest, José A. Galván, Carmen Cardozo, Cristina Graham Martinez, Mona Grans, Sabine Muth, Rémy Bruggmann, Hans Christian Probst, Cem Gabay, Stefan Freigang: *Targeted removal of macrophage-secreted interleukin-1 receptor antagonist protects against lethal Candida albicans sepsis*. *Immunity*, 8. August 2023, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.06.023>

Weitere Informationen und Kontaktangaben sehen Sie auf der folgenden Seite.

Kontakt:

PD Dr. med. Stefan Freigang

Institut für Gewebemedizin und Pathologie (IGMP) der Universität Bern

Tel. +41 31 684 12 04 / E-mail: stefan.freigang@unibe.ch

Institut für Gewebemedizin und Pathologie

Das Institut für Gewebemedizin und Pathologie (IGMP) der Universität Bern deckt die gesamte Breite der morphologischen und molekularen Diagnostik an Gewebeproben ab. Die Kombination von Dienstleistung, Lehre und Forschung unter einem Dach erlaubt eine enge Interaktion und gegenseitige Inspiration. Die Forschung befasst sich mit der Entstehung, Diagnose und Therapie von Krankheiten unter Einbezug von Gewebeproben. Immunpathologien, Entzündungskrankheiten und Aspekte der Tumorbilogie bilden thematisch die aktuellen Schwerpunkte. Als universitäres Zentrum für Gewebemedizin und Pathologie bietet das IGMP das gesamte Spektrum von Gewebeuntersuchungen an. Für jedes medizinische Fachgebiet sind Ansprechpartnerinnen und -partner definiert, welche in der entsprechenden interdisziplinären Umgebung gut vernetzt sind.

[Weitere Informationen](#)