

SONDERDRUCK

aus

3 | 2022

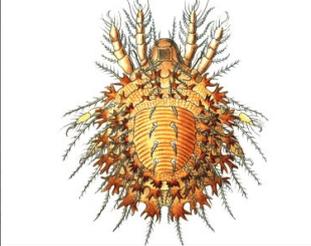
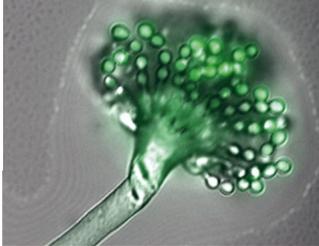
VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

MYKOLOGIE
Lebensbedrohliche
Pilzinfektionen

**BODEN-
ORGANISMEN**
Hornmilben

ÖKOLOGIE
Chemodiversität
bei Pflanzen



BIOLOGIE

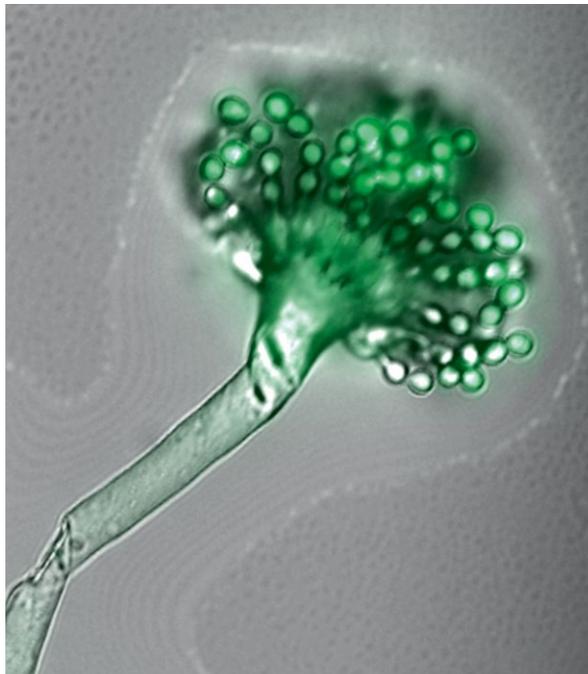
IN UNSERER ZEIT

Fleischproduktion 2.0

Unterschätzte Gefahr durch pilzliche Krankheitserreger

Lebensbedrohliche Pilzinfektionen

FRANZISKA SCHMIDT | THORSTEN HEINEKAMP | AXEL A. BRAKHAGE



Konidiophor des humanpathogenen Schimmelpilzes *Aspergillus fumigatus* mit grün leuchtenden Sporen.

Foto: V. Voltersen (Leibniz-HKI).

Invasive Pilzinfektionen stellen global eine Bedrohung dar. Sie gehen mit Sterberaten von 30–90 Prozent einher und töten jährlich mehr als 1,5 Millionen Menschen weltweit. Trotz dieser Gefahr werden sie oft zu spät diagnostiziert oder ganz übersehen. Pilzinfektionen gelten bei der WHO inzwischen als globale infektiologische Herausforderung. Nur ein Bruchteil der bekannten Pilze wurde als krankheitserregend beim Menschen beschrieben. Die Interaktion dieser Pilze mit dem Menschen ist allerdings komplex. Sie haben Strategien entwickelt, um die Abwehr durch das Immunsystem zu unterlaufen.

Nach den Tieren mit ca. 7 Millionen Arten stellt das Reich der Pilze (Fungi) mit geschätzten 2,2–3,8 Millionen unterschiedlichen Arten das zweitgrößte Organismenreich der Eukaryoten dar [1]. Während bei den Tieren ca. 20 Prozent der Arten beschrieben werden konnten, kennen wir Schätzungen zufolge erst zwischen zwei und acht Prozent aller Pilzarten; die meisten Arten sind somit unbekannt.

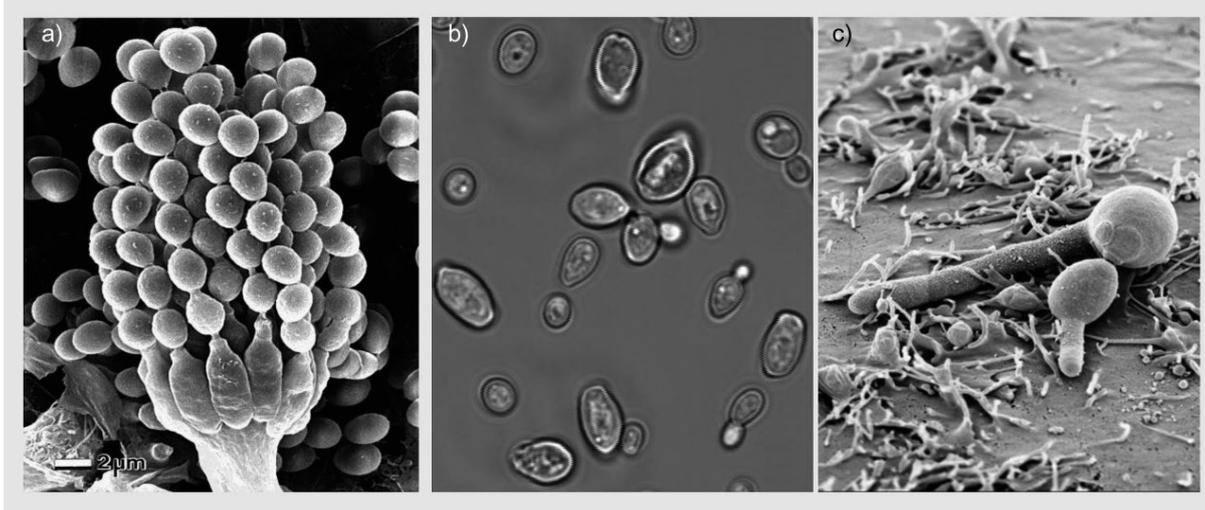
Pilze sind ubiquitäre Organismen, d. h. sie sind vermutlich in allen Habitaten auf der Erde anzutreffen. Uns begegnen sie als winzige Organismen: in der Luft, die wir atmen, und in der Nahrung, die wir zu uns nehmen. Kein Mensch ist frei von Pilzen; sie sind ein wichtiger Bestandteil unserer Haut, Lunge, des Mundes, Darms und der Vagina. Pilze begegnen uns auch als makroskopische Vielzeller wie der Champignon oder der bislang größte bekannte Organismus der Welt: ein Dunkler Hallimasch, *Armillaria ostoyae*, im US-Bundestaat Oregon. Er hat ein

unterirdisches Netzwerk aus Pilzfäden – ein Myzel – gebildet, das sich über eine Fläche von mehreren Quadratkilometern erstreckt und ein Gewicht von mehreren Tausend Tonnen aufweist [2].

Neben ihren vielfältigen Erscheinungsformen sind Pilze durch eine enorme Diversität des Stoffwechsels (Metabolismus) gekennzeichnet: Sie können fast alle auf der Erde vorkommenden organischen Substanzen abbauen und verwerten. Auf Grund dieser Eigenschaften und ihrer großen Anpassungsfähigkeit können sie in vermutlich allen Ökosystemen leben; sie besiedeln selbst extreme Lebensräume wie die Arktis, Wüsten oder salzhaltige Gewässer [3]. Ein eindrucksvolles Beispiel für die Anpassung von Pilzen an ihre jeweiligen Lebensräume ist die Besiedlung so ungewöhnlicher Nischen wie die des verunglückten Atomreaktors in Tschernobyl. Seit geraumer Zeit wird an den Reaktorwänden, aber auch in seiner Umgebung, das Wachstum stark pigmentierter (melanisierter) Pilze beob-

Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 276 erklärt.

ABB. 1 | VEGETATIVE VERMEHRUNG VON PILZEN



a) Elektronenmikroskopische Aufnahmen eines Konidiophors von *Aspergillus fumigatus*. b) Sprossende Zellen der Hefe *Candida albicans*. c) Filamente von *C. albicans* auf Epithelzellen. Fotos: a) aus [26], b) F. Schmidt, c) K. Holland, M. Özel, K. Zakikhany, B. Hube.

achtet, welche der Strahlung widerstehen können [4]. Ein weiteres Beispiel für die große Anpassungsfähigkeit von Pilzen ist deren Isolation durch Wissenschaftler auf der internationalen Raumstation. Die bereits auf der Erde durch die Luft in die Raumkapsel gelangten Pilze können die Raumstation auch im Weltall besiedeln und trotz Schwerelosigkeit und kosmischer Strahlung wachsen [5].

Ein wichtiger Aspekt der Verbreitung von Pilzen liegt in ihrem Lebenszyklus und der Produktion der bereits erwähnten Sporen begründet. Sporen sind so klein und leicht, dass sie durch die Luft über weite Strecken transportiert werden können und Pilzen die Erschließung neuer Lebensräume ermöglichen. Wie bei der Spezies *Aspergillus fumigatus* erfolgt die Sporulation oft über die Ausbildung von Konidiophoren, sporentragenden Strukturen im Hyphengeflecht (Abbildung 1a). Die bei *A. fumigatus* gebildeten Sporen werden als Konidien bezeichnet und bilden lange Ketten. Eine alternative Variante der Vermehrung ist die Sprossung, bei der durch das Abschnüren einer Zellausstülpung eine Tochterzelle entsteht (Abbildung 1b). Dies ist z. B. der Fall bei *Candida albicans*. Dieser Pilz besitzt allerdings auch die Fähigkeit, Hyphen auszubilden, was wichtig für die Pathogenität des Pilzes ist (Abbildung 1c).

Pilze sind sesshaft und können keine Photosynthese betreiben, um Energie zu gewinnen. Als heterotrophe Organismen sind sie deshalb darauf angewiesen, die lebensnotwendigen Substrate aufzunehmen. Dafür zersetzen sie totes oder absterbendes organisches Material in ihrer Umgebung. Diese als saprophytisch bezeichnete Lebensweise der Zersetzung von totem Material und dessen Abbau zu organischen und anorganischen Verbindungen, welche wiederum als Lebensgrundlage von Pflanzen dienen, begründen die zentrale ökologische Rolle der Pilze im Nähr-

stoffkreislauf. Die Bandbreite an nutzbaren Nahrungsquellen ist enorm. Einige Pilze sind sogar darauf spezialisiert, Lignin – also die Hauptverbindung verholzter pflanzlicher Zellwände – abzubauen. Weitere Pilze von großer ökologischer Bedeutung sind Mykorrhiza-Pilze, ohne die die meisten Landpflanzen (80-90%) nicht optimal wachsen könnten [6]. Flechten – eine Symbiose von Pilzen mit Algen oder Cyanobakterien – können extreme Lebensräume wie z. B. blanken Fels besiedeln [7].

IN KÜRZE

- Lebensbedrohliche Pilzinfektionen sind unterschätzt und betreffen jährlich ca. **150 Millionen Menschen weltweit**.
- Die **zahlenmäßig häufigsten Infektionen** in Europa und Deutschland werden durch *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* und weitere Spezies dieser Gattungen verursacht.
- Dem **angeborenen Immunsystem**, insbesondere neutrophilen Granulozyten und alveolaren Makrophagen, kommt große Bedeutung für die Verteidigung gegen diese Pilze zu.
- Verteidigungsmechanismen sind die **Phagozytose** und die intrazelluläre Prozessierung von Pilzzellen in diesen Phagozyten sowie die **Produktion antifungaler extrazellulärer Vesikel** durch neutrophile Granulozyten.
- Pilze haben Immunevasionsmechanismen entwickelt, mit denen **sie die Verteidigungsmechanismen unterlaufen** können. Dazu gehören Oberflächenproteine und insbesondere das Sporenpigment von *Aspergillus fumigatus*, mit denen die Pilze die Erkennung und ihre Abtötung in Phagosomen verzögern können.
- Sowohl der gezielte Transport von Antibiotika in Phagosomen als auch die Produktion aggressiver antifungaler Vesikel bieten möglicherweise **neue Therapieoptionen**.

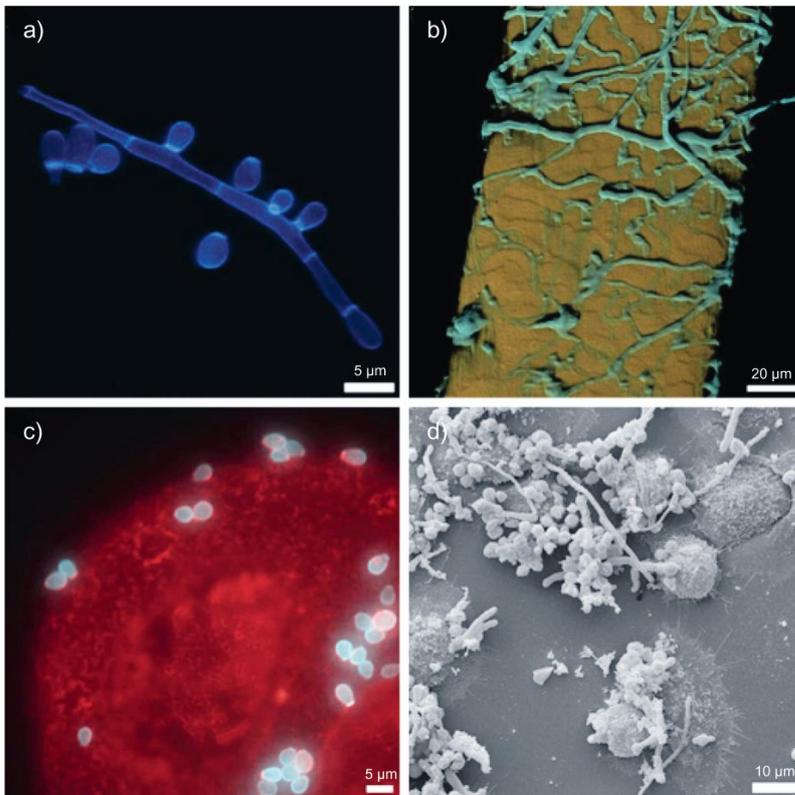


ABB. 2 Beispiele für Dermatophyten, Hyphen und Mikrokonidien von *Arthroderma benhamiae* auf Haaren und Keratin-bildenden Zellen. a) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Hyphen und Mikrokonidien. b) Kolonisierung von menschlichem Haar, cyan: pilzliche Hyphen, orange: Autofluoreszenz des Haares. c) Anheftung von Mikrokonidien an humane Keratin-bildende Zellen der Epidermis (Keratinozyten), cyan: pilzliche Hyphen, rot: gefärbte Keratinozyten. d) Menschliche Keratinozyten mit keimenden *A. benhamiae*-Mikrokonidien. Fotos aus [13].

Die Bedeutung von Pilzen reicht weit über den bereits erläuterten Nutzen für die Ökosysteme hinaus. Pilze sind auch von wirtschaftlichem Interesse, so z. B. in der Nahrungsmittelindustrie bei der Herstellung von Lebensmitteln wie Käse, Bier, Wein oder Sojasauce [8]. Des Weiteren ist ihre Fähigkeit der Produktion spezieller Naturstoffe von enormer gesellschaftlicher Bedeutung. Naturstoffe sind niedermolekulare Substanzen, von denen Pilze vermutlich Millionen verschiedene produzieren können. Einige dieser Verbindungen bilden die Grundlage wichtiger Medikamente wie Antibiotika (z. B. Penicilline und Cephalosporine) oder der cholesterinsenkenden Statine [9].

Pathogene Pilze: Gefährlich für Pflanzen und Menschen

Neben ihrem großen nützlichen Potenzial besitzen Pilze aber auch eine sehr gefährliche Seite: Sie sind gefürchtete Krankheitserreger von Pflanzen, Tieren und Menschen. Aus dem gesamten Organismenreich der Pilze und ▶ Oomyceten sind derzeit etwa 8000 Arten als pflanzenpathogen beschrieben worden [3]. Einige dieser Pilzpathogene weisen bereits Resistenzen gegen eingesetzte Fungizide auf.

Diese Entwicklung muss sorgfältig beobachtet werden, wenn man bedenkt, dass die Ernährung der Menschheit im Wesentlichen von nur fünf Pflanzenarten abhängt und dass für diese Pflanzen eine große Zahl von pathogenen Pilzen bekannt ist. Weiterhin hat die Schädigung einer solch großen Pflanzenbiomasse durch Pilze einen negativen Einfluss auf das Klima [10] (www.klimafakten.de, www.ippc.int/en/).

Eine direkte Schädigung des Menschen durch Pilze kann mindestens drei Ursachen haben:

1. Pilze produzieren Giftstoffe (Toxine) wie z. B. der Schimmelpilz *Aspergillus flavus*, der u. a. die Naturstoffe der Aflatoxine zu biosynthetisieren vermag, welche die stärksten natürlich vorkommenden krebserregenden Substanzen darstellen. Aflatoxine können sich in Lebensmitteln wie Erdnüssen, Pistazien oder getrockneten Früchten finden und wirken schon in kleinen Mengen krebserregend (karzinogen) [11].
2. Millionen von Menschen leiden an Allergien, die durch mit Pilzsporen assoziierten Molekülen verursacht werden und sehr schwere Verläufe zur Folge haben können [12].
3. Pilze können direkt Infektionen beim Menschen verursachen. Dabei lassen sich zwei große klinische Krankheitsbilder unterscheiden: Hautpilze infizieren die Oberflächen von Menschen und Tieren, während lebensbedrohliche invasive Pilzinfektionen einzelne Organe, aber auch den ganzen Körper in Mitleidenschaft ziehen können.

Hautpilze (Dermatophyten)

Der überwiegende Teil menschlicher Pilzinfektionen ist auf Hautpilze oder Dermatophyten zurückzuführen (Abbildung 2). Weltweit infizieren diese Pilze ca. 1 Milliarde Menschen pro Jahr [3]; in Deutschland sind etwa 9 Millionen Patienten jedes Jahr betroffen (ca. 12% der Bevölkerung). Die im engeren Sinne als Dermatophyten bezeichneten Fadenpilze sind durch die Sekretion des Enzyms Keratinase charakterisiert. Es katalysiert die Spaltung der Proteine der Hornsubstanz (Keratin) von Haaren und Nagelmaterial, wodurch die Pilze diese Substrate als Kohlenstoffquelle zum Wachstum verwenden können. Zu den bedeutenden Vertretern zählen *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Arthroderma benhamiae* sowie Pilze der Gattung *Trichophyton*, darunter der häufigste Dermatophyt des Menschen *Trichophyton rubrum* [13, 14]. Lokale Hautmykosen können neben der Gruppe der Dermatophyten auch durch Hefen sowie Schimmelpilze verursacht werden. Insbesondere die Hefen *Candida albicans* und *Malassezia furfur* sind Bestandteil der Hautflora und gelten im Zusammenhang mit Hautmykosen als ▶ fakultative Pathogene. Eine Infektion des Menschen hängt von seinem Immunstatus, der Integrität der Haut und deren Säureschutzmantel ab. Charakteristische Symptome einer Hautmykose sind lokale Rötungen und Juckreiz sowie Bläschenbildung [14].

Auch Infektionen der Schleimhäute kommen vor. Sie werden häufig durch Vertreter der Gattung *Candida*, insbesondere *C. albicans*, verursacht. Von Schleimhautinfektionen durch *Candida* (oft als Hefe-Infektionen bezeichnet) sind weltweit mehr als 135 Millionen Frauen jährlich betroffen [3]. *C. albicans* kann ein Mitbewohner (Kommensale) des Menschen z. B. im Darm sein. Ob der Pilz wirklich auch in immunkompetenten Menschen nur ein harmloser Mitbewohner ist, wird zurzeit diskutiert, da erstaunlicherweise von 30 getesteten Pilzen nur *C. albicans* Th17-Immunezellen zu aktivieren vermochte. Th17-Zellen befinden sich im Gewebe, können aber auch im Blut zirkulieren. Sie sind an der Regulation der Immunantwort beteiligt und tragen zur schützenden Immunität bei, können aber auch zur Auslösung von Erkrankungen führen. Wenn es nun z. B. bei entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu einer Vermehrung von *C. albicans* im Darm kommt, werden vermehrt Th17-Zellen aktiviert, die im Blut zirkulieren und auch die Lunge erreichen. Wenn diese Patienten Konidien von *A. fumigatus* einatmen, wie es alle Menschen regelmäßig tun, kann es zu einer pathologischen Kreuzreaktion kommen: Die Th17-Zellen reagieren übermäßig auf die den *C. albicans*-Proteinen sehr ähnlichen *A. fumigatus*-Proteine. Die Immunezellen vermehren sich und können eine Entzündung der Lunge auslösen. So könnte z. B. Asthma durch eine Darm-entzündung verursacht werden [15]. Gerade in den letzten Jahren wurde zunehmend die Bedeutung des Mikrobioms des Menschen als präventiver Faktor im Kontext mit Infektionen erkannt, z. B. zur Verhinderung von Darmentzündungen oder der Ausbreitung von *C. albicans* [16].

Verursacher lebensbedrohlicher Pilzinfektionen

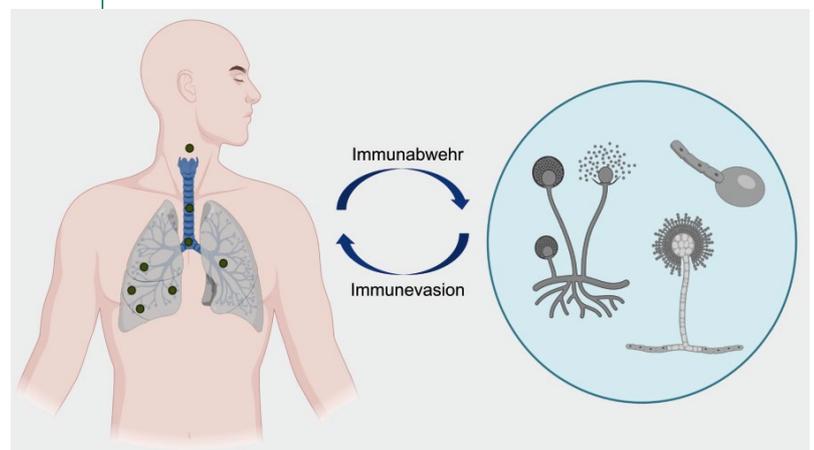
Von den bekannten Pilzen sind ca. 300 bisher als humanpathogen beschrieben worden. Ungefähr 90 Prozent aller Todesfälle durch pathogene Pilze werden durch Spezies der Gattungen *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida* oder *Pneumocystis* verursacht [3]. Einige dieser Pilze sind zu einem großen Problem in den Kliniken geworden, da systemische Pilzkrankheiten mit hohen Sterberaten einhergehen. Aktuelle Schätzungen gehen weltweit von rund 150 Millionen schweren, zum Teil lebensbedrohlichen Infektionen aus, von denen über 1,5 Millionen letztendlich zum Tod der Patienten führen [3]. Die Dunkelziffer scheint allerdings wesentlich höher zu sein. Entsprechend ihrer Bedeutung gelten Pilzinfektionen bei der WHO als globale Herausforderung. Unterstützt wird diese Einschätzung zusätzlich durch die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in den USA, welche auf Grund des schnellen Anstiegs von resistenten Erregerstämmen, *Candida* als eine gefährliche Bedrohung der menschlichen Gesundheit einstufen. Trotz dieser Gefahren werden Pilzinfektionen oft zu spät diagnostiziert oder ganz übersehen.

Die Prädisposition für lebensbedrohliche Pilzinfektionen ist hauptsächlich durch weitere Erkrankungen bezie-

hungsweise deren begleitende Therapien gegeben, insbesondere durch solche, die das Immunsystem schwächen oder funktionell beeinträchtigen. Dazu zählen z. B. Krebserkrankungen, hämatologische Erkrankungen oder Transplantationen. Allerdings lassen sich Prädispositionen in der modernen Medizin nicht verhindern, da darunter auch lebensrettende Therapien von Patienten z. B. mit Corticosteroiden, Zytostatika oder auch antibakteriellen Antibiotika fallen. Da die Zunahme solcher Therapien auf Grund des demographischen Wandels und der verbesserten Therapiemöglichkeiten von bisher schwer behandelbaren Krankheiten erwartet werden kann, ist auch mit einer steigenden Inzidenz von lebensbedrohlichen Pilzinfektionen zu rechnen. Der Klimawandel ist dabei noch unberücksichtigt – er könnte möglicherweise die Entstehung neuer krankheitserregender Pilze fördern, z. B. durch deren Adaptation an höhere Temperaturen wie aktuell bereits für *Candida auris* diskutiert wird [3]. *C. auris* wurde erstmals 2009 als Erreger einer Ohrinfektion (Latein *auris*: das Ohr) in Japan beschrieben. Dieser multiresistente Pilz wird zunehmend als nosokomialer Keim bei hospitalisierten Patienten beobachtet und wird von Mensch zu Mensch übertragen. Dieser Trend der Zunahme einer Sensibilisierung für Pilzinfektionen spiegelt sich auch in der Zunahme an Einsendungen von klinischen Proben an das Nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen wider, das gemeinsam von Jena und Würzburg organisiert wird (www.nrz-myk.de/). Invasive Mykosen beschränken sich allerdings zunehmend nicht nur auf abgegrenzte Risikogruppen, sondern treffen auch Patienten, die an chronischen Lungenkrankheiten leiden oder mit Influenzaviren oder SARS-CoV-2 infiziert sind [17, 18].

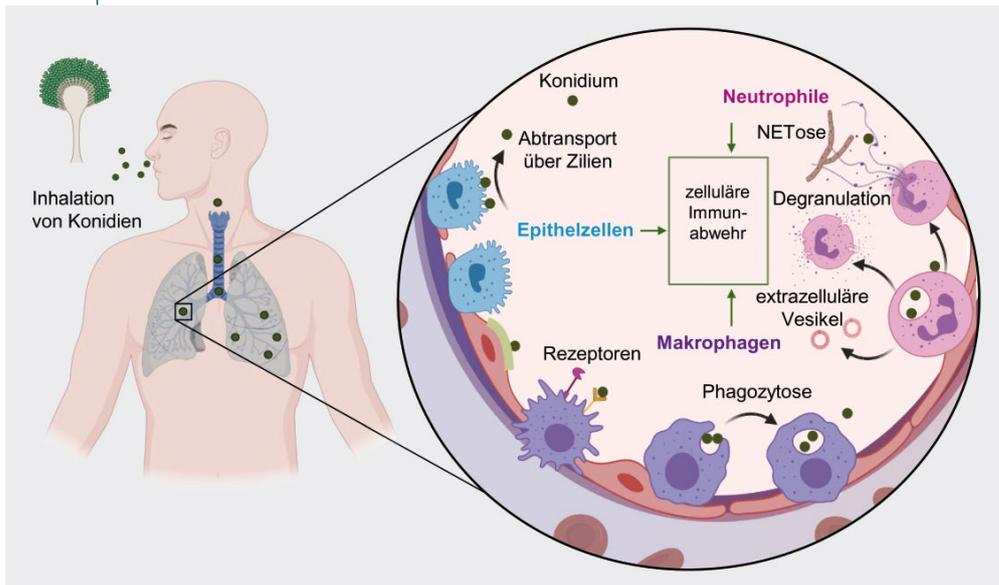
Die Pilzerreger, die zahlenmäßig die häufigsten invasiven Pilzinfektionen in Europa verursachen, sind *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* sowie weitere Spezies dieser Gattungen (Abbildung 1). Die Pathophysiologie

ABB. 3 | VERTEIDIGUNG VERSUS IMMUNEVASION



Gegen die Immunabwehr des Menschen haben Pilze Eigenschaften entwickelt, die es ihnen erlauben, die Abwehr zu unterlaufen, was als Immunevasion bezeichnet wird.

ABB. 4 | VERTEIDIGUNG GEGEN KONIDIEN VON *A. FUMIGATUS*



In der Lunge bekämpfen Epithelzellen und verschiedene Immunzellen des angeborenen Immunsystems inhalede Konidien des Schimmelpilzes *Aspergillus fumigatus*. Für Details siehe Text.

der von diesen Pilzen in der Regel in immungeschwächten Patienten verursachten Infektionen reicht vom Befall einzelner Organe wie z. B. der Lunge, Nieren oder Leber bis hin zu einer Sepsis und Multiorganversagen. Die Diagnose pilzlicher Erkrankungen ist in vielen Fällen schwierig und erfolgt in der Regel zu spät. Die Therapie z. B. bei der

invasiven Aspergillose ist ineffektiv; neue Wirkstoffklassen für die Therapie fehlen. All das zusammen führt zu einer hohen Letalität dieser Erkrankungen, die zwischen 30 und 90 Prozent liegt, je nach betrachtetem Patientenkollektiv [3]. Weitere wichtige humanpathogene Pilze wie *Cryptococcus neoformans* kommen in Europa wesentlich weniger häufig vor als in den USA und Afrika, da dieser Pilz häufig mit nicht oder schlecht behandelten AIDS-Erkrankungen assoziiert ist [3].

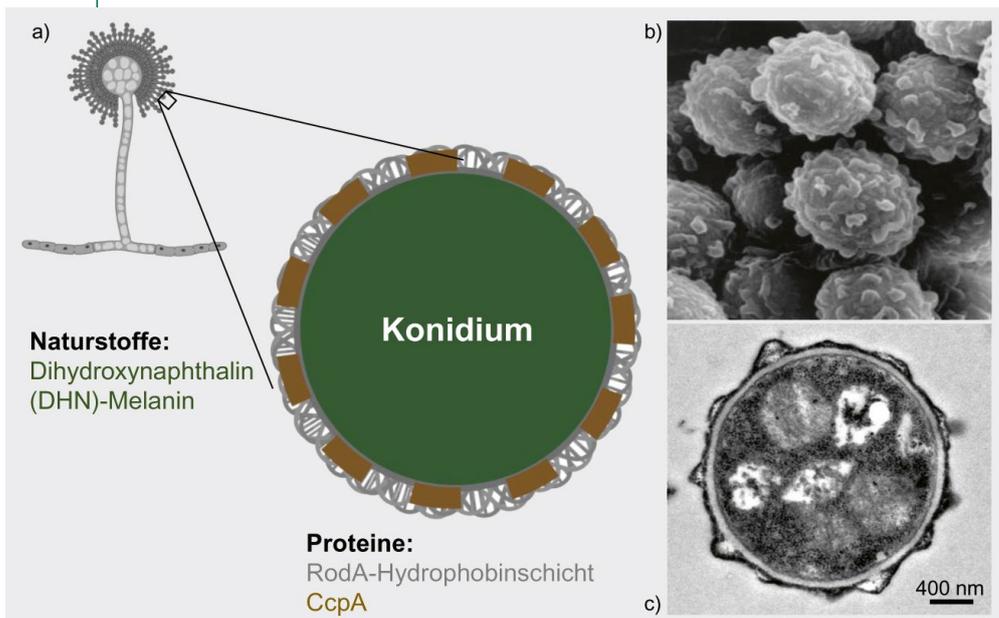
Immunabwehr versus Immunevasion

Ein entscheidender Aspekt in der Etablierung einer als invasive Aspergillose bezeichneten systemischen Infektion durch *A. fumigatus* ist der Immunstatus der Patienten. Die jährlich steigenden Zahlen von Organ-

und Knochenmarkstransplantationen, die Entwicklung neuer Chemotherapien zur Tumorbehandlung und Therapien, die zur Schwächung der Aktivität von Immunzellen führen, resultieren in einer stetig wachsenden Gruppe von Risikopatienten, bei denen die körpereigenen Verteidigungsmechanismen gestört sind. Eine solche Beeinträchtigung stellt den optimalen Nährboden für opportunistisch humanpathogene Erreger dar, zu denen auch *A. fumigatus* gehört. Die zusätzlichen Faktoren einer unzureichenden Diagnostik und die Zunahme an Resistenzen gegen Antimykotika, insbesondere der Azole, resultieren in einem Wettlauf gegen die Zeit, diese Infektionen einigermaßen unter Kontrolle zu halten. Die Interaktion von Pilzen mit dem Immunsystem des Menschen ist komplex. So spielt das Immunsystem die wesentliche Rolle für die Abwehr gegen Pilzinfektionen (Abbildung 3). Pilze wiederum haben zum Teil einzigartige Virulenzfaktoren entwickelt, die es ihnen erlauben, die Immunabwehr zu unterlaufen (Immunevasion) und in Konsequenz schwere Infektionen auszulösen.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit beiden Aspekten von Infektionen durch *A. fumigatus*. Beim Einatmen gelangen Konidien in die feinzweigigen Lungenbläschen, wo sie neben Epithelzellen auf alveolare Ma-

ABB. 5 | MOLEKÜLE ZUR IMMUNEVASION AUF DER KONIDIENOBERFLÄCHE VON *A. FUMIGATUS*



a) Schematische Darstellung von DHN-Melamin (grün) und Proteinen auf der Konidienoberfläche. b) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Konidien von *A. fumigatus*. c) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Konidiums von *A. fumigatus*; gut zu erkennen ist die elektronendichte äußere Schicht aus DHN-Melamin. Fotos: b) aus [27], c) H. Schmidt, Leibniz-HKI.

krophagen und neutrophile Granulozyten treffen (Abbildung 4). Die letzteren werden als professionelle ▶ Phagozyten bezeichnet. Sie bilden in Kombination mit weiteren Zelltypen eine wichtige Komponente der angeborenen Immunabwehr [19]. Alveolare Makrophagen, neutrophile Granulozyten und auch in geringerem Maße Epithelzellen fressen (phagozytieren) eingeatmete Sporen. Die Sporen besitzen allerdings Eigenschaften, die es ihnen erlauben, das Immunsystem zu unterlaufen und sich im Menschen zu vermehren.

Grundsätzliche Voraussetzung für die Pathogenität eines Pilzes ist dessen Fähigkeit bei 37 °C wachsen zu können, was bei weitem nicht für alle Pilze gilt und insbesondere häufig nicht für Umweltpilze. Weiterhin haben pathogene Pilze Strategien entwickelt, um an das wenige, frei verfügbare Eisen im Körper des Menschen zu gelangen. *A. fumigatus* bildet dafür kleine, spezielle eisenbindende Moleküle, Siderophore, die auch zu den Naturstoffen zählen und Eisen mit einer sehr hohen Affinität zu binden vermögen [9]. Pilze besitzen auf ihrer Oberfläche Strukturen, die von menschlichen Rezeptoren als körperfremd erkannt werden, wie z. B. β -1,3-Glukan in der pilzlichen Zellwand von dem Rezeptor Dektin-1 erkannt wird. Diese Erkennung ist die Grundlage für die Initiierung der Immunabwehr. Um sich nun vor dem Immunsystem zu verstecken, besitzt *A. fumigatus* auf seiner Oberfläche Proteine und spezielle Naturstoffe wie z. B. ein Melaninpigment, die es dem Immunsystem erschweren, die Sporen zu erkennen, indem sie die durch Rezeptoren erkennbaren Moleküle verdecken. Dieses Konzept der Tarnkappen-Moleküle wurde am Beispiel der Hydrophobine auf der Konidienoberfläche von *A. fumigatus* entdeckt [20] und schließt auch weitere Proteine wie CcpA ein [21] (Abbildung 5). Damit sind Pilzsporen vor einer schnellen Entdeckung durch das Immunsystem geschützt, wodurch eine Infektionsetablierung begünstigt wird.

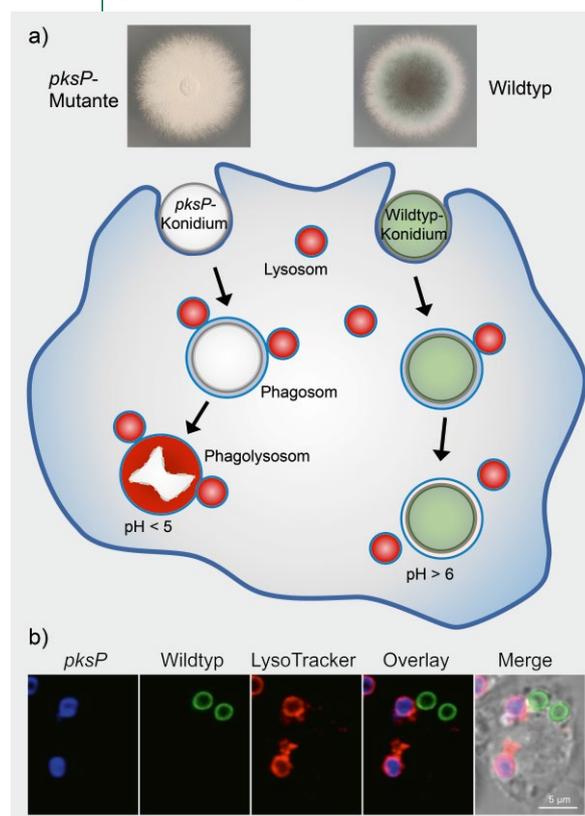
Warum es sich in der Evolution durchgesetzt hat, dass unser Immunsystem solche Pilze schlechter erkennt, obwohl dies ja offensichtliche Nachteile besitzt, wird diskutiert [20]. Eine Erklärung könnte sein, dass die verminderte Erkennung der vielen Sporen, die wir täglich einatmen einen Selektionsvorteil darstellte. Eine schnelle, überschießende Immunreaktion mit Schädigung des menschlichen Gewebes wird auf diese Weise bei uns in der Regel vermieden. Ein Nachteil ist natürlich die durch die schlechtere Immunerkennung verzögerte Bekämpfung dieser Pilze, was in einigen Fällen zu schweren Infektionen führen kann.

Ein prominenter Naturstoff und wesentlicher Virulenzfaktor von *A. fumigatus*, der ein zentrales Molekül der Immunevasion darstellt, ist das rauchfarbene grau-grüne Melaninpigment der Sporen, das *A. fumigatus* auch seinen Namen gab: Das lateinische Wort *fumus* bedeutet „der Rauch“ (Abbildungen 5 und 6). Bei dem Pigment handelt es sich um ein spezielles Polyketid-Derivat, das als Dihydroxynaphthalin (DHN)-Melanin bezeichnet wird.

DHN-Melanin besitzt vielfältige Wirkungen auf das Immunsystem, wie die reduzierte Bindung von ▶ Opsoninen an Konidien oder die Inhibition der Phagosomenreifung, die im Folgenden ausgeführt wird [22].

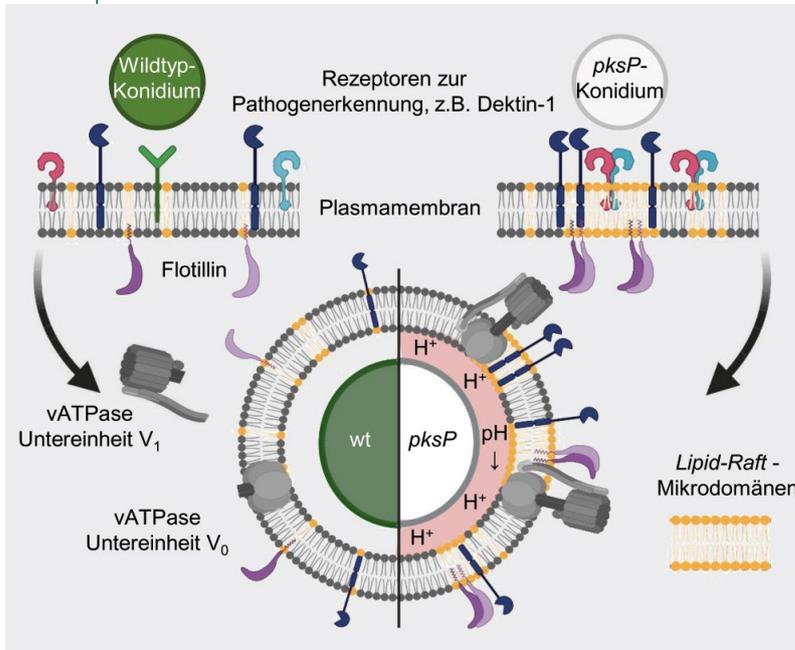
Normalerweise werden eingeatmete Partikel wie auch Sporen von z. B. Makrophagen in einem Prozess, der als Phagozytose bezeichnet wird, erkannt und internalisiert. Die membranumhüllten Sporen (beispielsweise nicht melanisierte Konidien der *pksP*-Mutante) befinden sich dann intrazellulär in Phagosomen, die durch weitere Schritte zu Phagolysosomen reifen können, welche durch einen niedrigen pH-Wert und das Vorhandensein reaktiver Sauerstoffspezies und aggressiver Enzyme charakterisiert sind (Abbildung 6). Dadurch werden eingeatmete Mikroorganismen in der Regel verdaut, also abgetötet. Bei *A. fumigatus* haben wir beobachtet, dass Sporen – solange sie ihre Melaninhülle besitzen – schlechter erkannt und phagozytiert

ABB. 6 | HEMMUNG DER PHAGOSOMENANSÄUERUNG DURCH DHN-MELANIN VON *A. FUMIGATUS*



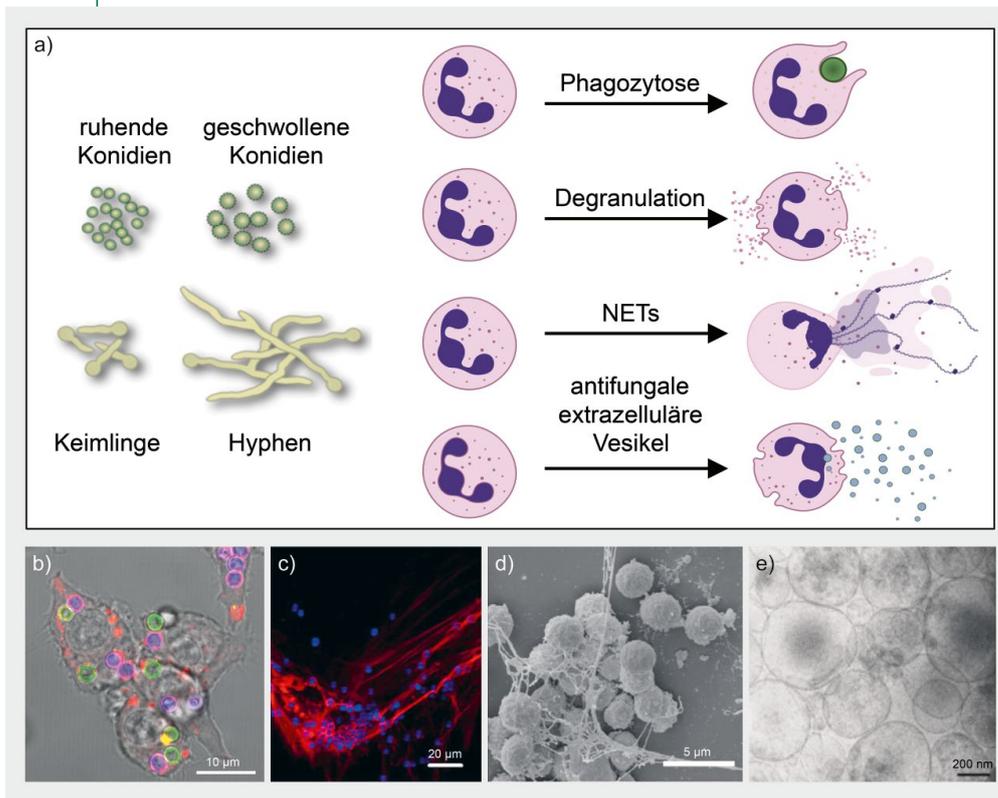
a) Schematische Darstellung der intrazellulären Prozessierung von Konidien der weißen *pksP*-Mutante und von grünen Wildtyp-Konidien; für Details siehe Text. b) Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen der Ansäuerung von Phagosomen in RAW264.7 Makrophagen; eine Makrophage hat gleichzeitig Wildtyp-Konidien (in grün markiert) und Konidien der weißen *pksP*-Mutante (in blau markiert) phagozytiert. Angesäuerte konidienhaltige Phagosomen sind mit LysoTracker rot gefärbt. Nur *pksP*-Konidien zeigen einen roten Ring, charakteristisch für angesäuerte Phagosomen. Fotos: a) T. Heinekamp, b) aus [23].

ABB. 7 | INTERAKTION VON *A. FUMIGATUS*-KONIDIEN MIT DER PHAGOSOMENMEMBRAN



Das DHN-Melanin der Konidien stört die Ausbildung von *Lipid-Raft*-Mikrodomänen, die für die Funktionsfähigkeit der Phagosomen bedeutsam sind. Ausschnitt aus der Membran von Phagosomen (oben) und Darstellung der Membran eines Phagosoms (unten); dargestellt ist die Situation nach Internalisierung eines grünen Wildtyp-Konidiums (links) und eines weißen *pksP*-Konidiums (rechts). Für Details siehe Text.

ABB. 8 | AKTIVITÄT NEUTROPHILER GRANULOZYTEN GEGEN *A. FUMIGATUS*



a) Übersicht über die Abwehrmechanismen neutrophiler Granulozyten. b) Immunfluoreszenzmikroskopie phagozytierter Konidien nach Ko-Infektion mit melanisierten Konidien sowie der pigmentlosen *pksP*-Mutante. c) Fluoreszenzmikroskopie und d) REM-Aufnahme von Netzfäden gegen Konidien. e) TEM-Aufnahme extrazellulärer Vesikel. Fotos: b) F. Schmidt, c, d) aus [24], e) aus [25].

werden (Tarnkappeneffekt). Wird die Phagozytose dann doch eingeleitet, wenn die Sporen z. B. schwellen, werden die Konidien von Membranen umschlossen, in die Zelle gezogen (internalisiert) und so in die Phagosomen aufgenommen. Durch deren anschließende Verschmelzung mit zahlreichen zellulären Vesikeln, den Lysosomen, entsteht das angesäuerte Phagolysosom. Dieses bildet die Grundvoraussetzung für die Aktivierung verschiedener abbauender Enzyme wie z. B. Proteasen zum Abbau von Proteinen (Abbildung 6). Das Resultat der Phagozytose mit intrazellulärer Prozessierung der Sporen ist das Abtöten der Pathogene, die Sekretion bestimmter Botenstoffe, den Zytokinen, zur Rekrutierung weiterer Immunzellen, und die Präsentation von Antigenen für Zellen des erworbenen Immunsystems.

Ganz anders verhält es sich allerdings mit melanisierten Konidien. Deren Phagozytose ist verzögert, und wenn sie dann doch in Phagosomen landen, weisen diese eine verminderte Ansäuerung auf. Als Resultat können Makrophagen Konidien mit Melanin schlechter abtöten, die Konidien überleben in den Makrophagen und sind sogar geschützt vor weiteren Immunzellen (Abbildung 6). Fehlt die Melaninhülle in den Konidien, wie z. B. in der „weißen“ *pksP*-Mutante, ist dagegen der normale Prozess der Phagozytose zu beobachten, also eine vollständige Ansäuerung und effiziente Abtötung aufgenommener Konidien (Abbildung 6). Diese und weitere Ergebnisse belegten die große Bedeutung von DHN-Melanin für die Immuneva-

sion. Der zu Grunde liegende molekulare Mechanismus war allerdings für lange Zeit ungeklärt und konnte erst kürzlich von uns entschlüsselt werden. Es handelt sich um einen neuen Pathogenese-Mechanismus, der darauf beruht, dass DHN-Melanin die Bildung von *Lipid-Raft*-Mikrodomänen in der phagosomalen Membran stört, wodurch die Bildung funktionaler Phagolysosomen verhindert wird (Abbildung 7). Die Konsequenz ist eine reduzierte Rekrutierung verschiedener Proteine an die Membran des Phagosoms. Eines dieser Proteine ist die vakuoläre (v)ATPase, eine Protonenpumpe, welche Wasserstoff-

ionen in das Lumen der Phagosomen pumpt. Dieser Ionentransport ist Grundlage der bereits beschriebenen Absenkung des pH-Wertes. *Lipid Rafts* bilden die Plattform für den Zusammenbau der vATPase-Komplexe in der phagosomalen Membran (Abbildung 7). Eine Reduktion von *Lipid-Raft*-Strukturen in der Membran hat eine verminderte Ansäuerung von Phagosomen, die melanisierte Konidien enthalten, zur Folge. Dadurch wird verhindert, dass Sporen schnell abgetötet werden, und deren verlängerte Überlebenszeit ermöglicht ihre Auskeimung und die Infiltration der Lunge. *Lipid Rafts* in der phagolysosomalen Membran werden durch die Chaperone Flotillin (Flot)-1 und Flot-2 stabilisiert (Abbildung 7). Diese Erkenntnis wurde mit Hilfe von *knockdown*-Experimenten in Zellkulturen und der Untersuchung von Flot-*knockout*-Mäusen erlangt. Menschen mit einem bestimmten Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) im Flot-1 Gen besitzen ein erhöhtes Risiko, an einer invasiven Aspergillose zu erkranken [23]. Die Entdeckung dieses SNPs kann in Zukunft helfen, Risikopatienten zu erkennen.

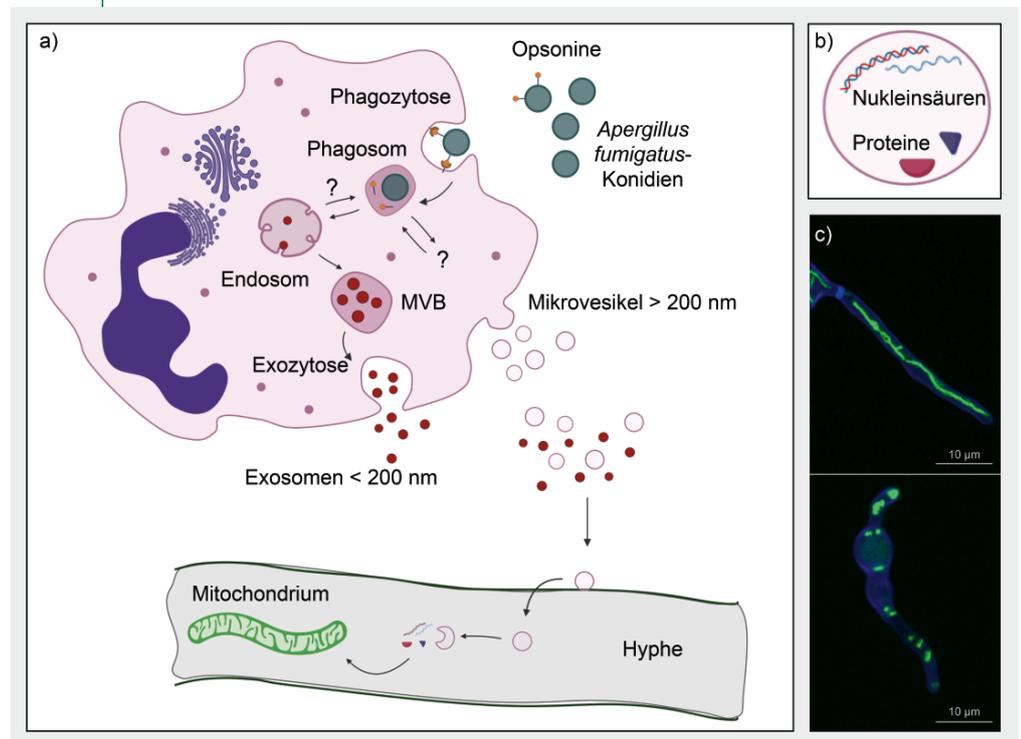
Auf Grund unserer Erkenntnisse zur Interferenz von Konidien mit der Reifung funktionaler Phagolysosomen versuchen wir auch Therapieoptionen zu evaluieren. Ein Ansatz basiert auf der Verwendung von polymerbasierten Nanopartikeln kombiniert mit makromolekularen Prodrugs, die erst nach Aufnahme im Sporen-enthaltenden Phagosom von Makrophagen freigesetzt werden und dort gezielt wirken. Es sollte möglich sein, phagosomale Pathogene mit solchen Nanopartikeln, die mit Antimykotika beladen sind, zu erreichen und dadurch sehr gezielt abzutöten. Auf diese Weise könnten neue Wirkstoffe für die Therapie von Pilzinfektionen eingesetzt werden, mit dem zusätzlichen Vorteil von geringeren Nebenwirkungen für die Patienten. Unsere Erkenntnisse eröffnen möglicherweise neue Behandlungsmöglichkeiten auch für andere Infektionserreger, die in Phagosomen überleben.

Antifungale extrazelluläre Vesikel zur Abtötung von Pilzen

Einen zweiten Zelltyp, der vermutlich zur Abwehr einer *Aspergillus*-Infektion am wichtigsten ist, bilden neutrophile Granulozyten, die verschiedene Angriffsmechanismen gegen Pilze besitzen. Auch diese kurzlebigen, aggressiven Immunzellen kön-

nen Konidien und kurze Keimlinge phagozytieren (Abbildung 8). Wenn die ausgekeimten Sporen und die Keimlinge zu groß werden, können sie weder von Makrophagen noch von neutrophilen Granulozyten phagozytiert werden. Dann ist die Abtötung solcher Keimlinge und auch Hyphen durch extrazelluläre Mechanismen neutrophiler Granulozyten erforderlich. Dazu zählt z. B. die Degranulation: Die Zellen scheiden einen Cocktail von aggressiven, Mikroorganismen abtötenden und verdauenden Enzymen aus. Einen weiteren potenziellen Mechanismus haben wir beobachtet, als neutrophile Granulozyten nach Ko-Inkubation mit Sporen und Hyphen von *A. fumigatus* „neutrophile extrazelluläre Netze“ (NETs) produzierten [24] (Abbildung 8). Diese schon vorher bekannten Chromatinfasern werden von Immunzellen wie ein Netz ausgeworfen und sollen die Verbreitung von Infektionserregern im Gewebe verhindern. Auf *C. albicans* wirken die in den Netzen vorhandenen Proteine fungizid; bei *A. fumigatus* konnten wir dies nicht beobachten, so dass die Bildung von NETs durch neutrophile Granulozyten kein wirksames Mittel der Abtötung darstellt.

ABB. 9 | BIOGENESE VON ANTIFUNGALEN EXTRAZELLULÄREN VESIKELN



a) Für die Produktion von antifungalen extrazellulären Vesikeln (afEVs) müssen neutrophile Granulozyten Wildtyp-Konidien phagozytieren. Die dadurch erzeugten Signale für die Produktion von afEVs sind unbekannt. Extrazelluläre Vesikel können von der Membran abgeschnürt werden (Mikrovesikel) oder entstehen durch Integration von kleinen Vesikeln in Endosomen und der Bildung von multivesikulären „Bodies“ (MVBs), die zur Zelloberfläche bewegt werden und die Exosomen entlassen. Mikrovesikel und Exosomen adhären an Hyphe und werden sogar in Hyphe aufgenommen. b) Beispiele für die Fracht von extrazellulären Vesikeln. c) Fluoreszenzaufnahmen von Mitochondrien (grün) in einer Hyphe von *A. fumigatus* (blaue Umrandung), oben: unbehandelt, unten: behandelt mit afEVs von neutrophilen Granulozyten. Es ist deutlich die Fragmentierung der Mitochondrien zu erkennen, die auf die Abtötung der Hyphe hinweist. Fotos: c) aus [25].

Anders verhält es sich mit Pilzhyphe abtötenden extrazellulären Vesikeln, die von Neutrophilen gebildet werden [25]. Vermutlich produziert jeder neutrophile Granulozyt ständig kleine, membranumfasste, extrazelluläre Vesikel. Sporen von *A. fumigatus* induzieren nun die Produktion von Vesikeln, die Pilzhyphe abtöten können (antifungale extrazelluläre Vesikel), die z. T. sogar von den Pilzhyphe aufgenommen werden und so vermutlich noch besser ihre toxische Fracht auf die Pilze übertragen können (Abbildung 9). Damit wurde eine neue extrazelluläre Waffe der Neutrophilen gegen Pilze entdeckt, die zur Entwicklung neuer Diagnostika und Therapieformen verhelfen könnte. So wäre es denkbar, extrazelluläre Vesikel mit bestimmte Krankheitserreger abtötenden Proteinen oder anderen Molekülen mit Hilfe von synthetischer Biologie zu füllen und Patienten zu verabreichen. Ebenso wäre denkbar, zur Diagnostik nach Pilz-spezifischen extrazellulären Vesikeln im Blut von Patienten zu fahnden.

Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen gehen mit Sterberaten von 30–90 Prozent einher und töten weltweit jährlich mehr als 1,5 Millionen hauptsächlich immungeschwächte Menschen. Trotz dieser Gefahr werden invasive Pilzinfektionen oft zu spät diagnostiziert und ihre Therapiemöglichkeiten sind begrenzt. Die aktuelle Forschung hat zum Ziel, sowohl die Verteidigungsstrategien des menschlichen Wirts als auch die Mechanismen verstehen zu lernen, mit denen Pilze die Immunabwehr unterlaufen können. Wichtige Immunzellen sind Makrophagen und neutrophile Granulozyten.

GLOSSAR

fakultative Pathogene: Erreger, die einen Wirt mit geschwächtem Immunstatus benötigen, um Krankheiten zu verursachen.

nosokomiale Keime: Krankheitserreger, die im Verlauf eines Krankenhausaufenthalts eine Infektion verursachen.

Phagozyten: Fresszellen (Makrophagen, Granulozyten), die Mikroorganismen aufnehmen und zerstören.

Oomyceten: Die Eipilze bilden eine eigene Organismengruppe, die enger mit Algen als mit Pilzen verwandt ist. Daher werden sie auch als Schein- oder Algenpilze bezeichnet. Zu den Eipilzen zählen viele Pflanzenpathogene, wie z. B. *Phytophthora infestans*, der Erreger der Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffeln.

Opsonine: Körpereigene Proteine, die an Mikroorganismen binden und diese für die Erkennung durch Phagozyten markieren.

Lipid-Raft-Mikrodomänen: Kleine (10–200 nm) Bereiche in Zellmembranen mit einer speziellen Lipid- und Proteinzusammensetzung. Lipid Rafts zeichnen sich durch eine charakteristische Anreicherung von Sterolen (Cholesterin) und Sphingolipiden aus. Als geordnete Membrandomänen dienen Lipid Rafts z. B. der Bildung von Molekülclustern, die an der zellulären Signalübertragung beteiligt sind.

*Einige pathogene Pilze, wie *Aspergillus fumigatus*, interferieren mit der Reifung von Phagosomen und können so in diesen Zellkompartimenten, geschützt vor dem restlichen Immunsystem, eine bestimmte Zeit überleben und sich dann ausbreiten. Es wird deshalb in Zukunft wichtig sein, gezielt Wirkstoffe in Phagosomen transportieren zu können, um solche intrazellulären Krankheitserreger effektiv zu erreichen. Neutrophile Granulozyten sind essentiell für die Abwehr von Pilzkrankungen. Sie produzieren auch antifungale extrazelluläre Vesikel, die *A. fumigatus* abtöten und die ein großes Potenzial als neuartiger Therapieansatz gegen Infektionen, aber auch für die Diagnose von Infektionskrankheiten aufweisen.*

Summary

Life-threatening fungal infections

*Invasive fungal infections are associated with mortality rates ranging from 30–90 per cent and kill more than 1.5 million mainly immunosuppressed people every year worldwide. Despite this threat, the diagnosis of these invasive fungal infections is often delayed and therapeutic options are limited. Current research aims at understanding defense strategies of the human host as well as the mechanisms allowing fungi to evade the immune defense. Important immune cells are macrophages and neutrophilic granulocytes. Some pathogenic fungi – like *Aspergillus fumigatus* – interfere with the maturation of phagosomes in these cells and are able to survive for a certain time in this cell compartment – well protected against the remaining immune system – and then they spread. Thus – in the future – it will be important to specifically target phagosomes and transport substances into them to fight such intracellular pathogens. Neutrophilic granulocytes are essential for defending invasive fungal infections. These cells also produce antifungal extracellular vesicles that kill *A. fumigatus*. Extracellular vesicles do not only have a great potential as novel therapeutic approach against infections but also for the diagnosis of infectious diseases.*

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Mitarbeitern für die exzellenten Kooperationen zwischen den verschiedenen Gruppen unserer Forschungsprogramme. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durch den SFB/TR 124 *FungiNet* – Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt – Netzwerke der Interaktion, den SFB 1278 *PolyTarget* – Polymerbasierte Nanopartikel-Bibliotheken für die Entwicklung zielgerichteter anti-inflammatorischer Strategien, das DFG-Exzellenzcluster *Balance of the Microverse* und das BMBF-Programm *InfectControl* unterstützt. Einige Abbildungen wurden mit BioRender.com erstellt.

Schlagworte

Pilze, Pilzinfektionen, Immunzellen, Immunevasion, extrazelluläre Vesikel, Phagosomen

Literatur

- [1] D. L. Hawksworth, R. Lücking (2017). Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiol. Spectr.* 5, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016>
- [2] C. L. Schmitt et al. (2008). United States Department of Agriculture: The Malheur National Forest. Location of the World's Largest Living Organism [The Humongous Fungus].
- [3] M. C. Fisher et al. (2020). Threats Posed by the Fungal Kingdom to Humans, Wildlife, and Agriculture. *mBio* 11, <https://doi.org/10.1128/mBio.00449-20>
- [4] A. Casadevall et al. (2017). Melanin, Radiation, and Energy Transduction in Fungi. *Microbiol Spectr* 5, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0037-2016>
- [5] G. De Middeleer et al. (2019). Fungi and Mycotoxins in Space – A Review. *Astrobiology* 19, 915–926.
- [6] M. G. A. van der Heijden et al. (2015). Mycorrhizal ecology and evolution: the past, the present, and the future. *New Phytol* 205, 1406–1423.
- [7] A. Genre et al. (2020). Unique and common traits in mycorrhizal symbioses. *Nat Rev Microbiol* 18, 649–660.
- [8] J. Dupont et al. (2017). Fungi as a Source of Food. *Microbiol Spectr* 5, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0030-2016>
- [9] A. A. Brakhage (2013). Regulation of fungal secondary metabolism. *Nat Rev Microbiol* 11, 21–32.
- [10] M. C. Fisher et al. (2012). Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature* 484, 186–94.
- [11] W. Cao et al. (2022). Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. *Toxicol Mech Methods*, 1–25.
- [12] M. G. Blango et al. (2019). Conidial surface proteins at the interface of fungal infections. *PLoS Pathog* 15, e1007939.
- [13] A. Burmester et al. (2011). Comparative and functional genomics provide insights into the pathogenicity of dermatophytic fungi. *Genome Biol.* 12, R7.
- [14] N. M. Martinez-Rossi et al. (2021). State-of-the-Art Dermatophyte Infections: Epidemiology Aspects, Pathophysiology, and Resistance Mechanisms. *J Fungi (Basel)*, 629.
- [15] P. Bacher et al. (2019). Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against *Candida albicans*. *Cell* 176, 1340–1355.e15.
- [16] M. H. Mirhakkak et al. (2021). Metabolic modeling predicts specific gut bacteria as key determinants for *Candida albicans* colonization levels. *Isme j* 15, 1257–1270.
- [17] K. Am. Marr et al. (2021). Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 27, 18–25.
- [18] F. L. van de Veerdonk et al. (2017). Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 524–527.
- [19] A. A. Brakhage et al. (2010). Interaction of phagocytes with filamentous fungi. *Curr Opin Microbiol* 13, 409–15.
- [20] V. Aimananda et al. (2009). Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature* 460, 1117–21.
- [21] V. Voltersen et al. (2018). Proteome Analysis Reveals the Conidial Surface Protein CcpA Essential for Virulence of the Pathogenic Fungus *Aspergillus fumigatus*. *mBio* 9, <https://doi.org/10.1128/mBio.01557-18>.
- [22] T. Heinekamp et al. (2015). Interference of *Aspergillus fumigatus* with the immune response. *Semin Immunopathol* 37, 141–52.
- [23] F. Schmidt et al. (2020). Flotillin-Dependent Membrane Microdomains Are Required for Functional Phagolysosomes against Fungal Infections. *Cell Rep* 32, 108017.
- [24] S. Bruns et al. (2010). Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA. *PLoS Pathog* 6, e1000873.
- [25] I. A. Shopova et al. (2020). Human Neutrophils Produce Antifungal Extracellular Vesicles against *Aspergillus fumigatus*. *mBio* 11, <https://doi.org/10.1128/mBio.00596-20>
- [26] A. A. Brakhage et al. (1999). Pigment Biosynthesis and Virulence. *Contrib Microbiol* 2, 205–215.
- [27] B. Jahn et al. (2000). Interaction of human phagocytes with pigmentless *Aspergillus* conidia. *Infect Immun* 68, 3736–9.

Verfasst von:



Franziska Schmidt studierte Biologie (Bachelor) an der Friedrich-Schiller-Universität Jena und absolvierte von 2014–2016 den Masterstudiengang Mikrobiologie ebenfalls in Jena. Seit 2016 war sie Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Axel Brakhage am Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI) in Jena. Seit 2021 ist sie Postdoc in derselben Gruppe.



Thorsten Heinekamp studierte Biologie (Diplom) an der Universität Bielefeld. Die Promotion erfolgte 2002 an der Universität Göttingen, seit 2003 ist er Postdoc, wissenschaftlicher Mitarbeiter und Gruppenleiter in der Abteilung von Axel Brakhage, erst an der Universität Hannover, dann am Leibniz-HKI in Jena.



Axel Brakhage hat seit 2004 den Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekularbiologie am Institut für Mikrobiologie der Universität Jena inne und ist seit 2005 Direktor des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI) in Jena sowie Leiter der Abteilung Molekulare und Angewandte Mikrobiologie. Er ist Sprecher des SFB/TR „Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt – Netzwerke der Interaktion (FungiNet)“, des Exzellenzclusters Balance of the Microverse, und des BMBF-Konsortiums InfectControl.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Axel A. Brakhage
Leibniz Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie (Leibniz-HKI)
Adolf-Reichwein-Str. 23, 07745 Jena
Email: axel.brakhage@leibniz-hki.de



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

