



# Candida albicans und unsere körpereigene Abwehr

## Wechselwirkungen mit den Immunorganen des Körpers

von Dipl.-Biologe Joachim Hartmann

veröffentlicht in SANUM-Post Nr. 19/1992, Seite 7 - 8

Die folgenden Ausführungen bilden einen Hintergrund zu der Entwicklung der bereits in der SANUM-Post Nr. 18 vorgestellten neuen SANUM-Präparate ALBICANSAN und EXMYKEHL, die eine erfolgreiche biologische Therapie der so verbreiteten Mykosen in den verschiedenen Erscheinungsformen in Aussicht stellen. Bei Kontakt eines Säugetier-Organismus mit Zellen des Hefepilzes *Candida albicans* ist die Entscheidung, ob eine *Candida*-Infektion sich manifestiert, immer das Ergebnis der Wechselwirkungen der hefeeigenen Virulenzfaktoren mit den Abwehrmechanismen des Wirtes. Für eine stattfindende Infektion ist insbesondere die Fähigkeit der *Candida*-Zellen zum Anheften an die Wirtszellen entscheidend (Adhärenz). Dieser einleitende Schritt ist abhängig von der Zellwandoberfläche der Hefezellen sowie von möglichen Rezeptoren an Körperzellen, die mit den Hefestrukturen interagieren können.

Von den drei Hauptbestandteilen der Zellwand von *Candida albicans* dienen die Polysaccharide Glukan und Chitin der Strukturhaltung und Formgebung der Hefezellen. Das dritte Polymer Mannan besteht aus Mannoseeinheiten, wobei die Gerüstkette wie beim Glukan gelegentlich in Seitenketten verzweigt. Das Polysaccharid ist an Zellwand-Proteine gekoppelt und wird deshalb als Mannoprotein bezeichnet. Dieses Glykoprotein hat sehr wichtige funktionelle Eigenschaften bei der Manifestierung der Candidose. Es bewirkt nämlich die Adhärenz von *Candida albicans*-Zellen an die Wirtszellen. Es

wurden verschiedene Testmodelle eingesetzt, um die Anheftung von *Candida albicans* an menschliche Zellen *in vitro* zu studieren. Zur Beobachtung kamen dabei Keratinozyten, Mundschleimhautzellen, Uroepithelzellen und vaginale Epithelzellen, Fibrinthromben sowie Kunststoffoberflächen als Prothesensimulation.

### Einflüsse zur Adhärenz der *Candida*-Zellen

Der Übergang von der Hefe- in die Myzelform läßt sich durch morphologische Veränderungen in der Feinstruktur der Zellwand elektronenoptisch nachweisen. Es wird hierbei eine Fibrillenschicht aus Mannoprotein der äußersten Zellwandschicht aufgelagert. Unter bestimmten Kulturbedingungen ist das Ausmaß der Fibrillenbildung so groß, daß sie in die Umgebung ausgeschieden werden. Eine hohe Konzentration von Saccharose bewirkt z.B. diese Fibrillenausscheidung. Die Fibrillenschicht wurde ebenfalls als wichtiger Faktor bei der Adhärenz von *Candida albicans* an Wirtszellen ermittelt. Isoliert man bei *Candida*-Patienten *Candida*-Zellen aus Mundschleimhaut-Abstrichen, so zeigen die Hefezellen eine starke Fibrillenschicht. Hier zeigt sich auf der Ebene der Zellmorphologie, wieso eine hohe Zuckerkonzentration im Munde die *Candida*-Besiedlung verstärkt.

Aus *Candida albicans* isoliertes Zellwand-Mannoprotein bindet an die verschiedenen Zellrezeptoren; wird jedoch das Polysaccharid vorher enzymatisch gespalten (mit  $\alpha$ -Mannosidase), so findet an den menschl-

chen Zellen keine Adhärenz mehr statt. Interessanterweise besitzt das Mannoprotein die Fähigkeit zur Komplementaktivierung. Dieses Enzymsystem ergänzt als Bestandteil des Abwehrsystems die immunologisch spezifischen Effekte der Antikörper durch seine Funktionen der Zellaktivierung, Zytolyse und Opsonisierung; durch Anlagerung von Opsoninen (Komplementfaktoren) werden Zellen phagozytierbar. Aus den vielen Bestandteilen der Komplement-Reaktionskaskade reagiert das Mannoprotein von *Candida albicans* mit den Abbauprodukten der dritten Komponente (iC3b, C3d).

Diese Komplement-Rezeptoren sind besonders stark ausgeprägt bei virulenten *Candida albicans*-Stämmen, was hier mit der Fähigkeit zur Ausbildung der Myzelphase korreliert. Es wurde nämlich festgestellt, daß die Adhärenz von *Candida albicans* an Epithelzellen in der Pilzphase wesentlich stärker stattfindet als in der Hefeform. Bestimmte Oberflächenantigene werden nur auf den Pilzmyzelien während der Kolonisierung von menschlichem Gewebe ausgebildet. Tatsächlich wurden auch die Komplement-Rezeptoren in weitaus größerer Zahl auf der Oberfläche der Myzelform gefunden.

Als Hypothese für die Funktion des Nachahmens der physiologischen Komplement-Rezeptoren durch *Candida albicans* wurde formuliert: **Durch die Bildung von Komplement-Komponenten wird deren nachfolgender Abbau erleichtert; dadurch wird reaktionsfähiges**



**Komplement aus dem Verkehr gezogen.** Die Bindung zwischen Komplement-Bestandteilen und Komplement-Rezeptoren auf den Candida-Zellen beruht auf einer lektinähnlichen Wirkung der Komplement-Komponente C3. Lektine sind Proteine mit Erkennungsorten für spezielle Polysaccharidstrukturen. Auch hierdurch wird wieder die besondere Funktion des Candida-Mannoproteins belegt.

### Phasen und Faktoren der Immunabwehr

Die zelluläre Immunabwehr spielt die zentrale Rolle in der Abwehr von *Candida albicans*. Ausgelöst durch bestimmte antigene Oberflächenstrukturen der Candida-Zellen wird die T-Lymphozyten-Population stimuliert. Diese bewirkt durch Ausschüttung von Lymphokinen

1. die chemotaktische Anziehung von zirkulierenden Monozyten (Makrophagen und Antigen präsentierenden Zellen),
2. die Aktivierung der Gewebsmakrophagen zu verstärkter Phagozytose,
3. die Hemmung der Entfernung der Makrophagen vom Infektionsort.

Eine intakte zelluläre Immunabwehr vermag durch Phagozytose sowohl die Hefeform als auch die Myzelform von *Candida albicans* zu schädigen. Hat sich jedoch erst einmal eine Candidose verankert, ist die Effektivität der Makrophagen stark eingeschränkt. Anscheinend bewirken die auf den Myzeloberflächen zahlreich vorhandenen Komplement-Rezeptoren die Ausbildung von Komplementbrücken zwischen mehreren Candida-Hyphen, so daß diese größeren Aggregate nicht mehr leicht phagozytiert werden können.

Die Brückenbildung erfolgt zwischen schon opsonierten Candida-Zellen, die durch den Komplementfaktor C3 via Akzeptor gebunden wurden, und freien Rezeptoren auf Candida-Zel-

len für die Komplementfaktoren iC3b und C3d. Hierdurch wird ebenfalls wieder Komplement entfernt, um das die Rezeptoren auf den Makrophagen konkurrieren. Auch dies schränkt die Phagozytose-Möglichkeit ein. Die Erkennung von opsonierten Candida-Zellen durch Makrophagen und Granulozyten wird gehemmt.

Die Makrophagen, welche vorwiegend durch die in ihren Lysosomen enthaltenen Enzyme Säurehydrolase und Peroxidase die phagozytierten Mikroorganismen abtöten und verdauen, werden in ihrer Tätigkeit durch die neutrophilen Granulozyten unterstützt. Letztere besitzen als Wirkstoff das Enzym Myeloperoxidase, welches die Candida-Proteine in Gegenwart von  $H_2O_2$  und Halogen-Anionen halogeniert. Die Myeloperoxidase bindet bevorzugt am äußeren Mannoprotein der Candida-Zellen an, die sich jedoch dieser Attacke durch eine Art „Mimikry“ entziehen. So werden von phagozytierten Candida-Hyphen Substanzen ausgeschieden, welche sich an die Candida-Rezeptoren der Granulozyten-Oberfläche anlagern und hiermit die eigentliche Aufgabe, nämlich die Bindung der Granulozyten an noch lebende Myzelien, verhindern.

Auf der Ebene der humoralen Immunität entzieht sich *Candida albicans* durch den Hefe-Myzel-Dimorphismus den Abwehrmechanismen. Während dieser Morphogenese werden neben den äußersten Zellwandlagen auch tiefere Schichten chemisch umgebaut bzw. abgestoßen. Daher können nun die gegen Hefeformen gerichteten Antikörper den jetzt als Pilzmyzel auftretenden Erreger nicht mehr „erkennen“ und verlieren ihre Schutzfunktion.

Die Anpassungsmechanismen von *Candida albicans* an die Immunabwehr des menschlichen Wirtes sind, wie dargestellt, sehr subtil und weitreichend. Der Hefepilz besitzt Eigenschaften, die nahezu auf allen Ebenen die gegen ihn gerichteten Ab-

wehrversuche unterlaufen. Das beinahe „intelligente“ Bindungs- und Gegenbindungskonzept auf der Ebene von Komplement und Candida-Komplement-Rezeptoren tritt auch nur bei der besonders virulenten Spezies *Candida albicans* auf, nicht bei den weniger pathogenen weiteren Candida-Spezies. Der pathogene Mikroorganismus *Candida albicans* stellt somit das Beispiel eines - aus seiner Sicht - überaus gut gelungenen Parasitismus dar.

Der Pleomorphismus im Sinne von Professor Enderlein wird am Beispiel *Candida albicans* auch unter modernen immunbiologischen Gesichtspunkten widerspiegelt. Die Ebenen des Pleomorphismus bei *C. albicans* umfassen:

- die pleomorphistisch-klinische Manifestation einer Candidiasis
- den Hefe-Myzel-Dimorphismus
- den Generationszyklus von *C. albicans* mit einem Basidiomyzeten-Pilz
- die parasitische Adaption im Wirtsorganismus Mensch
- die Realisierung des Konzeptes nach Enderlein zur Entwicklung der neuen SANUM-Präparate ALBICANSAN und EXMYKEHL.