

Ein alternativer antifungaler Ansatz: Sabotage der Anpassungsfähigkeit pathogener Pilze durch Modulation von TORC1-Netzwerken, epigenetischer Plastizität, Stressachsen, Membranbiophysik und Eisenhomöostase

Autoren:

Lutz Seidel^{1*}, Paul Martin²

Affiliation:

¹ Unabhängiger Forscher, Plauen, Deutschland

² Unabhängiger Forscher, Plauen, Deutschland

Korrespondenzautor:

Lutz Seidel

E-Mail: phirouu@gmail.com

Schlüsselwörter:

antifungale Resistenz; TORC1-Signalwege; epigenetische Plastizität; pilzliche Stressantwort; *Candida albicans*; One-Health

ABSTRACT

Die antifungale Resistenz nimmt weltweit rapide zu und gefährdet die Wirksamkeit der wenigen verfügbaren Wirkstoffklassen. Bestehende Antimykotika greifen überwiegend einzelne Enzyme oder lineare Stoffwechselwege an, die evolutionär leicht zu umgehen sind. Dieses konzeptionelle Papier schlägt eine alternative therapeutische Strategie vor, die nicht auf die Hemmung klassischer Zielstrukturen wie Ergosterol- oder Zellwandsynthese abzielt, sondern auf die Sabotage der systemischen Anpassungsfähigkeit pathogener Pilze. Wir integrieren mechanistische, genetische und netzwerkbasierende Überlegungen und zeigen, wie fungenspezifische Module des TORC1-Netzwerks, epigenetische Plastizität, Stressachsen (HOG, MAPK, Calcineurin), Membranbiophysik und Eisenhomöostase unter wirtsabhängigen Bedingungen gezielt moduliert

werden können. Am Beispiel von *Candida albicans* entwickeln wir ein konzeptionelles Arbeitsmodell, das verdeutlicht, wie kontextabhängige Aktivierung (37–40 °C, Serum, ROS, Hypoxie) antifungale Aktivität im Wirt ermöglicht, ohne Umwelt-Selektionsdruck zu erzeugen. Dieser Ansatz ist resistenzrobust, One-Health-kompatibel und könnte die Grundlage für eine neue Klasse antifungaler Therapeutika bilden, die die Anpassungsfähigkeit von Pilzen statt einzelner Enzyme angreift.

Einleitung

Pilzinfektionen stellen eine zunehmend ernsthafte Bedrohung für die globale Gesundheit dar, insbesondere bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten, in Intensivstationen und bei Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen. Trotz dieser wachsenden Belastung ist die therapeutische Landschaft alarmierend begrenzt: Es stehen nur drei große Klassen von Antimykotika zur Verfügung, und jede von ihnen ist von steigenden Resistenzraten betroffen. Das Auftreten multiresistenter Arten wie *Candida auris*, die Ausbreitung azolresistenter *Aspergillus fumigatus*-Stämme und die zunehmende Echinocandin-Resistenz bei *Candida glabrata* verdeutlichen die Fragilität der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten.

Ein wesentlicher Treiber dieser Krise ist der umfangreiche Einsatz von Azol-Fungiziden in Landwirtschaft und Umwelt, der Mutationen selektiert, die Kreuzresistenzen gegenüber medizinischen Azolen vermitteln. Diese umweltgetriebenen Resistenzmechanismen finden sich inzwischen weltweit in klinischen Isolaten wieder und zeigen, dass klassische antifungale Strategien – die auf die Hemmung einzelner Enzyme oder linearer Stoffwechselwege abzielen – evolutionär vorhersehbar und daher verwundbar sind.

Dieses Papier schlägt einen konzeptionellen Paradigmenwechsel vor: Anstatt einzelne Enzyme zu blockieren, richten wir den Fokus auf die Sabotage der systemischen Anpassungsfähigkeit pathogener Pilze. Anpassungsfähigkeit ist ein zentraler Virulenzfaktor, der es Pilzen ermöglicht, thermischen Stress, oxidative Belastung, Nährstoffmangel, Immunabwehr und Antimykotika zu überstehen. Durch die Modulation zentraler Knotenpunkte des TORC1-Netzwerks, der epigenetischen Plastizität, der Stressachsen, der Membranbiophysik und der Eisenhomöostase skizzieren wir eine Strategie, die darauf abzielt, die Entscheidungsprozesse von Pilzen unter Wirtsbedingungen zu stören. Ein solcher Ansatz könnte eine resistenzrobuste, One-Health-kompatible Alternative zu klassischen Antimykotika darstellen.

Methoden

Dieses Manuskript stellt ein konzeptionelles Framework vor und basiert daher nicht auf experimentellen Daten. Der methodische Ansatz beruht auf mechanistischer Integration, vergleichender Analyse pilzlicher Stressnetzwerke und theoretischer Modellierung. Das Framework wurde in drei komplementären Schritten entwickelt:

1. Netzwerkbasierte mechanistische Synthese

Publizierte Daten zu TORC1-Signalwegen, epigenetischer Regulation, Stressachsen (HOG, MAPK, Calcineurin), Membranbiophysik und Eisenhomöostase in *Candida albicans* und verwandten Pilzen

wurden systematisch zusammengeführt. Besonderes Augenmerk lag auf fungenspezifischen Regulatoren wie PPZ1, Set3C, Hda1/Rpd3 und TORC1-assoziierten Adapterproteinen. Ziel war es, Netzwerkknoten zu identifizieren, die für die Anpassungsfähigkeit im Wirt essenziell, aber in der Umwelt weniger relevant sind.

2. Kontextabhängige Stressmodellierung

Um zu bewerten, wie pilzliche Entscheidungsprozesse unter Wirtsbedingungen verändert werden, modellierten wir die Stressintegration bei 37–40 °C, in Anwesenheit von Serum, oxidativem Stress, Hypoxie und Eisenverschiebungen. Diese Bedingungen wurden mit Umweltbaselines (25–30 °C, neutraler pH, geringe ROS-Last, keine Serumfaktoren) kontrastiert. Dieser Vergleich ermöglichte die Identifikation von Stress-Vulnerabilitäten, die selektiv im Wirt auftreten.

3. Konzeptionelles genetisches Proof-of-Concept

Ein hypothetisches Mutantenpanel (z. B. Δ ppz1, Δ set3, Δ hda1, Δ hog1, Δ cna1 sowie Kombinationen) wurde konzeptionell entworfen, um zu illustrieren, wie Störungen in TORC1-abhängigen und epigenetischen Pfaden die Anpassungsfähigkeit beeinflussen würden. Erwartete Phänotypen wurden aus publizierten Funktionsstudien abgeleitet und in eine netzwerkbasierende Interpretation integriert. Dieser Ansatz liefert eine theoretische Grundlage dafür, wie die gleichzeitige Modulation mehrerer Module die Stressresilienz von Pilzen kollabieren lassen könnte.

Diese drei methodischen Komponenten bilden ein kohärentes konzeptionelles Modell, das die vorgeschlagene antifungale Strategie unterstützt: die Sabotage der Anpassungsfähigkeit anstelle der Hemmung einzelner Enzyme.

Ergebnisse

Da diese Arbeit ein konzeptionelles Modell beschreibt und keine experimentellen Daten enthält, werden die Ergebnisse als theoretisches Modell dargestellt, das zeigt, wie die Sabotage der Anpassungsfähigkeit die Stressresilienz von Pilzen unter Wirtsbedingungen kollabieren lässt. Das Modell integriert TORC1-Signalwege, epigenetische Plastizität, Stressachsen, Membranbiophysik und Eisenhomöostase in ein einheitliches Framework. Drei zentrale konzeptionelle Ergebnisse ergeben sich daraus:

1. TORC1-abhängige Anpassungsfähigkeit ist unter Wirtsbedingungen besonders verwundbar

Die Synthese publizierter Daten zeigt, dass TORC1-Signalwege in *Candida albicans* bei 37–40 °C, in Serum und unter oxidativem Stress deutlich stärker belastet sind als in der Umwelt. Fungenspezifische Regulatoren wie PPZ1 verstärken diese Belastung. Das Modell sagt voraus, dass bereits leichte Störungen der TORC1-abhängigen Stressintegration zu Fehlentscheidungen führen, die Wachstum, Morphogenese und oxidative Stressresistenz beeinträchtigen.

2. Epigenetische Plastizität ist ein schneller Anpassungsmotor, der gezielt verlangsamt werden kann

Chromatin-Regulatoren wie Set3C, Hda1/Rpd3 und SWI/SNF ermöglichen schnelle transkriptionelle Reprogrammierung. Das Modell zeigt, dass eine gezielte Verlangsamung dieser epigenetischen Übergänge – ohne globale Chromatintoxizität – die Stressantwort verzögert und zu transkriptioneller Trägheit führt, genau dann, wenn schnelle Anpassung nötig wäre. Diese Verzögerung wirkt synergistisch mit TORC1-Störungen.

3. Multi-Achsen-Interferenz führt zu einem netzwerkweiten Kollaps der Stressresilienz

Wenn TORC1-Fehlintegration, epigenetische Trägheit und verrauschte Stressachsen (HOG, MAPK, Calcineurin) gleichzeitig auftreten, sagt das Modell einen nichtlinearen Kollaps der Anpassungsfähigkeit voraus. Unter Wirtsbedingungen äußert sich dieser Kollaps in:

- extremer ROS-Sensitivität,
- gestörter Hyphenbildung,
- fehlerhaftem Membranumbau bei 37–40 °C,
- erhöhter Lipidperoxidation durch Eisenverschiebungen,
- verringerter Toleranz gegenüber Antimykotika.

Dieser netzwerkweite Zusammenbruch ist durch einzelne Mutationen kaum kompensierbar, was auf eine inhärente Resistenzrobustheit hinweist.

Diese konzeptionellen Ergebnisse stützen die zentrale Hypothese: Die Sabotage der Anpassungsfähigkeit – statt die Hemmung einzelner Enzyme – kann eine resistenzrobuste antifungale Strategie ermöglichen, die im Wirt aktiv, aber in der Umwelt inaktiv ist.

Diskussion

Dieses konzeptionelle Papier schlägt einen Strategiewechsel in der antifungalen Therapie vor: weg von der Hemmung einzelner Enzyme hin zur Sabotage der systemischen Anpassungsfähigkeit pathogener Pilze. Die Integration von TORC1-Signalwegen, epigenetischer Plastizität, Stressachsen, Membranbiophysik und Eisenhomöostase zeigt, dass die Anpassungsfähigkeit von Pilzen aus einem verteilten, redundanten und kontextabhängigen Netzwerk entsteht. Diese Architektur unterscheidet sich grundlegend von klassischen antifungalen Zielen und eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten, die von Natur aus resistenzrobust sind.

Klassische Antimykotika sind evolutionär vorhersehbar: Sie hemmen die Ergosterol-Synthese, die Zellwandsynthese oder die Membranintegrität. Diese Ziele stehen unter starkem Umweltselektionsdruck, insbesondere durch den massiven Einsatz von Azol-Fungiziden in der Landwirtschaft. Dadurch entwickeln sich Resistenzmechanismen wie Punktmutationen, Effluxpumpen-Überexpression oder Chromosomenduplikationen schnell und verbreiten sich global. Im Gegensatz dazu sind TORC1-Netzwerke, Chromatin-Regulatoren und Stressintegrationsachsen nicht durch Umweltfungizide vorselektiert und besitzen daher keine etablierten Resistenzpfade.

Das hier entwickelte Modell zeigt, dass die Störung der TORC1-abhängigen Stressintegration, die Verlangsamung epigenetischer Übergänge und das Einbringen von Rauschen in Stressachsen gemeinsam zu einem Kollaps der Stressresilienz führen können. Entscheidend ist, dass diese Verwundbarkeiten nur unter Wirtsbedingungen auftreten: bei 37–40 °C, in Serum, unter oxidativem Stress und bei Eisenverschiebungen. Diese Kontextabhängigkeit ermöglicht antifungale Aktivität im Wirt, ohne Umwelt-Selektionsdruck zu erzeugen – ein zentraler Vorteil im Sinne des One-Health-Ansatzes.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die mögliche Synergie mit bestehenden Antimykotika. Durch die Sabotage der Anpassungsfähigkeit könnten Toleranzschwellen sinken, Azol-Empfindlichkeit wiederhergestellt und die Wirksamkeit von Echinocandinen erhöht werden. Dies wäre besonders relevant bei Infektionen durch *Candida auris*, azolresistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme und echinocandinresistente *Candida glabrata*.

Dennoch bestehen Herausforderungen. Die selektive Modulation fungenspezifischer TORC1-Regulatoren darf die menschliche TOR-Signalgebung nicht beeinträchtigen. Epigenetische Eingriffe müssen reversibel und pilzselektiv sein, um Toxizität zu vermeiden. Zudem ist weitgehend unklar, welche chemischen Substanzen TORC1-Fehlintegration oder temperaturabhängige Membrandestabilisierung auslösen können. Eine experimentelle Validierung erfordert genetische Modelle, Transkriptomik, Lipidomik und funktionelle Assays unter wirtsähnlichen Bedingungen.

Insgesamt zeigt dieses konzeptionelle Framework einen vielversprechenden neuen Weg für die antifungale Wirkstoffentwicklung: die gezielte Störung der Entscheidungsarchitektur von Pilzen anstelle ihrer strukturellen Komponenten. Ein solcher Ansatz könnte eine resistenzrobuste, One-Health-kompatible Alternative zu klassischen Antimykotika darstellen.

Schlussfolgerung

Dieses konzeptionelle Papier entwickelt eine alternative antifungale Strategie, die darauf abzielt, die systemische Anpassungsfähigkeit pathogener Pilze zu sabotieren, anstatt einzelne Enzyme zu hemmen. Durch die Integration von TORC1-Signalwegen, epigenetischer Plastizität, Stressachsen, Membranbiophysik und Eisenhomöostase in ein einheitliches Modell schlagen wir einen therapeutischen Ansatz vor, der von Natur aus resistenzrobust und One-Health-kompatibel ist. Das Modell zeigt, dass pilzliche Verwundbarkeiten selektiv unter Wirtsbedingungen auftreten – etwa bei erhöhter Temperatur, oxidativem Stress, Serumfaktoren und Eisenverschiebungen – während sie in der Umwelt kaum relevant sind. Diese Kontextabhängigkeit eröffnet die Möglichkeit, antifungale Wirkstoffe zu entwickeln, die keinen Umwelt-Selektionsdruck erzeugen und somit die Resistenzentwicklung reduzieren.

Obwohl experimentelle Validierung notwendig ist, zeigt das hier vorgestellte Framework einen neuen Weg für die antifungale Wirkstoffentwicklung: die gezielte Störung der Entscheidungsarchitektur von Pilzen. Ein solcher Ansatz könnte bestehende Antimykotika ergänzen, die Empfindlichkeit resistenter Stämme wiederherstellen und langfristig zu einem nachhaltigeren und evolutionär stabileren antifungalen Arsenal beitragen.

Erklärungen

Finanzierung

Für diese Arbeit wurden keine externen Mittel bereitgestellt.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Ethikgenehmigung

Nicht zutreffend. Diese Arbeit ist konzeptionell und beinhaltet weder menschliche Probanden noch Patientendaten oder Tierversuche.

Einverständnis zur Teilnahme

Nicht zutreffend.

Einverständnis zur Veröffentlichung

Alle Autoren stimmen der Veröffentlichung dieses Manuskripts zu.

Datenverfügbarkeit

Es wurden keine neuen Datensätze erzeugt oder analysiert. Alle Informationen stammen aus bereits veröffentlichter Literatur.

Autorenbeiträge

L.S. entwickelte das konzeptionelle Framework, führte die mechanistische Integration durch und verfasste das Manuskript.

P.M. trug zur theoretischen Modellverfeinerung und zur Manuskriptüberarbeitung bei.

Beide Autoren haben die endgültige Version genehmigt.

Literatur

1. EFSA, ECDC, ECHA, EMA (2025). Auswirkungen des Einsatzes von Azol-Fungiziden auf klinische Resistenzen bei humanpathogenen Pilzen. Bericht der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit.
2. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC et al. (2024). *Aspergillus fumigatus*: systematische Übersicht zu Resistenzentwicklung und klinischen Ergebnissen. *Clinical Microbiology Reviews*.
3. Snelders E, Camps SM, Karawajczyk A et al. (2012). Triazol-Fungizide können Kreuzresistenzen gegenüber medizinischen Triazolen in *Aspergillus fumigatus* induzieren. *PLoS One*.
4. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J et al. (2022). Bewältigung der wachsenden Bedrohung durch antifungale Resistenzen. *Nature Reviews Microbiology*.
5. Lestrade PP, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE (2019). Voriconazol-Resistenz und Mortalität bei invasiver Aspergillose. *Clinical Infectious Diseases*.