



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Detektion von Gliotoxin, einem potentiellen Virulenzfaktor von
Aspergillus fumigatus, bei *Aspergillus fumigatus* und anderen
Schimmelpilzen**

Autor: Anna Maria Michalka
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. H. Hof

Das Mykotoxin Gliotoxin wird als sekundärer Metabolit von verschiedenen Schimmelpilzen der Spezies *Aspergillus* gebildet. Die darunter für den Menschen als Krankheitsverursacher klinisch bedeutsamste Spezies ist *Aspergillus fumigatus*. Gliotoxin besitzt in vitro und in vivo ein breites Spektrum immunsupprimierender Eigenschaften und kann im Serum von Patienten nachgewiesen werden, die an einer invasiven Aspergillose erkrankt sind.

Die Studien dieser Arbeit zielten auf die Untersuchung der Epidemiologie der Gliotoxinbildung innerhalb der Gattung *Aspergillus*. Für die Extraktion von Gliotoxin aus Kulturüberstand wurde eine valide Nachweismethode etabliert. Der kombinierte Einsatz aus HPLC- und MS/MS-Verfahren erwies sich dabei als ein zuverlässig reproduzierbares und hoch spezifisches Analyseverfahren. Durch Optimierung der Inkubationsbedingungen für die Kulturanzucht der Aspergillen konnte die Gliotoxinbildung signifikant erhöht werden.

Insgesamt wurden 158 *Aspergillus* Stämme vier verschiedener Spezies, die aus unterschiedlichen Patientenmaterialien und aus der Umwelt in verschiedenen Kliniken und Regionen Deutschlands und Österreichs isoliert wurden, in die Studie aufgenommen. Zwischen klinischen Isolaten und Umweltisolaten von *A. fumigatus* zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Gliotoxinbildung. In 98% der klinischen und 96% der Umweltisolate konnte Gliotoxin nachgewiesen werden. In deutlich geringeren Häufigkeiten wurde das Toxin in den Kulturüberständen von *A. niger* (56%), *A. terreus* (37%) und *A. flavus* (13%) detektiert. Die höchsten Gliotoxin Konzentrationen waren in klinischen *A. fumigatus* Isolaten und Umweltisolaten von *A. fumigatus* enthalten. *A. fumigatus*, der wichtigste humanpathogene Erreger der Gattung *Aspergillus*, zeigte sich in dieser Studie als häufigster und mengenmäßig größter Produzent von Gliotoxin. Da nahezu alle klinischen Isolate und Umweltisolate von *A. fumigatus* Gliotoxin bilden können, konnte eine Korrelation zwischen der Fähigkeit zur Gliotoxinbildung und der Herkunft der Stämme nicht gezeigt werden.

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine Beteiligung von Gliotoxin bei der Etablierung einer *Aspergillus* Infektion hin und bekräftigen die Hypothese einer möglichen Funktion von Gliotoxin als Virulenzfaktor bei der invasiven Aspergillose.