

Feldzug zur Ausrottung der Malaria

Nach jahrzehntelangen Bemühungen ist ein erster wirksamer Impfstoff gegen Malaria in Sicht. Das Ziel, die Malaria ganz auszurotten, kann aber nur durch eine vielschichtige Strategie erreicht werden, an der auch Heidelberger Forscher intensiv beteiligt sind.



Anopheles-Mücke
© TLB

Die verheerendste Seuche unserer Tage ist nicht AIDS, sondern Malaria, eine von der Anopheles-Mücke übertragene Infektion durch einzellige Parasiten der Gattung Plasmodium. Jährlich erkranken weltweit etwa 300 Millionen Menschen an Malaria, und zwischen ein und drei Millionen sterben daran. Am schlimmsten betroffen sind Kinder vom Säuglingsalter bis etwa fünf Jahren. In manchen Gebieten Afrikas stirbt jedes vierte Kind an einer Erstinfektion mit Plasmodium falciparum, dem Erreger der Malaria tropica, der gefährlichsten Malaria-Form.

Wechselnde Gestalten erschweren die Bekämpfung

Ein effektiver Impfstoff gegen Malaria steht trotz jahrzehntelanger Bemühungen immer noch nicht zur Verfügung. Viele gute Forschungsansätze haben leider bisher nicht die gewünschte Wirkung gezeigt. Das Hauptproblem liegt in der Natur der Parasiten. Plasmodien wechseln während ihres Lebenszyklus mehrfach die Gestalt und durchlaufen im Menschen verschiedene intrazelluläre Stadien in den Leberzellen und den roten Blutkörperchen. Das erschwert die Suche nach Antigenen, an denen das Immunsystem die Parasiten erkennen und bekämpfen kann. Ein wirksamer Malaria-Impfstoff müsste sowohl eine Antikörperreaktion als auch eine T-Zell-Antwort hervorrufen, damit einerseits der Befall der Zellen mit Plasmodien verhindert, andererseits bereits infizierte Zellen auch zerstört werden können.



Impfaktion in Burkina Faso, Westafrika.
© www.malariavaccine.org

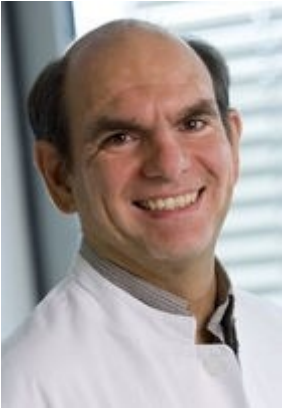
Der am weitesten fortgeschrittene Impfstoffkandidat, RTS,S von GlaxoSmithKline (Handelsname Mosquirix®) basiert auf einem rekombinanten Protein, das aus Teilen eines Oberflächenproteins von *P. falciparum* (das „Circumsporozoite protein“, CSP) und dem Hepatitis-B-Oberflächenantigen fusioniert worden ist. Die Vakzine, deren Wirkung durch ein spezielles Adjuvans verstärkt wird, soll Schutz in der ersten Infektionsphase im Menschen bieten. Eine 100 Millionen US-Dollar teure Phase-III-Studie wird zur Zeit an elf Orten in Afrika (darunter in Burkina Faso, siehe Abbildung) durchgeführt. Die Ergebnisse der klinischen Phase II lassen erwarten, dass die Zahl der Infektionen um 50 Prozent gesenkt werden könnte. Wie lange der Impfschutz anhält, ist bisher nicht klar. Die Studie wird durch die Malaria Vaccine Initiative (MVI), eine „public private partnership“ zur Entwicklung von Impfstoffen gegen Malaria, an der die Bill und Melinda Gates Foundation beteiligt ist, finanziert.

Kombinationsstrategien

Wenn Mosquirix (frühestens 2011) auf den Markt kommt, besteht Hoffnung, dass durch die Impfung viele Kinderleben gerettet werden können. Eine Ausmerzungen der Malaria, die 2007 von Bill und Melinda Gates als Ziel ihres finanziellen Engagements vorgegeben worden war und jetzt im Januar 2010 noch einmal ausdrücklich bekräftigt wurde, kann durch diesen Impfstoff sicher nicht erreicht werden. Man hofft, dass durch Kombinationsimpfstoffe (z. B. in Verbindung mit einer T-Zell-Vakzine) ein Multiplikationseffekt erreicht werden kann. MVI sucht jetzt Partnerschaften zur Finanzierung von Impfstoff-Entwicklungen, welche die Übertragung des Malaria-Parasiten blockieren. Solche Vakzinen böten den Individuen keinen direkten Vorteil, würden aber die Krankheit auf der Populationsebene bekämpfen.

Die Universität Heidelberg ist an vielen Fronten in der Bekämpfung der Malaria aktiv. 1999 wurde hier der Sonderforschungsbereich „Kontrolle tropischer Infektionskrankheiten“ (SFB 544) der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichtet, in dem sich zahlreiche Forschungsprojekte mit Malaria befassen. Sprecher des SFB ist Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich, Geschäftsführender Direktor des Department für Infektiologie (früher Hygiene-Institut). Es bestehen langjährige Kooperationen und ein intensiver Wissenschaftlertausch mit dem Centre de Recherche en Santé in Nouna, Burkina Faso. Dieses Forschungszentrum, das auch vom Land Baden-Württemberg unterstützt wird, entstand als Gemeinschaftsprojekt zwischen dem Gesundheitsministerium von Burkina Faso und der

Attenuierte lebende Parasiten als Antigene



Prof. Dr. Michael Lanzer
© Universitätsklinikum Heidelberg

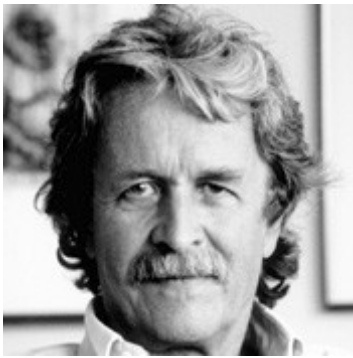
In der Abteilung Parasitologie am Department für Infektiologie (Leitung Prof. Dr. Michael Lanzer) haben Wissenschaftler einen neuen Weg für einen wirksamen Impfstoff gegen Malaria gewiesen. Ausgangspunkt ist die Beobachtung, dass es offenbar eine gewisse körpereigene Immunabwehr gegen *P. falciparum* gibt: Personen, die frühere Infektionen überstanden haben, werden zwar noch infiziert, die Krankheit verläuft aber in der Regel nicht mehr lebensbedrohlich. Eine partielle Immunität gegen den Parasiten wurde erworben. Sie gilt es zu verstärken.

Als Modellsystem verwendeten die Heidelberger Forscher einen Malariaerreger von Nagetieren (*P. berghei*), in dem sie ein für die Umwandlung des Parasiten in die infektiösen Blutstadien notwendiges Gen (*UIS3*) ausschalteten. Die abgeschwächten (attenuierten) Erreger vermehrten sich im Zwischenwirt, der Anopheles-Mücke, und wurden durch den Stich der Mücke auf die Mäuse übertragen, wo sie sich in der Leber festsetzten. Die weitere Entwicklung zu Merozoiten, die in die Erythrozyten des Blutes eindringen, wurde aber blockiert. Die Ergebnisse aus dem Maus-Malaria-Modell werden nun auf *P. falciparum*, den Parasiten der Malaria tropica des Menschen, übertragen, der die gleichen Gene für seine Entwicklung benötigt. Die lebenden, genetisch attenuierten Parasiten könnten als eine als experimentelle „Ganzorganismen-Vakzine“ eingesetzt werden. Für diese Arbeiten erhielt Dr. Kai Matuschewski 2006 den mit 50.000 Euro dotierten Forschungspreis der Joachim-Siebeneicher-Stiftung. Matuschewski wurde 2009 als Direktor für Parasitologie an das Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin berufen.

MSP-1: ein vielversprechender Impfstoffkandidat

Prof. Dr. Hermann Bujard hatte schon in seiner Zeit als Leiter der Biologischen Forschung bei Hoffmann-La Roche in Basel ein Forschungsprogramm zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen Malaria aufgebaut und diese Forschungen am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH) 1986-2007 fortgesetzt.

Das Hauptinteresse seiner Arbeitsgruppe liegt auf MSP-1 („Merozoite surface protein“), dem Hauptprotein auf der Zelloberfläche der Merozoiten, das eine Schlüsselfunktion bei der Invasion der Erythrozyten durch die Merozoiten besitzt. Nach Bujard ist es aus einer ganzen Reihe von Gründen einer der vielversprechendsten Impfstoffkandidaten gegen Malaria tropica. Zum Beispiel: In



Prof. (em.) Dr. Dr. h.c. Hermann Bujard
© Universität Heidelberg

Tiermodellen erzeugt die Vakzinierung mit MSP-1 eine humorale Immunantwort. Es gibt eine positive Korrelation zwischen MSP-1-spezifischen Antikörper-Titern und einer Reduktion des Reinfektionsrisikos. Adoptiver Transfer von MSP-1-spezifischen CD8+-T-Zellen verleiht im Mausmodell ebenfalls Schutz, so dass es offenbar eine zelluläre Immunantwort gegen das Infektionsstadium in der Leber gibt. Das Antigen besitzt zahlreiche, über die ganze Länge des Proteins verteilte T- und B-Zell-Epitope für eine multivalente, gegen das Parasitenwachstum gerichtete Immunantwort. Eine auf dem vollständigen MSP-1-Molekül basierende Vakzine sollte daher besonders geeignet sein, mögliche Resistenzen oder genetisch bedingte Unterschiede in der Immunantwort der Rezipienten aufzufangen.

Die Arbeiten an MSP-1 und der entsprechenden Vakzine werden seit 2007, als Prof. Bujard zum Executive Director der European Molecular Biology Organisation (EMBO) berufen wurde, an der Abteilung Parasitologie des Departments für Infektiologie fortgeführt. Das in *E. coli* exprimierte MSP-1-Protein kann in hochreiner Form gewonnen werden. Die Herstellung des Impfstoffkandidaten befindet sich in Vorbereitung und Prof. Bujard erwartet, dass bereits 2010 mit einer klinischen Phase-1-Studie begonnen werden kann. Die anschließenden Feldstudien in Afrika werden voraussichtlich drei bis vier Jahre in Anspruch nehmen.

Wenn eine Option scheitert... gibt es andere

Im Jahresbrief der Bill und Melinda Gates Foundation im Januar 2010 schrieb Bill Gates: „Die heute zur Verfügung stehenden Werkzeuge reichen nicht aus. Um die Krankheit auszurotten, brauchen wir ganz sicher eine Malaria-Vakzine – das riskanteste von uns geförderte Malariaprojekt. Der Schlüssel zum Erfolg ist, dass Forscher eine Vielzahl unterschiedlicher Ideen verfolgen, so dass, wenn eine scheitert, es andere Optionen gibt.“

Fachbeitrag

15.03.2010

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ Hermann Bujard - Grundlagenforscher aus Leidenschaft
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Impfstoffentwicklung



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen