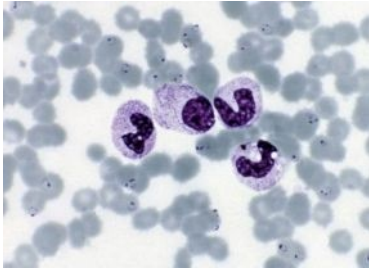


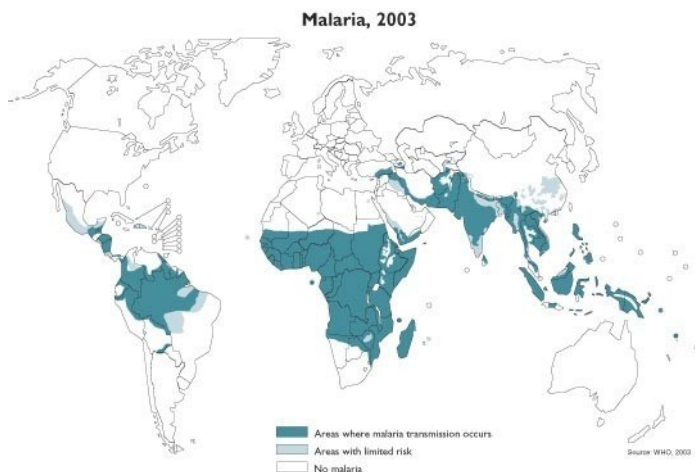
Malaria-Prophylaxe durch Antibiotika

Eine Antibiotika-Behandlung während des Leberstadiums der Malaria erzeugt eine schützende Immunität bei Mäusen, wie Forscher aus Heidelberg und Berlin nachwiesen. Das könnte auch beim Menschen den Weg zu einer Stärkung des Immunsystems und einer nachhaltigen Malaria-Prophylaxe beim Menschen durch eine „natürliche Impfung ohne Spritze“ weisen.



Plasmodium falciparum in Blutzellen
© Universitätsklinikum Heidelberg

In Afrika sterben jährlich eine Million Kinder unter sechs Jahren an Malaria - im Durchschnitt alle 30 Sekunden eines. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt an, dass es im Jahr 2007 zu 451 Millionen klinischer Fälle an der gefährlichsten Form, der durch Plasmodium falciparum übertragenen Malaria tropica, gekommen ist, und schätzt, dass global über drei Milliarden Menschen dem Risiko einer Malariainfektion ausgesetzt sind. Noch immer gibt es keinen guten Impfstoff und kein Medikament, das die Menschen zuverlässig vor einer Infektion schützt und gleichzeitig den Aufbau einer lang anhaltenden Immunität fördert - obwohl die Bill Gates Stiftung 100 Millionen Dollar für ein Malaria-Impfprogramm ausgeschüttet hat und Wissenschaftler in aller Welt fieberhaft an der Entwicklung einer Malaria-Vakzine arbeiten.



Verbreitung der Malaria auf der Welt, 2003.
© WHO

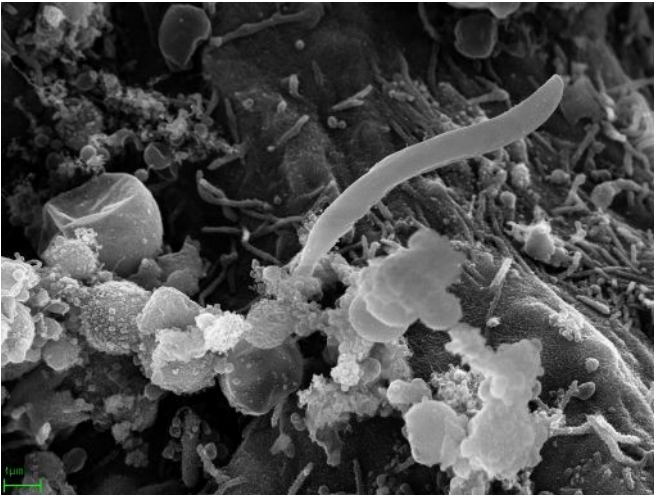
Dennoch gibt es klare Belege dafür, dass das Immunsystem dem trickreichen Parasiten nicht völlig machtlos gegenüber steht. Wer die Malaria überlebt, entwickelt in seinen jungen Jahren eine wachsende Resistenz. Erwachsene beherbergen oft die Erreger, ohne dass sie noch Krankheitssymptome zeigen. Allerdings gilt diese „Semi-Immunität“ in der Regel nur für die Region, in der sie aufgewachsen sind, und es müssen auch immer wieder neue Infektionen erfolgen. Sonst geht die Resistenz verloren. Während Kleinkinder die Hauptopfer der Malaria sind, erkranken Säuglinge, die nur mit Muttermilch gestillt werden, nur selten an der Krankheit. Das ist zumindest teilweise auf die Antikörper zurückzuführen, die das Kind mit der Muttermilch aufnimmt (Angaben nach Miksch G, Bannert B, Lucius R: „Parasiten: Überlebenskünstlern auf der Spur“, Kosmos, Stuttgart 2004).

„Natürliche Impfung ohne Spritzen“

Wenn Impfungen bisher so wenig dauerhaften Erfolg verzeichnen, so könnte eine Strategie zur Bekämpfung der Malaria darauf abzielen, das menschliche Immunsystem in die Lage zu versetzen, selbst wirksamer gegen die bereits im Körper vorhandenen Erreger vorzugehen. Ein Team um Dr. Steffen Borrmann aus dem Department für Infektiologie (früher: Hygiene-Institut) des Universitätsklinikums Heidelberg hat jetzt in Zusammenarbeit mit Dr. Kai Matuschewski vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin (der früher auch in Heidelberg gearbeitet hatte) im Mausmodell einen Weg beschrieben, wie eine solche „natürliche Impfung ohne Spritzen“ funktionieren könnte (Science Translational Medicine, 14. Juli 2010).

Bekommen Mäuse über drei Tage ein Antibiotikum verabreicht und werden sie zur gleichen Zeit mit Malariaerregern infiziert, so treten keine krankmachenden

Parasiten im Blut auf. Die so behandelten Tiere entwickeln zusätzlich eine stabile, lang anhaltende Immunität gegen nachfolgende Infektionen.



Sporozoit beim Eindringen in eine Leberzelle
© Dr. Volker Brinkmann, MPI für Infektionsbiologie, Berlin

Die Mäuse erhielten Sporozoiten direkt ins Blut gespritzt und wurden gleichzeitig drei Tage lang mit den Antibiotika Clindamycin oder Azithromycin behandelt. Zwar drangen die Sporozoiten wie gewohnt in die Leberzellen ein und reiften dort zu Merozoiten heran, aber die Medikamente verhinderten den anschließenden Befall der Erythrozyten. Die typischen Krankheitssymptome durch den Zerfall der roten Blutkörperchen traten also nicht auf. Die in den Leberzellen angereicherten Parasiten boten einen ausreichenden Reiz für das Immunsystem, eine stabile und dauerhafte Immunität zu entwickeln. Nach 40 Tagen, vier und sechs Monaten infizierten die Forscher die Mäuse wieder mit Sporozoiten, diesmal ohne erneute Antibiotika-Gabe. Alle Tiere waren jetzt vollständig gegen Malaria geschützt. Die Forscher testeten ihr Mausmodell auch unter Bedingungen, die eher einer Malariainfektion des Menschen entsprechen, das heißt häufige, aber niedrige Erregerkonzentrationen durch Mückenstiche. Unter diesen Bedingungen waren immer noch 30 Prozent der Mäuse geschützt, und - medizinisch von besonderer Bedeutung - unter den trotzdem erkrankten Mäusen kam es kaum zu einem Befall des Gehirns.



Saugende Fiebermücke auf menschlicher Haut.
© WHO

Die Befunde der Heidelberger und Berliner Wissenschaftler könnten den Weg zu einer neuen wirksamen Malaria-Prophylaxe weisen. „Die verwendeten Antibiotika sind bezahlbare Medikamente ohne schwerwiegende Nebenwirkungen. Eine periodische, kurzzeitige Antibiotikagabe an Bewohner von Malariagebieten hat das Potenzial als natürliche Impfung ohne Injektionsnadel gegen Malaria vor Reinfektionen zu schützen, erklärte Borrmann, und Matuschewski ergänzte: „Eine wesentliche Motivation für unsere Studie war, ein einfaches Konzept, das auch in Malariagebieten verwirklichtbar ist, zu testen. Wir sind überzeugt, dass abgeschwächte Erreger den besten Impfschutz gegen eine so komplexe parasitische Erkrankung wie Malaria erzeugen“ (cit: Pressemitteilung des Universitätsklinikums Heidelberg vom 15.07.2010).

Ein neuer Angriffspunkt für Malaria-Medikamente

Der Angriffsort für die Antibiotika Clindamycin und Azithromycin ist ein für die Organismengruppe, zu der die Malaria-Erreger gehören, charakteristisches Zellorganell, der Apicoplast. Ohne dieses Organell kann der Parasit nicht in weitere Wirtszellen eindringen; die Blockierung des Apicoplasten verhindert aber nicht, dass sich die Sporozoiten in der Leberzelle vermehren. So kann das Immunsystem der vollen Antigenlast einer natürlichen Infektion ausgesetzt werden, was bei den bisher entwickelten Impfstoffen mit bestrahlten oder gentechnisch abgeschwächten Malariaerregern nicht der Fall ist. Der Apicoplast zeichnet sich unter anderem durch einen speziellen, in Eukaryontenzellen sonst nicht vorkommenden Lipidstoffwechsel aus, der sich daraus erklärt, dass es sich bei dem Organell wahrscheinlich um den Überrest eines Plastiden (ohne Photosynthese) handelt, der im Verlauf der Evolution von einem Plasmodium-Vorfahren aus einer Rotalgenzelle inkorporiert worden war. Selbst wenn sich die Hoffnung auf eine „natürliche Impfung ohne Injektionsnadel“ beim Menschen nicht erfüllen sollte, so stellt doch der Apicoplast ein vielversprechendes Angriffsziel für zukünftige Malaria-Medikamente dar.

Die Malaria-Erreger haben im Verlauf der Evolution viele Tricks erworben, um dem Angriff des menschlichen Immunsystems zu entgehen. Der Infektionszyklus beginnt mit dem Stich durch die infizierte Anopheles-Mücke. Mit ihrem Speichel gelangen infektiöse Stadien der Plasmodien, sogenannte Sporozoiten, in die Blutbahn. Innerhalb weniger Minuten sind sie daraus aber verschwunden und haben sich in den Leberzellen festgesetzt, wo sie dem Immunsystem keine Angriffsfläche mehr bieten. Hier vermehren und differenzieren sie sich zu sogenannten Merozoiten, die nach etwa sieben Tagen in den Blutkreislauf zurückkehren und sofort in Erythrozyten eindringen, wo sie sich teilen und vervielfältigen, bis die Erythrozyten platzen. Die freigesetzten Merozoiten dringen innerhalb von Minuten in neue rote Blutkörperchen ein. Der Zerfall der Erythrozyten geschieht synchron; dadurch steigt die Chance der Merozoiten im Blut, dass einige von ihnen dem Angriff des Immunsystems entkommen. Der Mensch reagiert auf den Zerfall der Erythrozyten, der bei *P. falciparum* im 48-Stunden-Rhythmus erfolgt, mit einem Fieberschub. [Wegen des regelmäßigen Auftretens wurde Malaria daher als „Wechselfieber“ bekannt.] Aus diesem Kreislauf von Befall und Vermehrung im Blut scheren einige Parasiten aus und differenzieren sich zu männlichen und weiblichen Geschlechtszellen, die beim erneuten Stich einer Mücke mit dem Blut aufgenommen werden und in ihren Darm wandern. Dort findet die geschlechtliche Fortpflanzung statt, durch die neue Sporozoiten entstehen, die in die Speicheldrüsen der Mücke wandern und mit einem nächsten Stich wieder einen Menschen infizieren können. Damit ist der Infektionszyklus geschlossen.

Abgesehen von den wenigen Minuten, in denen die Parasiten frei im Blutstrom schwimmen - zu kurz, um sie allesamt durch die Stoßtrups der Immunzellen zu vernichten - halten sie sich immer im Inneren von Wirtszellen verborgen, wo sie für das Immunsystem nicht angreifbar sind. Nach dem Befall der Erythrozyten werden auf deren Oberfläche Adhäsionsproteine exprimiert, die dafür sorgen, dass die infizierten Blutkörperchen am Endothel der Kapillaren hängenbleiben und nicht in die Milz wandern, wo alte und modifizierte Blutzellen normalerweise zerstört werden. Das Muster der Adhäsionsproteine, für die den Plasmodien mehr als 100 Gene zur Verfügung stehen, wird fortlaufend verändert, so dass das Immunsystem mit der Erkennung nicht nachkommt. Außerdem gibt es weltweit in den Tropen Hunderte von Plasmodien-Stämmen mit jeweils etwas unterschiedlichen Proteinstrukturen an ihrer Oberfläche, so dass ein Impfstoff zum Beispiel gegen Malaria in Tanzania noch lange nicht gegen Malaria in Westafrika schützt.