

## Neue Strategien gegen die Malaria

**Noch immer ist die von Plasmodien verursachte und von Stechmücken übertragene Malaria eine der schlimmsten Infektionskrankheiten der Menschheit. Gegen früher wirksame Medikamente haben die Parasiten Resistenzen ausgebildet, und neue Strategien zur Bekämpfung der Seuche sind dringend erforderlich. Über die Erforschung der molekularen Wechselwirkungen von Parasit und Wirt entwickeln Heidelberger Wissenschaftler neue Ansätze zur Therapie und Eindämmung der Malaria.**



Anopheles-Moskito mit menschlichem Blut nach dem Stich in die Haut.  
© Antonio Lenzen, Universitätsklinikum Heidelberg

Vor 120 Jahren entdeckten unabhängig voneinander der britische Militärarzt Ronald Ross in Indien und der Zoologe Giovanni Batista Grassi in Italien, dass Malaria von Stechmücken übertragen wird, wofür Ross 1902 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt und später geadelt wurde. Er hatte in den Speicheldrüsen weiblicher Moskitos sogenannte Sporoziten gefunden, die als infektiöse Stadien der Malaria auslösenden Parasiten (das sind Einzeller der Gattung Plasmodium) mit dem Stich in die Haut injiziert werden und von dort in die Blutbahn gelangen. Generationen von Wissenschaftlern haben seither den komplexen Lebenszyklus der Parasiten und Wege zur Bekämpfung der Seuche erforscht.

Obwohl in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte erzielt worden waren, gab es nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2016 noch immer 216 Millionen Erkrankungen an der besonders gefährlichen Malaria tropica, die durch Plasmodium falciparum hervorgerufen wird. 445.000 Menschen starben an der Krankheit – vor allem Kinder in Afrika. In dem am 28.11.2017 veröffentlichten World Malaria Report der WHO heißt es, dass zwar die Zahl der Malaria-freien Länder weiter zugenommen hat, der weltweite Fortschritt in der Prävention von Malariaerkrankungen und -todesfällen aber inzwischen zum Stillstand gekommen sei. Neuartige Instrumente seien dringend erforderlich, um Kontrolle über die Krankheit zu erlangen.

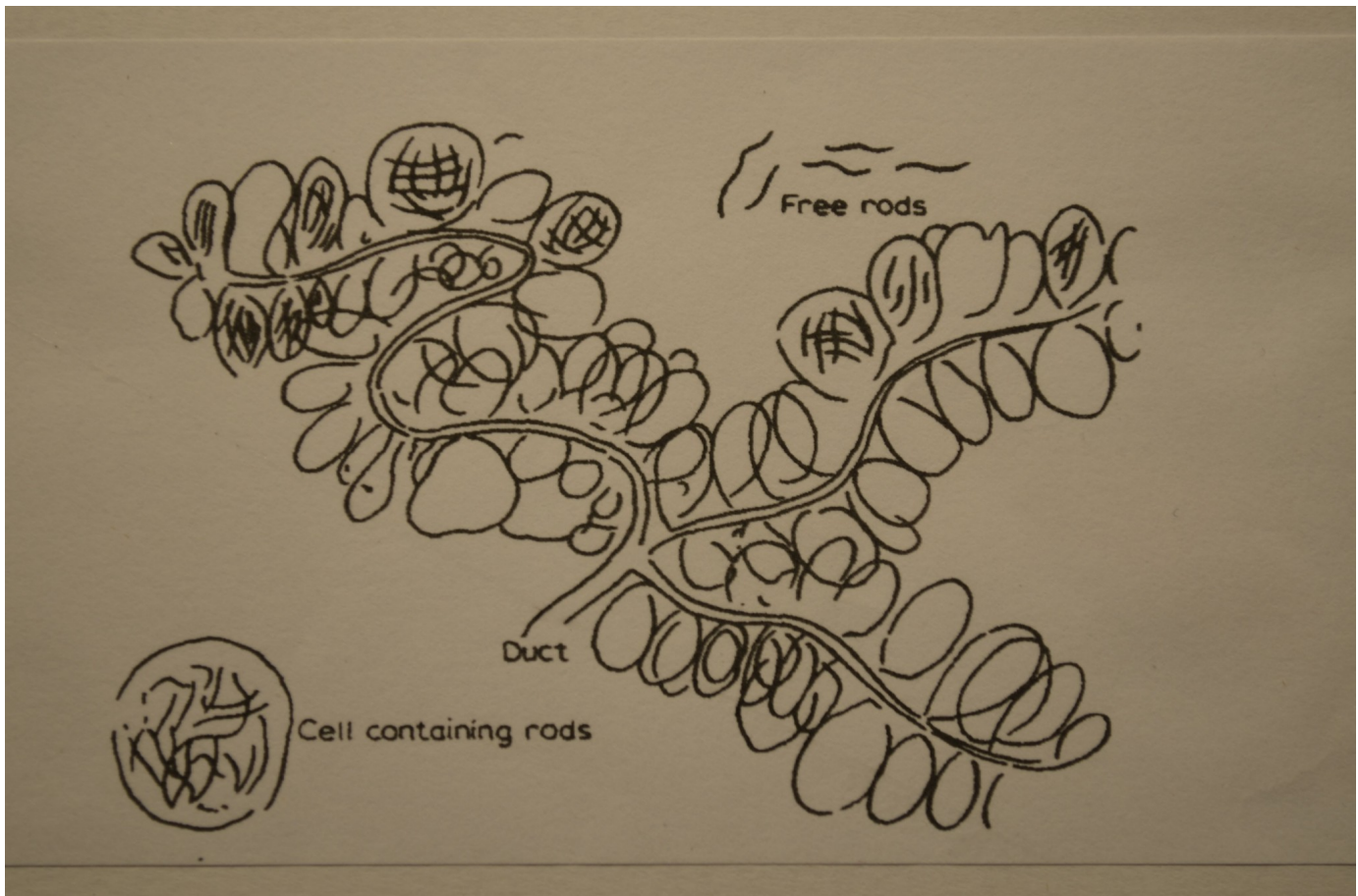
### **Der Lebenszyklus des Malaria-Erregers in groben Zügen**

Mit der Pionierleistung von Sir Ronald Ross war der Lebenszyklus des Einzellers Plasmodium noch lange nicht verstanden. Aus dem menschlichen Blut sind die Sporozoiten nach der Infektion innerhalb weniger Minuten verschwunden. Und es dauerte ein weiteres halbes Jahrhundert, bis man fand, dass sich die Parasiten in den Leberzellen verbergen, ohne Krankheitssymptome auszulösen. In der Leber reifen sie zu Schizonten heran, die durch multiple Kernteilungen (Schizogonie) in sogenannte Merozoiten zerfallen. Diese kehren in den Blutkreislauf zurück und dringen in die Erythrozyten ein. Dort leben sie in einer eigens gebildeten Vakuole und sezernieren zahlreiche Proteine ins Zytoplasma der Wirtszelle, wodurch sich deren Eigenschaften zugunsten des Parasiten verändern. Das Plasmodium ernährt sich hauptsächlich vom Hämoglobin der Wirtszelle und wächst zu einem Schizonten heran, der durch Schizogonie in zahlreiche Merozoiten zerfällt. Nach ein bis zwei Tagen (im Falle der Malaria quartana nach drei Tagen) platzt der Erythrozyt und die ins Blut freigesetzten Merozoiten können erneut Erythrozyten befallen und den Zyklus wiederholen.

Die Merozoiten werden aus den Blutzellen nahezu synchron freigesetzt und verursachen die charakteristischen periodischen Fieberanfälle, die der Malaria den Namen „Wechselfieber“ eingebracht haben. Nach mehrfachen Schizogonie-Zyklen entwickeln sich Merozoiten zu Gamonten, aus denen die männlichen und weiblichen Keimzellen entstehen. Wenn diese von der Anopheles-Mücke beim Blutsaugen an einem Malariakranken aufgenommen werden, gelangen sie in den Verdauungstrakt des Insekts, wo die Befruchtung stattfindet. Aus der Zygote entsteht ein bewegliches Parasitenstadium, das sich in der Wand des Mückenmagens festsetzt und in eine sogenannte Oozyste verwandelt. In der Oozyste bilden sich durch Meiose und mehrfache Zellteilungen (Sporogonie) bis zu tausend Sporozoiten, die in die Hämolymphe, die zirkulierende Körperflüssigkeit der Mücke, entlassen werden und sich in den Speicheldrüsen konzentrieren. Damit schließt sich der Lebenszyklus des Plasmodiums.

## Ein wirksamer Impfschutz liegt noch in weiter Ferne

Mit dem Stich der Mücke gelangen nur wenige Parasiten in die menschliche Haut. Von dort aus wandern sie mit enormer Geschwindigkeit in die Blutgefäße, gelangen in die Leber und verstecken sich in den Hepatozyten. Auf dem Weg dorthin bewegen sie sich etwa zehnmal schneller als die Fresszellen des Immunsystems und rasen ihnen einfach davon, wie Friedrich Frischknecht vom Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg eindrucksvoll gezeigt hat. Frischknecht und seine Mitarbeiter untersuchen den molekularen Mechanismus dieser verblüffenden Gleitbewegung der Sporozoiten und hoffen, durch Einschränkung der Bewegungsfähigkeit des Parasiten diesen an seiner Ausbreitung und damit an der Auslösung der Malaria-Erkrankung zu hindern. Trotz jahrzehntelanger Forschung und hoher Investitionen durch internationale Entwicklungsprogramme wie die PATH Malaria Vaccine Initiative gibt es noch immer keinen zufriedenstellenden Impfschutz gegen Malaria. Wie bereits beschrieben haben Frischknecht und seine



Die Entdeckung der Sporozoiten des Malaria-Erregers in den Speicheldrüsen des Moskitos 1897; Originalzeichnung von Ronald Ross.

© British Medical Journal, 24th September 1898, p. 852

Mitarbeiter durch gezielte Modifikationen genetisch abgeschwächte Parasiten erzeugt, die vielleicht als Basis für einen effektiven Impfstoff dienen können.

Eine andere Strategie verfolgt die Immunologin Prof. Dr. Hedda Wardemann vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Sie erklärte: „Im Idealfall sollte ein Impfstoff die Sporozoiten im Blut vernichten, bevor sie die Leber erreichen, um die Infektion im Keim zu ersticken.“ Obwohl die Zahl der Sporozoiten zu gering ist, um das Immunsystem ausreichend zu stimulieren, konnten die Wissenschaftler aus dem Blut von Menschen aus Malaria-Hochrisikogebieten Memory-B-Zellen isolieren, die gegen Sporozoiten von *Plasmodium falciparum* gerichtet waren. Solche Memory-B-Zellen bilden das Gedächtnis des Immunsystems. Sie tragen Antikörper auf ihrer Oberfläche, die sie nicht ins Blut ausschütten. Doch kann ein erneuter Kontakt mit dem Erreger später zur Produktion großer Antikörpermengen führen. Wardemanns Arbeitsgruppe hat nun die Aminosäuresequenzen des Sporozoiten-Proteins identifiziert, gegen welche die Antikörper der Memory-Zellen gerichtet sind und die als Grundlage eines neuen Impfstoffs dienen könnten.

## Wettrennen gegen die Resistenzbildung

Die asexuelle Vermehrungsfähigkeit des Parasiten durch Schizogonie ist ungeheuer. Aus einem einzigen Sporozoiten, der in eine Leberzelle gelangt und zu einem Schizonten heranwächst, können 20.000 winzige Merozoiten entstehen. Wenn diese ins Blut gelangen und in den roten Blutkörperchen weitere Schizogonie-Zyklen durchlaufen, können nach Angaben von Frischknecht bis zu 40 Prozent aller Erythrozyten befallen werden. Das entspricht einer Gesamtzahl an Parasiten von mehr als 10 Milliarden und einer Parasitenmasse von einem halben Kilogramm.



Jahrzehntelang galt Chloroquin als das Malariamedikament der Wahl. Es tötet die Schizonten in den Erythrozyten ab, indem es verhindert, dass das bei der Verdauung des Hämoglobins durch den Parasiten entstandene Abbauprodukt unschädlich gemacht wird. Die ersten gegen das Medikament resistenten Plasmodien wurden 1957 beobachtet. Heute ist Chloroquin gegen den Erreger der gefährlichen Malaria tropica, Plasmodium falciparum, überall auf der Welt weitgehend wirkungslos. In den letzten zehn Jahren wurde eine Kombinationstherapie (ACT) mit dem Pflanzenwirkstoff Artemisinin erfolgreich eingesetzt, sodass die Zahl der Malariatoten stark abnahm. Inzwischen sind jedoch auch gegen diese Therapie resistente Plasmodium-falciparum-Stämme aufgetaucht, die sich bereits rapide über Südostasien ausgebreitet haben. Neue Therapeutika gegen Malaria werden daher dringend gebraucht.



Prof. Dr. Michael Lanzer, Leiter der Abteilung Parasitologie, Zentrum für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg  
© Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Michael Lanzer, Leiter der Abteilung Parasitologie am Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg, untersucht mit seinem Team die Entwicklung der Chloroquin-Medikamentenresistenz, die auf Genmutationen des Erregers beruht, die mindestens zweimal unabhängig – in Südostasien, von wo aus sie sich über das ganze tropische Afrika ausbreiteten, und im Amazonastiefland – entstanden sind. Seine große Expertise auf Gebieten wie den Resistenzmechanismen, den Antigenvariationen sowie den Ionen- und Membrantransport-Prozessen bei Malaria-Parasiten setzt Lanzer für die Entwicklung neuartiger Medikamente ein. In Kooperation mit dem Biotechnologie-Unternehmen 4SC in Martinsried haben die Heidelberger Forscher einen vielversprechenden niedermolekularen Wirkstoff (SC83288) entwickelt, der am Calcium-Transportprotein in den intrazellulären Membranen von Plasmodium falciparum angreift. SC83288 hat im humanisierten Mausmodell seine Wirksamkeit zur Heilung einer Infektion mit dem Parasiten erwiesen und kann jetzt in klinischen Studien zur Behandlung schwerer Malaria eingesetzt werden.

## Therapieansatz gegen Malaria durch Hemmung von

## Helferproteinen

Lanzer ist es in besonderem Maße zu verdanken, dass Heidelberg ein Brennpunkt moderner Malariaforschung in Europa ist. Allein am Zentrum für Infektiologie befassen sich acht Arbeitsgruppen mit der Biologie der Plasmodien, ihrer Transmission durch Anopheles und mit Strategien zur Bekämpfung der Seuche. Im Oktober 2017 ist auch Dr. Jude Przyborski, ein ehemaliger Doktorand von Lanzer, mit einem Heisenberg-Stipendium nach Heidelberg zurückgekehrt, um als Arbeitsgruppenleiter das von den Plasmodien in den Erythrozyten gebildete

Transportsystem zu erforschen. Ein vom Parasiten sezerniertes Adhäsionsprotein (EMP1) wird in die Erythrozytenmembran – vermutlich mithilfe von Chaperonen (Helferproteinen) – eingebaut. Es sorgt dafür, dass die Blutzellen an der Blutgefäßwand haften bleiben.

„Normalerweise werden rote Blutkörperchen zur Milz transportiert, wo kranke und überalterte Zellen aussortiert werden“, erklärte Przyborski. Durch das Festkleben in den Blutgefäßen jedoch entziehen sich die mit Plasmodien infizierten Blutzellen der Kontrolle. Wenn man die durch EMP1 verursachte Klebrigkeit der Erythrozyten durch Hemmung der Chaperone verhindert, könnte sich ein ganz neuer Therapieansatz gegen die Malaria tropica ergeben. Michael Lanzer sieht in Przyborskis Forschungsgebiet eine ideale Ergänzung zu den bereits bestehenden Arbeitsgruppen seiner Abteilung: „Während wir uns vor allem mit dem Zusammenspiel zwischen der infizierten Blutzelle und ihrem Wirt befassen, arbeitet Jude Przyborski auf zellulärer Ebene.“ Nur durch die Verbindung von Strategien, die an unterschiedlichen sensitiven Stellen des Malaria-Zyklus angreifen, wird man gegen den Parasiten, der sich durch sein raffiniertes Instrumentarium immer wieder der Wirtskontrolle entzieht, lang andauernde Erfolge erzielen können und eine der verheerendsten Seuchen der Menschheit unter Kontrolle bringen.

#### **Publikationen:**

Frischknecht F, Matuschewski K: Plasmodium Sporozoite Biology. Cold Spring Harb Perspect Med (2017), doi: 10.1101/cshperspect.a025478

Triller G, Scally SW, Costa G, Pissarev M, Kreschel C, Bosch A, Marois E, Sack BK, Murugan R, Salman AM, Janse CJ, Khan SM, Knappe SH, Adegnik AA, Mordmüller B, Levashina EA, Julien J-P, Wardemann H: Natural Parasite Exposure Induces Protective Human Anti-Malarial Antibodies. Immunity (2017), dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.007

Pegorano S, Duffey M, Otto TD, Wang Y, Rösemann R, Baumgartner R, Fehler SK, Lucantoni L, Avery VM, Moreno-Sabater A, Mazier D, Vial HJ, Strobl S, Sanchez CP, Lanzer M: SC83288 is a clinical development candidate for the treatment of severe malaria. Nature Communications 8 (2017), doi: 10.1038/ncomms14193

Przyborski JM, Nyboer B, Lanzer M: Ticket to ride: export of proteins to the Plasmodium falciparum-infected erythrocyte. Molecular Microbiology (2016) 101, 1-11

---

#### **Fachbeitrag**

20.02.2018

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

#### **Weitere Informationen**

Prof. Dr. Friedrich Frischknecht

Integrative Parasitologie

Zentrum für Infektiologie

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 344

69120 Heidelberg

E-Mail: freddy.frischknecht(at)med.uni-heidelberg.de

Tel.: +49 (0)6221-566 537

- ▶ Universitätsklinikum Heidelberg-Zentrum für Infektiologie-Abteilung  
Parasitologie
  - ▶ Feldzug zur Ausrottung der Malaria
  - ▶ Amputation an Malaria-Parasiten
- 

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen

Infektionskrankheiten

Parasitismus

Antikörper

Impfstoff

Resistenz

Wirkstoff

Malaria

Bewegung von Plasmodium-Sporozoiten