

Resistenz, Immunität und Impfung gegen Malaria

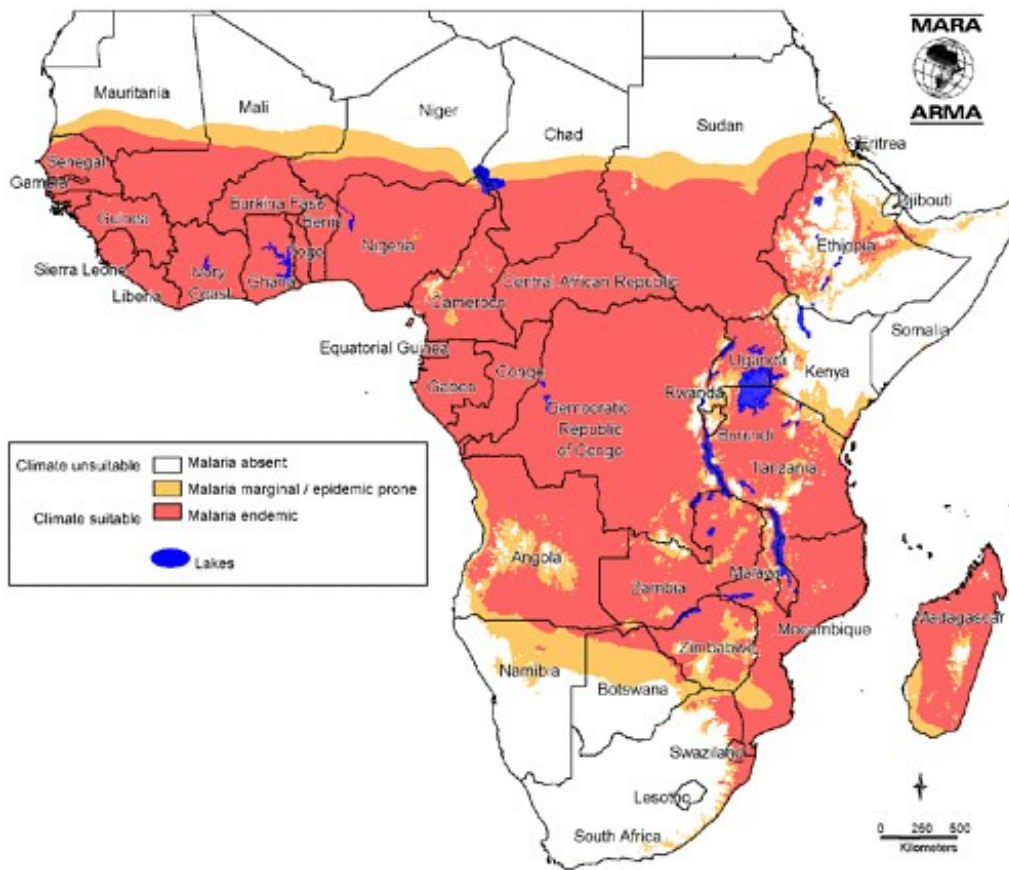
Wer eine Malariainfektion überstanden hat, entwickelt oft Immunität gegen die Krankheit. Den natürlichen Immunschutz für eine effektive Behandlung auszunutzen und Resistenzentwicklungen gegen bisher wirksame Medikamente zu vermeiden, ist ein Ziel der internationalen Malariaforschung. Die neuen Ansätze geben auch in den am stärksten betroffenen Ländern Hoffnung, die verheerende Seuche zu besiegen.

Die Wahl der Nobelpreisträger für Physiologie und Medizin 2015 hatte die biomedizinische Fachwelt überrascht. Denn ausgezeichnet wurden drei Forscher für ihre - wie es scheint - recht konventionelle, von Naturstoffen abgeleitete Medikamentenentwicklungen gegen tropische Parasitenkrankheiten. Für das größte Aufsehen sorgte die Auszeichnung an die 85-jährige Pharmakologin Tu Youyou, die in jahrzehntelanger Arbeit das Malariamittel Artemisinin aus dem Einjährigen Beifuß aufgereinigt hatte, einer in der traditionellen chinesischen Medizin vielfältig eingesetzten Pflanze. Tu ist nicht nur die erste chinesische Wissenschaftlerin, sondern auch eine von nur zwölf Frauen (unter insgesamt 211 Preisträgern!), die bis heute den Medizinnobelpreis erhalten haben.

Resistenzentwicklungen

Artemisinin und seine in den letzten Jahren halbsynthetischen Derivate gelten als die gegenwärtig effizientesten Wirkstoffe zur Malariabekämpfung, nachdem weltweit viele Stämme von *Plasmodium falciparum* (dem Erreger der gefährlichen *Malaria tropica*) gegen ältere Mittel wie Chinin und Chloroquin resistent geworden sind. Der Einsatz von Artemisinin-Präparaten hat – wie das Nobelpreiskomitee bei der Preisverleihung hervorhob – die Sterblichkeit an Malaria drastisch verringert, besonders bei kleinen Kindern. Jedes Jahr sind so in Afrika, dem am schlimmsten von Malaria heimgesuchten Kontinent, mehr als 100.000 Leben gerettet worden.

Dennoch ist die Seuche bei Weitem nicht besiegt. Schon sind neue Artemisinin-resistente *Plasmodium*-Stämme aufgetaucht; glücklicherweise sind sie bisher auf einige Gebiete Südostasiens beschränkt. Um weitere Entwicklungen von Resistenzen möglichst lange aufzuhalten, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation, Artemisinin immer in Verbindung mit anderen Malaria-Präparaten einzusetzen, als sogenannte ACT (Artemisinin-based combination therapy). Währenddessen geht die Suche nach wirksamen Malaria-Bekämpfungsstrategien weiter. Einen Brennpunkt der Forschung bilden dabei die körpereigene Immunabwehr und die Impfstoff-Entwicklung.



Verbreitung von Malaria in Afrika.
 © MARA: Mapping Malaria Risk in Africa. 2010

Natürliche Immunität gegen Malaria



Im tropischen Afrika erkranken und sterben vor allem Kleinkinder an der Infektion durch *Plasmodium falciparum*. Je älter die Kinder sind, umso seltener treten die Malaria-Symptome auf, und bei den Erwachsenen findet man sie kaum noch – ein klarer Hinweis darauf, dass durch wiederholte Infektion mit den Erregern eine natürliche Immunität gegen die Krankheit erworben werden kann. „Fest steht, dass infizierte, jedoch nicht erkrankte Menschen ein wichtiges Übertragungsreservoir für den Parasiten darstellen“, erklärt Dr. Silvia Portugal, Arbeitsgruppenleiterin der Abteilung Parasitologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Für ihre Forschungen zur Malaria hat sie jetzt einen Starting Grant des European Research Council (ERC) in Höhe von 1,5 Millionen Euro erhalten. Prof. Dr. Michael Lanzer, Leiter der Abteilung Parasitologie, erklärte dazu: "Wir sind stolz darauf, dass Frau Dr. Portugal, eine unserer herausragenden jungen Wissenschaftlerinnen, sich entschieden hat, ihre jetzt mit dem hoch dotierten ERC Starting Grant geförderte Forschung am Universitätsklinikum Heidelberg fortzuführen und nicht an einer anderen Spitzenuniversität".

Im westafrikanischen Staat Mali hatte Silvia Portugal detaillierte Feldstudien durchgeführt. Zu Malaria-Ausbrüchen kommt es dort – wie auch in anderen Ländern der Sahel-Zone – nur während der Regenzeit, wenn sich die Anopheles-Mücken explosionsartig vermehren. In der Trockenperiode finden praktisch keine Übertragungen von Malaria statt. Portugals Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Versteckspiel von *Plasmodium falciparum* während der Trockenzeit genetische Ursachen hat und der Parasit die Transkription seiner Gene an die Zeiträume anpasst, in denen keine Mücken als Zwischenwirte zur Verfügung stehen und das Immunsystem des Menschen nicht auf den Krankheitserreger reagiert.

Ihren ERC-Grant wird die Molekularbiologin benutzen, um mit ihrem Team in den kommenden fünf Jahren die Mechanismen herauszufinden, mit denen der Parasit für das Immunsystem unerkant bleibt, solange keine Mücken unterwegs sind – und wie er in der folgenden Regenzeit seine Übertragung wieder in Gang setzt. Neben der Erforschung von Signalwegen und Stoffwechselprofilen des Parasiten interessiert sich die Forscherin besonders für das in verschiedenen Varianten vorkommende Protein PfEMP1. Es sorgt dafür, dass mit *Plasmodium falciparum* infizierte Blutzellen an der inneren Wandung von Blutgefäßen haften bleiben und deshalb nicht in die Milz gelangen, wo normalerweise kranke und überalterte Blutzellen aussortiert werden. "Wir möchten untersuchen, welche PfEMP1-Varianten der Parasit während der Trockenzeit exprimiert, und wie effektiv diese vom Immunsystem erkannt werden", erklärt Silvia Portugal.

Impfstoffkandidaten

Eines der großen Ziele der weltweiten Malariaforschung ist es, einen wirksamen, präventiven Impfstoff gegen die Krankheit zu entwickeln. Viele Ansätze haben die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllen können. So zeigte der einzige bisher von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassene Impfstoff (RTS,S) nur eine begrenzte Wirksamkeit, die zudem mit der Zeit nachließ. Wenn aber die der natürlichen Immunität zugrunde liegenden Mechanismen besser verstanden sind, sollte es auch möglich sein, wirksame Impfstoffe herzustellen.

Daran arbeitet Faith H. A. Osier aus Kenia, die 2016 den mit 1,65 Mio. Euro dotierten Sofia-Kovalevskaja-Preis der Alexander von Humboldt-Stiftung für ihre Forschungsprojekte erhalten hatte. Mit ihrer Forschungsgruppe in der Abteilung Parasitologie ist sie auf der Suche nach einem



Dr. Faith H.A. Osier, Abteilung für Parasitologie am Zentrum für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg und KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya.
© Universitätsklinikum Heidelberg

dauerhaft schützenden Antikörper-basierten Malaria-Impfstoff. Wie Osier erklärte, hatte man schon vor über 50 Jahren die Wirksamkeit von IgG-Antikörpern experimentell nachgewiesen, als man Immunglobuline aus dem Blut erwachsener Menschen, die gegen Malaria immun geworden waren, Malaria-erkrankten Kindern verabreicht hatte.

Nach wie vor ist jedoch unklar, welche der über 5.400 Proteine, die vom Plasmodium-falciparum-Genom kodiert werden, die schützenden Antikörper induzieren. Osiers Ziel ist ein Impfstoff, der nicht gegen einzelne Proteine oder Proteinfragmente gerichtet ist (wie es bei RTS/S und auch fast allen anderen zurzeit in klinischen Studien evaluierten Impfstoffkandidaten der Fall ist), sondern der gleichzeitig auf mehreren Antigenen beruht, an die sich die passenden Antikörper heften können, damit der Erreger in unterschiedlichen Entwicklungsstadien durch das Immunsystem angegriffen werden kann. Dazu führt Osier eine Studie mit Probanden in sieben afrikanischen Ländern durch.

Kontrollierte Impfung mit lebenden Parasiten

Eine andere Strategie verfolgen Wissenschaftler um Prof. Dr. Peter Kremsner, Direktor des Instituts für Tropenmedizin der Universität Tübingen und Koordinator des Schwerpunktes „Malaria“ am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung. In einer klinischen Studie erhielten gesunde, nie zuvor an Malaria erkrankte Probanden eine Impfung mit lebensfähigen, nicht abgeschwächten Malaria-Parasiten, einem Präparat des amerikanischen Biotechnologie-Unternehmens Sanaria Inc. Gleichzeitig erhielten die Probanden ein Malaria-Medikament. Eine Gruppe von Probanden, die mit hohen Dosen dieses Impfstoffs behandelt worden waren, zeigte einen hundertprozentigen Schutz

gegen Malaria. Wie Kremsner schreibt, wird die Wirksamkeit wahrscheinlich durch spezifische T-Lymphozyten und Antikörper-Antworten gegen die Parasiten in der Leber hervorgerufen.

Mit diesem Malaria-Präparat können die Tübinger Wissenschaftler jetzt im zentralafrikanischen Gabun – in Kooperation mit Kollegen des dortigen Centre de Recherches Médicales de Lambaréné und dem Impfstoffproduzenten Sanaria – die natürlich erworbene Immunität direkt erforschen. In Zentralafrika sind zwischen 10 und 30 Prozent der Bevölkerung Träger der Sichelzell-Genmutation, von der seit langem bekannt ist, dass sie eine weitgehende Resistenz gegenüber Malaria verleiht. In ihrer Studie verglichen die Forscher nun die Infektionsraten und Symptome von Personen mit und ohne Sichelzellen, die kontrolliert mit Malaria-Parasiten infiziert worden waren. Die Ergebnisse geben neue Einblicke, wie eine natürlich erworbene Immunität gegen Malaria funktioniert und sind für die Entwicklung einer Malariaimpfung von Bedeutung.

Publikationen:

Portugal S, Tran TM, Ongoiba A, Bathily A, Li S, Doumbo S, Skinner J, Doumtabe D, Kone Y, Sangala J, Jain A, Davies DH, Hung C, Liang L, Ricklefs S, Homann, MV, Felgner PL, Porcella SF, Färnert A, Doumbo OK, Kayentao K, Greenwood BM, Traore B, Crompton PD: Treatment of chronic asymptomatic Plasmodium falciparum infection does not increase the risk of clinical malaria upon reinfection. Clin Infect Dis (2017) doi: 10.1093/cid/ciw849

Tuju J, Kamuyu G, Murungi LM, Osier FHA: Vaccine candidate discovery for the next generation of malaria vaccines. Immunology (2017) 152, 195-206

Fachbeitrag

25.04.2018

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Silvia Portugal

Abteilung für Parasitologie

Zentrum für Infektiologie

Universitätsklinikum Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221-56 5047

E-Mail: silvia.portugal@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Peter Kremsner

Institut für Tropenmedizin

Universität Tübingen

E-Mail: peter.kremsner@uni-tuebingen.de

- ▶ [Universitätsklinikum Heidelberg-Zentrum für Infektiologie-Abteilung Parasitologie](#)
- ▶ [Universität Tübingen - Institut für Tropenmedizin](#)
- ▶ [Pressemitteilung: Tübinger Wissenschaftler erreichen bis zu 100%igen Impfschutz bei Malaria](#)
- ▶ [Pressemitteilung: 1,5 Millionen Euro für die Heidelberger Malariaforschung](#)
- ▶ [Neue Strategien gegen die Malaria](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen

Infektionskrankheiten

Parasitismus

Impfstoff

Resistenz

Universität Heidelberg

Malaria