

Gesucht: Antikörper, die Malaria-Erreger unschädlich machen

Eine Schutzimpfung gegen den Parasiten *Plasmodium falciparum* und damit gegen die gefürchtete *Malaria tropica* sollte idealerweise gleich nach der Übertragung des Erregers greifen. Doch gerade in diesem Stadium der Parasiten-Infektion tut sich die körpereigene Abwehr besonders schwer. Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg haben untersucht, welche Art von Antikörpern hier besonders wirksam sind. Gelingt es, künftige Malaria-Impfstoffkandidaten darauf auszurichten, dass das Immunsystem bevorzugt diese effektiven Antikörper entwickelt, könnte dies die Schutzwirkung deutlich verbessern.

Plasmodium falciparum ist ein einzelliger Parasit und der Erreger der gefürchteten *Malaria tropica* – der häufigsten und zugleich gefährlichsten Form von Malaria. Ein Impfstoff gegen die Tropenkrankheit steht bis heute nicht zur Verfügung. Und selbst der bislang aussichtsreichste Impfstoff-Kandidat Mosquirix® (RTS,S AS01) vermochte in einer klinischen Studie der Phase III weniger als 50 Prozent der geimpften Kinder zu schützen.

Plasmodium falciparum hat einen komplizierten Lebenszyklus. Übertragen durch den Stich weiblicher Stechmücken der Gattung *Anopheles* gelangen wenige Parasiten aus den Speicheldrüsen der Mücke als so genannte Sporozoiten in die Haut. Sie wandern von dort rasch in die Leber, wo sie sich in den Leberzellen rasch weiterentwickeln*. „Im Prinzip ist das Stadium der Sporozoiten, also direkt nach Übertragung auf den menschlichen Wirt, der sinnvollste Angriffspunkt für eine Impfung“, erklärt Hedda Wardemann vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Denn dann könnte das Immunsystem den Erreger durch Antikörper stoppen, noch bevor die Parasiten Leberzellen infizieren.“ Gegen dieses Stadium ist auch der Impfstoffkandidat RTS,S AS01 ausgerichtet – leider nur mit eingeschränkter und kurzfristiger Wirkung. Trotz der niedrigen Parasitenzahl sei es für das Immunsystem besonders schwer, zu diesem Zeitpunkt effektiv auf den Erreger zu reagieren, wie Wardemann erläutert: „Die Sporozoiten wandern innerhalb von wenigen Stunden in die Leberzellen ein.“ Eine wirksame Impfung müsste daher die Produktion besonders effektiver Antikörper hervorrufen.

Um herauszufinden, welche Eigenschaften solche besonders effektiven Antikörper haben müssen, nahm Wardemann gemeinsam mit einem internationalen Wissenschaftlerteam insgesamt 200 menschliche Antikörper unter die Lupe, die gegen die zentrale Domäne eines Eiweißmoleküls mit dem Kürzel CSP (Circumsporozoit-Protein) auf der Oberfläche der Sporozoiten gerichtet sind. „Wir wollten wissen, welchen Bereich des Eiweißmoleküls die besonders effektiven Antikörper erkennen und wie sie entstehen“, so Wardemann. Die zentrale Domäne von CSP besteht aus nur fünf verschiedenen Aminosäurebausteinen, die sich in ähnlicher, aber nicht identischer Reihenfolge in sogenannten Motiven vielfach wiederholen – wie Perlen auf einer Kette, die in unterschiedlicher Reihenfolge aufgefädelt sind.

Das Ergebnis: Als besonders wirkungsvoll erwiesen sich Antikörper, die sich mit einer hohen Bindekraft (Affinität) an eine oder sogar mehrere dieser Motive in der zentralen Domäne des Eiweißmoleküls heften – unabhängig davon, welche Motive die Antikörper hier bevorzugen. Im Experiment mit Mäusen gelang es mit Hilfe dieser hoch affinen Antikörper, die Entwicklung von Blutparasiten besonders gut zu unterdrücken.

Noch gilt es zu klären, ob die Antikörper auch Menschen vor Malaria schützen können. „Derzeit untersuchen wir zudem, wie wir das Immunsystem dazu bringen können, solche hoch affinen Antikörper vermehrt zu bilden“, so Wardemann. Dieses Wissen gelte es bei der Entwicklung zukünftiger Impfstoffkandidaten zu berücksichtigen, um einen wirkungsvolleren Schutz zu entwickeln.

*Plasmodien haben einen komplizierten Lebenszyklus: Die Sporozoiten, die beim Mückenstich übertragen werden, befallen Leberzellen. Dort vermehren sie sich sehr schnell ungeschlechtlich und reifen zu sogenannten Merozoiten heran, die wieder ins Blut gelangen. In diesem Entwicklungsstadium vermehrt sich *Plasmodium falciparum* anschließend rasant in roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und löst so die eigentliche Krankheit aus. In dieser Phase entstehen auch geschlechtliche Formen des Parasiten, die so genannten Gametozyten, die nun wieder von blutsaugenden Anopheles-Mücken aufgenommen werden können und in der Mücke ihren Lebenszyklus vollenden.

Originalpublikation:

Murugan R, Scally SW, Costa G, et al. Evolution of protective human antibodies against *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein repeat. *Nature Medicine* 2020; DOI: 10.1038/s41591-020-0881-9