

## Probier´ s mal mit Gemütlichkeit: Sehr langsame Malaria-Erreger könnten sich als Impfstoff eignen

**Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg, des Zentrums für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung haben einen neuen Ansatz für eine Malaria-Impfung erfolgreich im Tierversuch getestet: Als Impfstoff verwendeten sie genetisch veränderte Malaria-Parasiten, die sich zwar in der Mücke normal, aber in der Maus deutlich verlangsamt entwickelten. Bei späterer Infektion mit unveränderten Erregern waren die Nagetiere vor schweren Erkrankungen geschützt, Malaria-typische Symptome traten nicht auf. Die Ergebnisse sind aktuell online im Journal *EMBO Molecular Medicine* erschienen.**

An Impfungen gegen die tropische Infektionskrankheit Malaria wird weltweit intensiv geforscht. Dennoch gibt es aktuell noch keinen Impfstoff, der ausreichend zuverlässig wirkt und bezahlbar wäre. Einen neuen Ansatz haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg, des Zentrums für Infektiologie des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) entwickelt und bereits erfolgreich im Tierversuch erprobt. Dazu verwendeten sie genetisch veränderte Malaria-Parasiten, die sich nach der Übertragung durch Moskitos so langsam in Mäusen vermehrten, dass das Immunsystem der Tiere sie erfolgreich bekämpfen konnte. Es bildete sich ein Immungedächtnis aus, das die geimpften Tiere bei späteren Malaria-Infektionen in unterschiedlichem Ausmaß vor schweren Symptomen schützte. Die Erkenntnisse könnten zukünftig die Entwicklung zuverlässiger Impfstoffe unterstützen.

Dr. Julia Sattler, die Erstautorin der nun veröffentlichten Arbeit, suchte nach einem Weg, das Immunsystem bestmöglich auf eine Infektion mit *Plasmodien* vorzubereiten. „Der Erreger entwickelt sich von den sogenannten Sporozoiten, die durch den Mückenstich übertragen werden, über die Vermehrungsstadien in der Leber hin zu denen im Blut, welche die schweren Symptome verursachen. Daher sollte eine komplett durchlaufene „harmlose“ Infektion am besten funktionieren, besser als zum Beispiel einzelne Proteinstücke der Erreger“, sagt sie.

### **Langsame Entwicklung aktiviert Immunsystem nachhaltig**

Bei der Suche nach einem „harmlosen“ *Plasmodium*-Parasiten half die Recherche in einer Gendatenbank: Von den rund 5.000 Genen des Parasiten ist bereits die Hälfte zu einem gewissen Maße entschlüsselt und beschrieben. Man weiß, welche dieser Gene die Entwicklungsgeschwindigkeit des Parasiten im Blut beeinflussen könnten. Dem Team gelang es, 17 Linien des Nagetier-Parasiten *Plasmodium berghei* zu züchten, bei denen jeweils eines dieser Entwicklungs-Gene ausgeschaltet war. Einzelne dieser Linien entwickelten sich tatsächlich deutlich verlangsamt, dabei weitestgehend normal in der Mücke und der Leber infizierter Mäuse. Zwei Linien wurden erfolgreich vom Immunsystem der Mäuse bekämpft. „Diese beiden Hauptkandidaten für einen Impfstoff waren gleichzeitig auch die langsamsten Linien. Sie brauchten für ihre Entwicklung und Vermehrung rund drei- bis viermal so lang wie unveränderte *Plasmodien*“, so Dr. Sattler. Die sicherste Impfwirkung erzielte die langsamste Linie: Bei späteren Infektionen mit unveränderten Erregern nach drei, sechs und zwölf Monaten verstarb keines der geimpften Tiere,

sie waren entweder vollständig vor Malaria geschützt oder entwickelten nur milde Symptome, die von alleine ausheilten.

## **Übertragung auf den Menschen herausfordernd**

Aktuell forscht das Team um Professor Friedrich Frischknecht, Arbeitsgruppenleiter am Zentrum für Infektiologie des UKHD und Wissenschaftler im DZIF-Forschungsbereich „Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten“, daran, die Methode auf den Menschen zu übertragen. Die Forschenden haben bereits zwei Linien des Erregers der menschlichen Malaria, *Plasmodium falciparum*, mit verlangsamter Wachstumsrate erzeugt. Allerdings vermehrt sich *Plasmodium falciparum* nicht in Mäusen. „Wir können die genetisch veränderten Parasiten zwar erzeugen, aber sie durchlaufen im Labor nicht ihren kompletten Entwicklungszyklus. So ist es schwierig, die am besten geeigneten Varianten herauszufiltern. Bisher behelfen wir uns mit Blut- und Zellkulturen, aber das ist kaum vergleichbar mit der Situation im lebenden Organismus“, sagt Prof. Frischknecht. „Wir halten unseren Ansatz für vielversprechend, aber bis wir ihn am Menschen erproben können, ist es noch ein langer Weg. Trotzdem liefert er uns bereits jetzt wertvolle Informationen für die Entwicklung zuverlässiger Impfstoffe.“

## **Zuverlässiger Impfstoff dringend gesucht**

Etwa 250 Millionen Menschen erkranken jährlich an Malaria, rund 95 Prozent davon in Afrika. Mehr als 600.000 sterben jedes Jahr daran, vor allem Kinder unter fünf Jahren. Die Erreger werden von Stechmücken übertragen und befallen im Körper zunächst Leberzellen. Dort entwickeln sie sich zu einer aggressiven Form weiter, die in rote Blutzellen eindringt, sich dort massenhaft vermehrt und dabei die Blutzellen zerstört. Dies verursacht die häufig lebensgefährlichen Symptome der Malaria: Wiederkehrende Fieberschübe, Blutarmut, Gefäßverschlüsse bis hin zu Organversagen und Koma. Gegen Medikamente entwickeln die Erreger früher oder später Resistenzen. Besser wäre eine Impfung. Aber aktuelle Impfansätze mit Bruchstücken bestimmter Eiweiße der Erreger oder degenerierten kompletten Parasiten bieten entweder nur einen unbefriedigenden Schutz vor schweren Verläufen oder sind zu teuer.

## **Literatur**

Sattler JM, Keiber L, Abdelrahim A, Zheng X, Jäcklin M, Zechel L, Moreau CA, Steinbrück S, Fischer M, Janse CJ, Hoffmann A, Hentzschel F, Frischknecht F; Experimental vaccination by single dose sporozoite injection of blood-stage attenuated malaria parasites; EMBO Mol Med Aug 5 2024, Epub, [doi10.1038/s44321-024-00101-6](https://doi.org/10.1038/s44321-024-00101-6)

## **Weitere Informationen im Internet**

[Abteilung für Parasitologie](#) des Zentrums für Infektiologie  
[Arbeitsgruppe Frischknecht](#)