

Malaria: Fieberhafte Suche nach einem Impfstoff

PD Dr. Kai Matuschweski, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin

Ein Impfstoff gegen irgendeinen der vielen Parasiten, die den Menschen befallen, ist eine der großen Herausforderungen biomedizinischer Forschung. Trotz intensiver Suche seit über 50 Jahren und vielen, zunächst vielversprechenden, Ansätzen ist bis heute keine Vakzine gegen menschliche Parasitosen lizenziert worden. Eine Erklärung liefert die Biologie der Erreger, die sich fundamental von Bakterien und Viren unterscheidet: Parasiten sind eukaryontische Pathogene mit einer vergleichsweise langsamen Generationszeit und einem komplexen Lebenszyklus. *Plasmodium*, der Erreger der Malaria, vermehrt sich zunächst klinisch und diagnostisch nicht bemerkbar in der Leber, bevor eine Welle von Merozoiten die Erythrozyten befällt und die Blutphase, die für alle klinischen Symptome verantwortlich ist, einleitet. Menschen infizieren sich immer wieder neu und bauen selbst nach vielen Jahren ständig wiederholter Infektionen nur einen unvollständigen Teilschutz auf. Ein natürliches Impfmodell, wie wir es von den bewährten pädiatrischen Vakzinen kennen, gibt es daher bei der Malaria nicht. Um einen bezahlbaren, zuverlässigen, und gutverträglichen Malaria-Impfstoff herzustellen, müssen wir also sogar auch noch besser als die Natur sein - eine kaum lösbare Aufgabe.

Für die Malaria-Impfstoff-Entwicklung ist es daher entscheidend, möglichst viele unterschiedliche Ansatzpunkte systematisch zu verfolgen, denn keiner kann vorhersagen wie eine erfolgreiche Vakzine einmal aussehen wird. Bereits jetzt sind sich die meisten Wissenschaftler einig, dass nur eine Kombination Aussichten auf langfristigen Erfolg haben wird, die alle drei Parasitenstadien im Menschen berücksichtigt: (1.) die unauffälligen, wenigen Überträgerformen (Sporozoitien), (2.) die krankmachenden Blutstadien (Merozoiten und intrazelluläre Formen), und (3.) die sexuellen Stadien (Gametozyten), die von der Anopheles-Stechmücke aufgenommen werden und die Malaria-Übertragung sichern.

Eine Immunisierung gegen die Überträgerformen, die für den Wechsel vom Menschen auf das Insekt und zurück maßgeschneidert sind, ist ein ganz wesentlicher Ansatz. Bei einem infektiösen Stich werden oft nur Dutzende Sporozoitien in die Haut injiziert. Immunisierungen mit einem rekombinanten Test-Impfstoff, RTS,S/AS01E, können bei Kindern für einige Zeit einen Teilschutz vor Neuinfektionen und schwerer Krankheit aufbauen. Die Vakzine basiert auf einer Fusion aus dem Hepatitis B S-Antigen und einem Teil des Sporozoitien-Hauptoberflächenproteins, kombiniert mit einem neuen und sehr starken Adjuvanz. Hohe Antikörper-Titer helfen die Zahl der übertragenen Sporozoitien, nicht jedoch der Blutstadien, deutlich zu reduzieren. Dieser Impfstoff wird zur Zeit in vielen afrikanischen Ländern in einer Phase III Studie, der allerersten für eine Anti-Parasiten-Vakzine beim Menschen überhaupt, getestet. Wenn, wie erhofft, der Teilschutz bestätigt

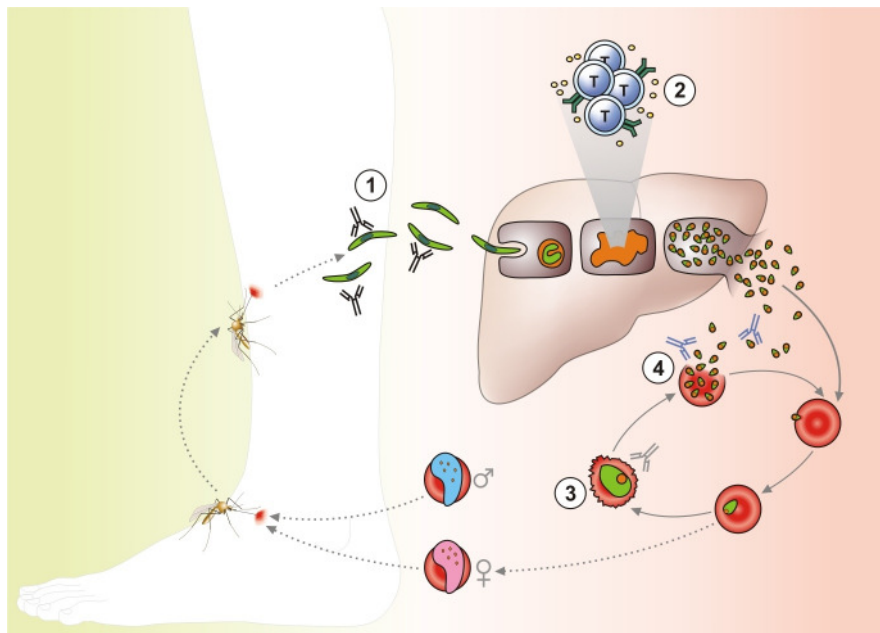
werden kann, wäre dieser Impfstoff der ersten Generation eine wichtige und gleichwertige Ergänzung zu den bestehenden Kontrollmethoden, d.h. Insektizid-imprägnierte Bettnetze, Vektorbekämpfung, schnelle Diagnose und Behandlung mit Artemisinin-Kombinationspräparaten. Aufhalten wird dieser Kandidaten-Impfstoff die Malaria jedoch auch noch nicht; ein einziger Sporozoit reicht aus um eine fulminante Blutinfektion auszulösen. Nach dem gleichen Prinzip kann auch die Übertragung vom Mensch auf das Mosquito reduziert werden. Ein zusätzlicher Vorteil ist die strikte Konservierung der Parasiten-Oberflächenantigene im Insekt, das keine Antigen-spezifische, erworbene Immunität aufbauen kann. Dieser Ansatz, der sich bislang erst in der präklinischen Erprobungsphase befindet, ist aber lediglich altruistisch und verhindert zukünftige Neuinfektionen in der Kommune. Deshalb wird er wahrscheinlich nur in einem Kombinations-Impfstoff verwirklicht werden können.

Klinisch bedeutsam sind hohe Antikörper-Titer gegen Blutstadien-spezifische Parasitenproteine, sowohl auf der Oberfläche der Merozoiten als auch dem infizierten Erythrozyten. Letztere vermitteln bei einer möglicherweise tödlich verlaufenden *Plasmodium falciparum*-Infektion das Anheften an Endothelzellen, mit zwei problematischen Konsequenzen: Zum einen kommt es zu einer lokalen Anreicherung von Parasiten bis hin zu Kapillar-Okklusionen und lokaler Hypoxie, wesentlichen Auslösern der komplexen Malaria-Pathologie; zum anderen bereitet die zeitweise vollständige Abwesenheit der Trophozoiten- und Schizonten-Stadien im peripheren Blut Probleme im diagnostischen Nachweis einer akuten *Plasmodium*-Infektion. Bislang verliefen klinische Impfstudien mit Kandidaten-Antigenen jedoch durchweg enttäuschend, unter anderem weil der Parasit durch ausgeprägte Antigenvariation immer wieder einen entscheidenden Vorsprung vor den Immunantworten ausbauen kann.

Womöglich lassen sich komplexe Pathogene wie *Plasmodium* nur durch einen attenuierten Lebendimpfstoff wirkungsvoll in Schach halten. Amerikanische Wissenschaftler konnten bereits in den 70-er Jahren eindrucksvoll zeigen, dass die Gabe hoher Dosen bestrahlter Sporozoiten einen nachhaltigen und teilweise sogar lebenslangen Schutz induzieren kann. Dieser Gold-Standard in der Malaria-Impfstoff-Entwicklung ist seitdem methodisch weiterentwickelt worden, beispielsweise durch das maßgeschneiderte Ausschalten von Parasiten-Genen, die für die Vermehrung im Hepatozyten notwendig sind. Plasmodien, die in der unauffälligen Leberphase stecken bleiben, induzieren starke T-Zell-vermittelte Immunantworten, die auch viele Monate später noch effizient neu befallene Leberzellen erkennen und gezielt ausschalten können. Noch liegt eine Umsetzung dieses Ansatzes im ländlichen Raum in Afrika in sehr weiter Ferne. Die systematische Suche nach den schützenden Mechanismen und Parasiten-Antigenen, die in der Leber präsentiert werden, eröffnet jedoch langfristig die Perspektive für Impfstoffe der zweiten Generation. Bis

dahin sind wir in der Malaria-Kontrolle auf die altbewährten Methoden angewiesen und müssen angesichts der bedrohlichen Resistenzentwicklungen, sowohl bei den Parasiten als auch bei den Überträgermücken, die Entwicklung und Erprobung neuer Anti-Infektiva und Insektizide stärken.

Abbildung



Plasmodium Zyklus und Anti-Malaria Impfstrategien.

Bei einem Stich einer infizierten *Anopheles* Stechmücke werden Sporozoiten in die Haut injiziert. Sporozoiten penetrieren eine Hautkapillare, werden zur Leber transportiert und dringen aktiv in einen Hepatozyten ein. Während der klinischen unauffälligen Leberphase entwickeln sich aus einem Sporozoiten zehntausende Tochterzellen, Merozoiten, die ausschließlich Erythrozyten befallen. In einem synchronisierten Reifungsprozess werden nach 2-3 Tagen erneut Merozoiten, die den nächsten Infektionszyklus auslösen, gebildet. Diese asexuelle Schizogonie führt zu einem exponentiellen Wachstum der Parasitenpopulation. Ein Teil der jungen Parasiten-Stadien bildet sexuelle Stadien, Gametozyten (rosa und blau), aus, die bei einer Blutmahlzeit von einer Stechmücke aufgenommen werden können. Nach zwei Wochen, der Zeitspanne für die Parasiten-Entwicklung im Insekt, sind die infizierten *Anopheles* Weibchen dann für den Menschen infektiös. Hohe Antikörper-Titer, die beispielsweise durch wiederholte Impfungen mit einem ausgewählten Sporozoiten-Antigen nachhaltig induziert werden können, binden an einen Teil der Sporozoiten (1; schwarze Antikörper). Die Induktion einer T-Zell-vermittelten zellulären Immunität (2) kann infizierte Hepatozyten, nicht jedoch Erythrozyten, eliminieren. Die natürlich erworbene Immunität besteht größtenteils aus einem langsam erworbenen Antikörper-Repertoire, das gegen Parasiten-Proteine an der Erythrozyten-Oberfläche (3; graue Antikörper) und Merozoiten (4; blaue Antikörper) gerichtet ist. Diese verhindern schwere Krankheitssymptome und reduzieren die Parasitenlast.

Quelle: Diane Schad, Max Planck Institut für Infektionsbiologie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Kai Matuschewski
Parasitologie
Max Planck Institut für Infektionsbiologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin

