



Wiebke Hansen. Foto: Vladimir Unkovic

*Malaria gehört zu den weltweit bedeutendsten Infektionserkrankungen und tritt in etwa 100 Ländern der tropischen und subtropischen Gebiete auf. Schätzungsweise 40 Prozent der Weltbevölkerung lebt in Malaria-endemischen Gebieten, zu denen Länder in Afrika, Asien und Südamerika gehören. Insbesondere Menschen in Afrika sind mit 90 Prozent der Fälle am meisten betroffen. Weltweit werden jährlich mehr als 200 Millionen Menschen infiziert, und etwa 450.000 versterben in Folge der Infektion. Besonders Kinder unter fünf Jahren und schwangere Frauen haben ein erhöhtes Risiko, eine schwere Malaria zu entwickeln.*

# Malaria – quo vadis?

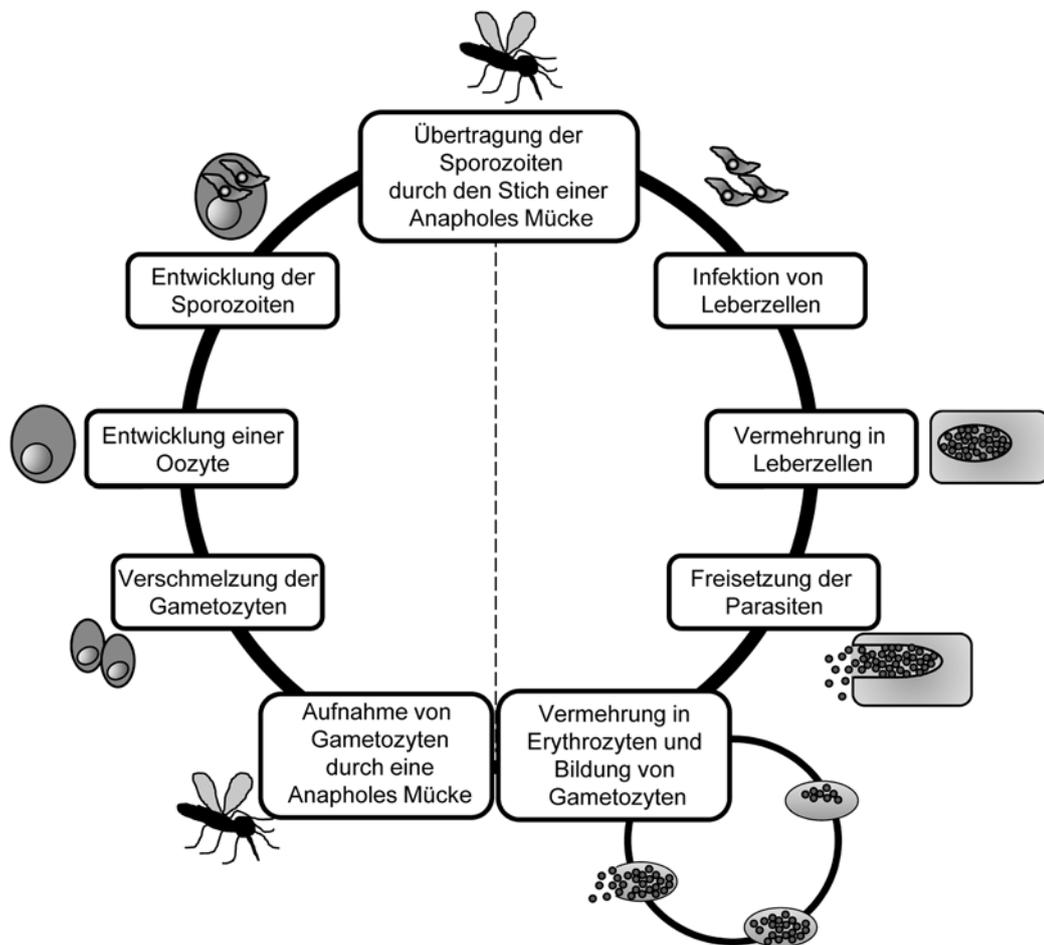
Neue Erkenntnisse zur Therapie,  
Impfstoffentwicklung  
und Reaktion unseres Immunsystems  
Von Wiebke Hansen

**M**alaria wird durch die Infektion mit dem einzelligen, eukaryotischen Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen, der durch den Stich einer infizierten weiblichen Anopheles-Mücke übertragen wird. Bislang sind fünf verschiedene humanpathogene Spezies der Gattung *Plasmodium* (*P.*) beschrieben, die zu verschiedenen

klinischen Verlaufsformen der Malaria führen. *P. vivax* und *P. ovale* gelten als Auslöser der Malaria tertiana, und *P. malariae* ist verantwortlich für die Malaria quartana, die jeweils einen in der Regel eher milderen Verlauf zeigen als die Malaria tropicana, die durch die Infektion mit *P. falciparum* ausgelöst wird. Bei der Malaria tropicana kommt es zu

schweren Organkomplikationen, die ohne entsprechende Behandlung zum Tod führen können. In Südostasien kommt es zudem zu Infektionen mit *P. knowlesi*. Dieser Stamm kommt natürlicherweise bei Affen vor, kann aber auch auf den Menschen übertragen werden.

Der Parasit *Plasmodium* besitzt einen komplexen Lebenszyklus,



(1) Lebenszyklus von *Plasmodium*: Die infektiösen *Plasmodium*-Sporozoiten werden durch den Stich einer weiblichen Anopheles-Mücke auf den Menschen übertragen. Diese wandern von der Haut über den Blutstrom in die Leber und infizieren Leberzellen (Hepatozyten). Dort kommt es zur Vermehrung und Differenzierung der Parasiten in Merozoiten. Im Anschluss platzen die Leberzellen auf und entlassen eine Vielzahl an Merozoiten in den Blutstrom, wo sie die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) infizieren und sich über mehrere Zyklen asexuell vermehren. Einige Merozoiten entwickeln sich zu sexuellen Formen, den männlichen und weiblichen Gametozyten. Diese werden bei einem erneuten Stich der Anopheles-Mücke aufgenommen, verschmelzen und entwickeln sich zu Oozyten. Jede Oozyte produziert Tausende von neuen Sporozoiten, die in die Speicheldrüse der Mücke einwandern und von dort bei einem Stich erneut auf den Menschen übertragen werden.

Quelle: modifiziert nach Klein EY, Int J Antimicrob Agents 2013, 41: 311–7

in dessen Verlauf er einen Wirtswechsel von der Anopheles-Mücke zum Menschen durchläuft (Abb. 1). Bei einem Stich einer infizierten weiblichen Anopheles-Mücke werden zehn bis 100 als Sporozoiten bezeichnete Formen der Plasmodien in die Haut des Menschen injiziert. Diese gelangen über den Blutstrom in die Leber, wo sie in die Leberzellen (Hepatozyten) eindringen. Während der sogenannten Leberphase,

die ungefähr eine Woche dauert und in der Regel asymptomatisch verläuft, differenzieren die Sporozoiten zu Merozoiten. Dabei können aus einem *Plasmodium*-Sporozoit bis zu 30.000 Merozoiten entstehen. In der Folge platzen die Leberzellen und die Merozoiten gelangen in den Blutstrom, wo sie rote Blutkörperchen (Erythrozyten) infizieren. Die Blutphase beginnt und es kommt zur asexuellen Vermehrung der Parasiten

innerhalb der Erythrozyten. Durch Aufplatzen werden die Parasiten entlassen und können neue rote Blutkörperchen infizieren. Dieser Prozess wiederholt sich, so dass es zu einer exponentiellen Vermehrung der Parasiten kommt. Aus einigen Merozoiten entwickeln sich sexuelle Stadien, die männlichen und weiblichen Gametozyten. Diese werden bei einem erneuten Stich von einer Anopheles-Mücke aufgenommen. Im

Mitteldarm der Mücke verschmelzen die Gametozyten und entwickeln sich zu Oozyten, die innerhalb von zwei Wochen tausende von Sporozoiten produzieren. Die Sporozoiten wandern in die Speicheldrüse der Mücke und können somit beim nächsten Stich auf den Menschen übertragen werden. So schließt sich der Lebenszyklus der Parasiten (Abb. 1).

### Symptome

Während der Blutphase treten die typischen Symptome der Malaria auf. Durch die Freisetzung der Merozoiten und den Zerfall der Erythrozyten werden Immunzellen angeregt, entzündungsfördernde, lösliche Proteine zu produzieren. Diese Substanzen stimulieren einerseits weitere Immunzellen, lösen aber andererseits auch einen Fieberschub aus, der als klassisches Zeichen der Malaria gilt. Bei der Malaria tertiana und quartana erfolgt das Platzen der roten Blutkörperchen synchron, so dass die Fieberschübe typischerweise rhythmisch in zwei bis drei Tageszyklen auftreten. In dieser Phase treten abwechselnd Schüttelfrost und Fieberschübe bis zu 40° Celsius oder mehr auf. Weitere unspezifische oft als grippeähnlich beschriebene Symptome, die infolge einer Malaria auftreten, sind Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Durchfall und Übelkeit. Abhängig vom *Plasmodium*-Stamm und dem Ausmaß der Zerstörung roter Blutkörperchen kann es auch zu Anämien (Blutarmut) kommen. Nach einer Infektion mit *P. falciparum*, dem gefährlichsten und häufigsten Erreger der Malaria, kommt es zudem zu Anlagerungen der befallenen roten Blutkörperchen an die Gefäßwände. Diese beruht auf der besonderen Eigenschaft von *P. falciparum*, parasiteneigene Proteine auf der Oberfläche der Zellen zu präsentieren, die an bestimmte Proteine auf den Gefäßwänden binden können. Dadurch kommt es zur Anlagerung der roten Blutkörperchen,

und die Parasiten entgehen der Filterfunktion der Milz, so dass die Parasitenzahl im Blut deutlich höher steigt als bei anderen Formen der Malaria. Außerdem kommt es zu Entzündungsreaktionen und zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation. Der Blutfluss kann soweit vermindert sein, dass Teile eines Gewebes nicht mehr versorgt werden können und Organschäden auftreten. Dies hat im zentralen Nervensystem besonders dramatische Auswirkungen und die häufigen neurologischen Komplikationen einer *P. falciparum*-Infektion zur Folge. Diese sogenannte zerebrale Malaria endet häufig tödlich.

### Behandlung

Zur Behandlung der Malaria werden in der Regel Medikamente eingesetzt, die die Vermehrung und den Stoffwechsel der Parasiten stören und ihn somit „aushungern“ sollen. Allerdings besitzen diese Präparate oft schwere Nebenwirkungen, und die Parasiten entwickeln zunehmend Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen. So ist beispielsweise Chloroquin, einst das weltweit am häufigsten verwendete Medikament zur Therapie und Vorbeugung gegen Malaria, heutzutage aufgrund resistenter Plasmodien Stämme zunehmend unwirksam. Bereits in den 1970er Jahren isolierte die chinesische Wissenschaftlerin Youyou Tu einen sekundären Pflanzenstoff, das sogenannte Artemisinin, aus den Blättern und Blüten des Einjährigen Beifußes (*Artemisia annua*). In folgenden Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass dieser Stoff eine hohe Wirksamkeit gegenüber Malaria besitzt<sup>1</sup>. Im Jahr 2015 erhielt Youyou Tu für ihre Entdeckung den Nobelpreis für Medizin. Derzeit gelten Artemisinin und seine in den letzten Jahren entwickelten halbsynthetischen Derivate weltweit als die effizientesten Wirkstoffe zur Behandlung einer Malaria. Allerdings sind in den letzten Jahren vor allem in Südostasien Parasiten aufge-

taucht, die auch gegen Artemisinin Resistenzen entwickelt haben beziehungsweise wesentlich langsamer auf eine Behandlung ansprechen. Aus diesem Grund empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation aktuell zur Behandlung einer Malaria Artemisinin-basierte Kombinationspräparate (ACT = *Artemisinin-based combination therapy*) zu verwenden, um so die Entwicklung von neuen Resistenzen möglichst lange aufzuhalten. Eine wirksame Therapie der Malaria kann allerdings nicht die eigentliche Infektion verhindern und stellt langfristig kein geeignetes Mittel dar, um die Krankheit zu besiegen.

### Teilimmunität

Schon Robert Koch beschrieb im Rahmen seiner epidemiologischen Beobachtungen in Malaria-endemischen Gebieten die Entwicklung einer gewissen Immunität gegenüber Malaria, die allerdings nur durch mehrfache Exposition gegenüber dem Erreger erzielt werden kann. Tatsächlich geht man heute davon aus, dass im Rahmen wiederholter überstandener Infektionen der Mensch einen gewissen Immunitätsgrad ausbilden kann, der jedoch durch ständige Neuinfektionen aufrechterhalten werden muss. So verlieren Patient\*innen aus endemischen Malaria-Gebieten nach langjährigem Aufenthalt in malariafreien Regionen diesen Schutz. Dies bezeichnet man als Teilimmunität, die gegen die Blutphase des Parasiten gerichtet ist. Dabei ist der Mensch meist nicht vor einer erneuten Infektion geschützt. Allerdings kommt es bei der Reinfektion mit *Plasmodium* zu deutlich abgeschwächten, im besten Fall fehlenden klinischen Symptomen<sup>2</sup>.

### Auf der Suche nach dem Impfstoff

Eines der großen Ziele der weltweiten Malariaforschung ist es daher, einen wirksamen, präventiven Impfstoff gegen die Krankheit zu

entwickeln. Das Prinzip der Impfung beruht auf dem sogenannten immunologischen Gedächtnis. Kommt der Mensch in Kontakt mit einem Pathogen oder dessen Produkten, die von dem Immunsystem erkannt werden, so kommt es zur Aktivierung der Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Diese Zellen, zu denen die B-Lymphozyten und T-Lymphozyten gehören, besitzen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die sehr spezifisch bestimmte Bereiche der Erreger, die Antigene, erkennen. Nach Erstkontakt mit einem Erreger werden die Zellen aktiviert und entwickeln sich zu Effektorzellen. Dies kann bis zu einer Woche dauern. Neben der Differenzierung der Effektorzellen kommt es aber gleichzeitig auch zur Bildung von Gedächtniszellen. Nach Abklingen einer Infektion verbleiben diese im Körper und können bei erneuter Infektion mit dem gleichen Erreger wesentlich schneller und effizienter reagieren, so dass eine Vermehrung des Pathogens verhindert wird. Die Impfung selbst sollte keine Symptome oder Komplikationen auslösen. Daher werden zur Immunisierung abgeschwächte, inaktivierte Formen oder einzelne Moleküle der Pathogene verwendet. Für die Entwicklung eines Malariaimpfstoffes wurden in der Vergangenheit verschiedene Strategien verfolgt, die leider größtenteils mit nur sehr geringem Erfolg verbunden waren. Ursächlich dafür könnten die Komplexität und die Wandelbarkeit des Erregers sein. Zudem ist es vermutlich notwendig, gegen jeden einzelnen der verschiedenen Plasmodien-Stämme eigene Impfstoffe zu entwickeln. Die meisten Forschungsarbeiten haben sich bislang mit der Entwicklung eines Impfstoffes gegen *P. falciparum* beschäftigt, da dieser Stamm für die meisten Todesfälle einer Malaria verantwortlich ist.

Aktuell werden zwei Ansätze intensiv verfolgt, die eine Immunantwort gegen den Parasiten auslösen sollen, bevor er die Blutphase erreicht, also in der präerythrozy-

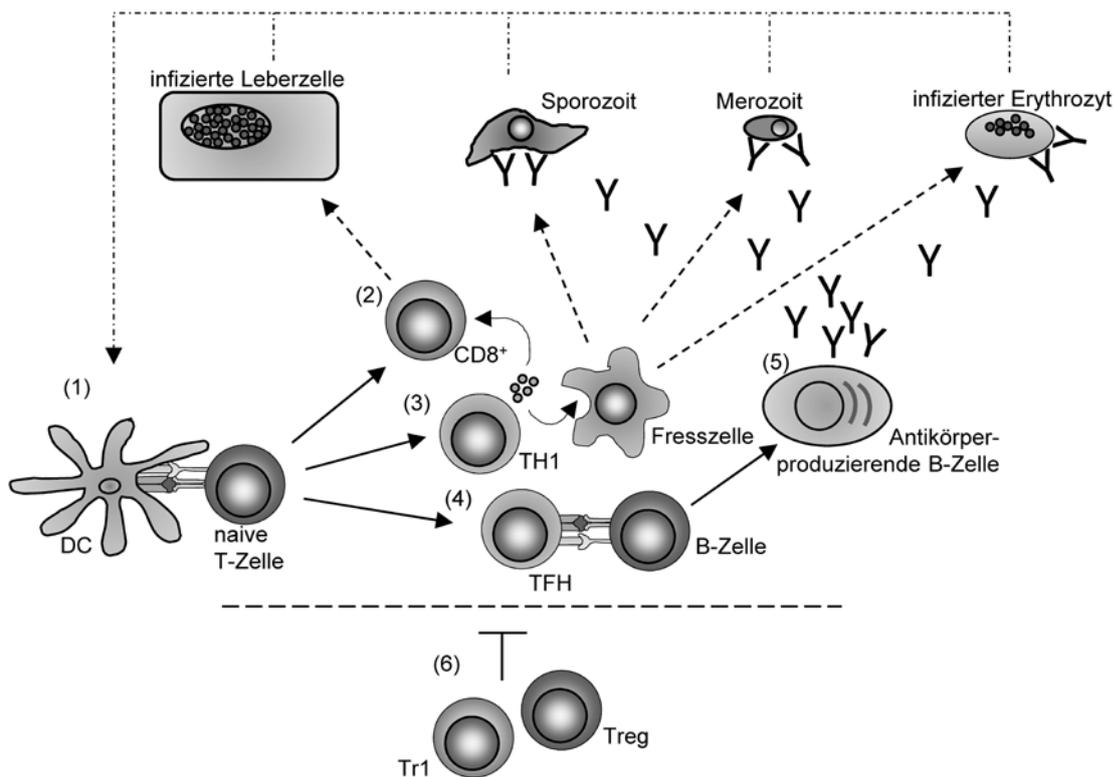
tären Phase des Entwicklungszyklus' eingreifen. Dadurch können klinische Erkrankungen verhindert werden und die Transmission des Erregers unterbrochen werden. Ein Ansatz erforscht die Verwendung von lebenden oder abgeschwächten Parasiten in Kombination mit einem Anti-Malaria-Medikament. Dabei kann der Parasit in die Leber eindringen, sich vermehren und soll dort eine schützende Immunantwort auslösen. Gleichzeitig verhindert die Gabe eines Anti-Malariamittels die Vermehrung der Parasiten im Blut, so dass eine Erkrankung verhindert wird. Erste Versuche zeigten vielversprechende Ergebnisse. Allerdings wurde der Impfstoff bislang nur an gesunden europäischen Proband\*innen ausgetestet. Inwieweit er bei Patient\*innen in Malaria-endemischen Gebieten und gegen die heutigen *P. falciparum* Stämme in Afrika effiziente und langanhaltende Wirkung zeigt, soll in den nächsten Jahren im Rahmen einer klinischen Studie in Gabun getestet werden.

Einen anderen Ansatz verfolgt der bislang am weitesten entwickelte Impfstoffkandidat RTS, S (Mosquirix®) der Firma GlaxoSmithKline. Dieser hat die Erprobung in der klinischen Phase III bereits durchlaufen. Hierbei handelt es sich um einen sogenannten Totimpfstoff, da er nicht aus dem gesamten Erreger besteht, sondern nur ein Proteinfragment von *P. falciparum* enthält. Es handelt sich dabei um eine Variante des Circumsporozoiten-Proteins (CSP), das auf der Oberfläche der Sporozoiten zu finden ist, wenn der Erreger durch den Mückenstich in die Blutbahn injiziert wird. Zusätzlich wurde es mit einem Teil des Hepatitis B-Virus und einem Adjuvans kombiniert, um eine effektive Immunantwort auszulösen. In einer groß angelegten Studie der letzten Jahre zur Wirksamkeit bei Kindern in Afrika konnte zwar eine gewisse Schutzwirkung erzielt werden, allerdings war nur knapp die Hälfte der Kinder vor einer Infektion geschützt. In einigen Altersgruppen lag der

Schutz allerdings noch deutlich darunter und hielt nur wenige Jahre an<sup>3</sup>. In einem großangelegten Pilotprojekt, das im Frühjahr 2019 gestartet ist, will die Weltgesundheitsorganisation die Wirksamkeit und Verträglichkeit in Ghana, Malawi und Kenia bis 2022 weiter testen. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass weitere Forschungsaktivitäten vonnöten sind, um die komplexe Immunantwort gegen eine *Plasmodium*-Infektion besser zu verstehen.

### Komplexes, wechselwirkendes Immunsystem

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen zellulären und löslichen Komponenten. Die Zellen des Immunsystems haben ihren Ursprung im Knochenmark; sie stammen von den hämatopoetischen Stammzellen ab. Aus diesen bilden sich sowohl die Zellen des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems. Im Rahmen einer Immunantwort kommt es zunächst zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Zu diesem gehören die sogenannten Fresszellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die körperfremde, charakteristische Bestandteile von eindringenden Pathogenen unspezifisch erkennen können. Nach Erkennung der Erreger nehmen sie diese ins Zellinnere auf und töten sie ab. Zudem produzieren sie Botenstoffe, die die Aktivität weiterer Immunzellen beeinflussen. So kommt es im weiteren Verlauf einer Immunantwort zu einer Aktivierung des erworbenen Immunsystems, zu dem die B-Lymphozyten und T-Lymphozyten gehören. Diese tragen hochspezifische Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, die einzelne Bestandteile der Erreger erkennen. Dabei besitzt jeder Lymphozyt nur Rezeptoren einer einzigen Spezifität, wobei die Spezifitäten der einzelnen Rezeptoren sich voneinander unterscheiden, so dass die zahlreichen Lymphozyten unseres Körpers Millionen verschiedener Antigene erkennen können. Kommt unser Körper in



(2) Immunantwort gegen eine *Plasmodium*-Infektion: (1) Dendritische Zellen (DCs) nehmen Trümmer von infizierten Leberzellen und Erythrozyten sowie Sporozoiten und Merozoiten auf und präsentieren den T-Zellen Fragmente der Proteine (Antigene) über MHC-Komplexe. In Anwesenheit von zusätzlichen ko-stimulatorischen Signalen und entsprechenden löslichen Botenstoffen, werden die naiven T-Zellen aktiviert und differenzieren zu Effektor-T-Zellen mit verschiedenen Funktionen. (2) CD8<sup>+</sup>-zytotoxische T-Zellen erkennen infizierte Leberzellen und töten diese ab. (3) CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen 1 (TH1) produzieren entzündungsfördernde Botenstoffe, die die Aktivität von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und Fresszellen erhöhen. (4) CD4<sup>+</sup>-follikuläre T-Helferzellen (TFH) interagieren mit B-Zellen und fördern so die effiziente Bildung von (5) parasitenspezifischen Antikörperantworten, die gegen Sporozoiten, Merozoiten und infizierte rote Blutkörperchen (Erythrozyten) gerichtet sind. (6) Die Aktivität von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und B-Zellen wird von regulatorischen T-Zellen (Treg) und T-regulatorischen Zellen Typ I (Tr1) kontrolliert.

Quelle: modifiziert nach Kurup SP et al., Nat Reviews Immunol 2019, 19: 457–71

Kontakt mit einem fremden Antigen, also einem Bestandteil eines Erregers, so werden die Zellen, dessen Rezeptoren dieses Antigen spezifisch erkennen, aktiviert und zur Proliferation (Vermehrung) angeregt. Da die Bildung einer ausreichenden Zahl an aktivierten, spezifischen Zellen einige Zeit in Anspruch nimmt, reagiert das erworbene Immunsystem verzögert auf eine Infektion. Allerdings werden, wie bereits oben beschrieben, auch sogenannte Gedächtniszellen ausgebildet, die bei einem zweiten

Kontakt mit dem gleichen Erreger schneller und effizienter agieren können.

Hauptaufgabe der B-Lymphozyten ist die Produktion von Antikörpern. Diese stellen die lösliche Form der B-Lymphozyten-Rezeptoren dar und sind daher gegen spezifische Antigene der Pathogene gerichtet. Antikörper binden an bestimmte Bereiche der Erreger oder deren toxische Produkte, und können somit das Eindringen in Zielzellen verhindern beziehungsweise Toxine

neutralisieren. Eine weitere wichtige Funktion ist die Markierung von Pathogenen, so dass diese überhaupt oder besser von den Fresszellen erkannt werden. Hier wird deutlich, dass die zellulären und löslichen Bestandteile des angeborenen und erworbenen Immunsystems eng miteinander kooperieren, um den Körper bestmöglich gegen Angriffe von Pathogenen zu schützen. Diese gegenseitige Wechselwirkung ist auch bei der Aktivierung von T-Lymphozyten von entscheidender

Bedeutung. Während die Rezeptoren der B-Lymphozyten freie Antigene binden und somit hauptsächlich bei der Abwehr extrazellulärer Pathogene, meist Bakterien oder Parasiten, wichtig sind, können die Rezeptoren der T-Lymphozyten Antigene nur in Komplexen mit MHC (*major histocompatibility complex*)-Molekülen erkennen. Nach dem Eindringen von Pathogenen werden diese im Gewebe unter anderem von dendritischen Zellen (DCs), die dem angeborenen Immunsystem zugeordnet sind, aufgenommen. Dies führt zur Reifung der DCs und zu ihrer Einwanderung in den nächstgelegenen, sogenannten drainierenden Lymphknoten. Die DCsprozessieren die Bestandteile der Erreger in kürzere Fragmente, die auf MHC-Moleküle geladen und an die Zelloberfläche transportiert werden. In den Lymphknoten kommt es dann zum Kontakt zwischen den Antigen-beladenen DCs und den T-Lymphozyten. Erkennen die Rezeptoren der T-Lymphozyten den von der reifen DC präsentierten MHC-Antigen-Komplex, so kommt es in Gegenwart von zusätzlichen ko-stimulatorischen Signalen und Botenstoffen zur initialen Aktivierung und Proliferation der T-Lymphozyten.

Zur Gruppe der T-Lymphozyten gehören CD8<sup>+</sup>-zytotoxische T-Zellen und CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen. Zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Zellen erkennen MHC-I-Antigen-Komplexe. Nach ihrer initialen Aktivierung durch DCs sind sie in der Lage, infizierte Zellen zu erkennen und abzutöten. Fast alle körpereigenen Zellen, mit Ausnahme der roten Blutkörperchen, haben MHC-I-Moleküle auf ihrer Oberfläche. Nach Infektion sind sie ebenso wie DCs in der Lage, kurze Bestandteile der Erreger, die Antigene, auf MHC-I-Proteine zu laden und an die Zelloberfläche zu transportieren. Diese Komplexe werden von den zytotoxischen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen erkannt, was im Idealfall zum Abtöten der infizierten Zelle führt. Allerdings sei hier angemerkt, dass viele Pathogene Mechanismen entwickelt

haben, dieser Erkennung zu entgehen bzw. die Aktivität der CD8<sup>+</sup>-T-Zellen zu reduzieren. Insgesamt spielen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen jedoch eine wichtige Rolle bei der Abwehr intrazellulärer Erreger.

CD4<sup>+</sup>-T-Helferlymphozyten (TH-Zellen) erkennen MHC-II-Antigen-Komplexe. Im Gegensatz zu MHC-I besitzen nur bestimmte Zellen im Körper MHC-II. Dies sind im Wesentlichen DCs, Makrophagen und B-Lymphozyten. Hinsichtlich ihrer Funktion ist dies auch durchaus sinnvoll. Während ihrer Aktivierung durch DCs entwickeln sich CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten je nach vorliegenden Botenstoffen zu verschiedenen TH-Subtypen. Die Hauptaufgabe von TH1-Zellen ist die Aktivierung von Makrophagen, so dass diese in ihrer Fähigkeit, aufgenommene Pathogene abzutöten, verstärkt werden. TH2-Zellen hingegen sind wichtig für die Aktivierung der meisten B-Lymphozyten, und somit für die Antikörperproduktion. Auch die sogenannten CD4<sup>+</sup>-follikulären Helferzellen (TFH) spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von effizienten Antikörperantworten. Somit sind CD4<sup>+</sup>-TH-Zellen sowohl an der effizienten Abwehr intrazellulärer Pathogene durch Makrophagen als auch extrazellulärer Erreger durch antikörperproduzierende B-Lymphozyten beteiligt.

Neben den CD4<sup>+</sup>-TH-Zellen, die durch ihre Funktion die Immunantwort verstärken, existieren aber auch CD4<sup>+</sup>-regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen). Diese haben die Aufgabe, das Immunsystem zu kontrollieren und überschießende Immunreaktionen zu verhindern. Dabei gibt es neben t-Treg-Zellen (*thymus-derived Treg cells*), die bereits während der Reifung der T-Lymphozyten im Thymus gebildet werden, noch weitere Untergruppen der Treg-Zellen wie p-Treg-Zellen (*peripheral Treg cells*) und Tr1-Zellen (*T regulatory 1 cells*), die ihre Funktion nach Antigen-MHC-II-Kontakt in Abhängigkeit von bestimmten Botenstoffen ausbilden.

## Modelle für die Forschung

Für die Erforschung der Immunantwort während der Malaria stehen mehrere Modelle zur Verfügung, um die Infektion in der Maus nachzustellen. Dies ist von entscheidender Bedeutung für die biomedizinische Forschung, da aus offensichtlichen Gründen die Entnahme von Organen wie Lymphknoten, Milz, Leber und Gehirn von erkrankten Menschen zu Forschungszwecken ethisch nicht vertretbar ist. Zwar liefern Untersuchungen des Blutes von Malaria-Patient\*innen wichtige Hinweise auf den Verlauf und die Immunreaktion beim Menschen, allerdings können gewebespezifische Antworten und wichtige zugrundeliegende Mechanismen nicht geklärt werden. Daher ist es wichtig, geeignete Modelle zu entwickeln, in denen die Immunantwort analysiert werden kann und zugleich Moleküle und Immunzellen gezielt verändert oder auch entfernt werden können, um deren Funktion und Einfluss auf den Infektionsverlauf zu identifizieren. Diese Untersuchungen tragen maßgeblich dazu bei, die Reaktion des Immunsystems bei einer Malaria zu verstehen und bilden somit die Grundlage für die Entwicklung neuer Impfstrategien und therapeutischer Ansätze. Am häufigsten werden dazu zwei *Plasmodium*-Stämme verwendet, die Nagetiere infizieren können, *P. yoelii* und *P. berghei*. Die Infektion von Mäusen mit *P. yoelii* NXL führt dabei zu einem milden Verlauf der Krankheit. Die Tiere sind in der Lage, die Ausbreitung der Parasiten zu kontrollieren und letztendlich zu beseitigen. Dieses Modell wird weltweit in der Regel für Untersuchungen der Immunantwort während der Blutphase verwendet. Im Gegensatz dazu löst die Infektion von Mäusen mit *P. berghei* ANKA einen schweren Verlauf aus. Die Tiere erliegen der Infektion aufgrund der Entstehung einer zerebralen Malaria, die auch bei schweren Verläufen nach Infektion mit *P. falciparum* beim Menschen beobachtet werden kann.

Aus bisherigen Studien weiß man, dass sowohl T-Lymphozyten als auch Antikörper, die von den B-Lymphozyten produziert werden, essentiell für die Kontrolle der Parasiten-Vermehrung und Schwere der Malaria sind. Untersuchungen an infizierten Mäusen und teilimmunen Patient\*innen deuten darauf hin, dass zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten parasitenspezifische Antigen-MHC-I-Komplexe auf infizierten Leberzellen erkennen und abtöten, wohingegen CD4<sup>+</sup>-TH-abhängige Antikörperantworten die Einwanderung der Sporozoit in die Leber behindern. Somit verhindern beide Mechanismen die Progression von einer asymptomatischen zu einer klinischen Malaria. Während der Blutphase der *Plasmodium*-Infektion befinden sich die Parasiten in den Erythrozyten. Diese tragen größtenteils kein funktionelles MHC-I auf ihrer Oberfläche und sind somit vor der Erkennung durch CD8<sup>+</sup>-zytotoxische T-Lymphozyten geschützt. Man geht heute davon aus, dass CD4<sup>+</sup>-TH-Lymphozyten die Produktion von löslichen Antikörpern sowie die anti-parasitäre Aktivität von Fresszellen unterstützen und somit indirekt an der Kontrolle der Parasitenausbreitung während der Blutphase beteiligt sind. Allerdings sind diese und weitere bereits identifizierte Immunmechanismen wesentlich komplexer und scheinbar nicht ausreichend, um die Entstehung einer Malaria zu verhindern und einen effizienten, langjährigen Schutz vor einer erneuten Infektion zu gewährleisten<sup>4</sup>.

### Die Immunantwort ist entscheidend

Eine effektive Immunantwort ist essentiell, um die Parasiten nach einer Infektion mit *Plasmodium* zu eliminieren und den Menschen vor einer erneuten Infektion zu schützen. Gleichzeitig müssen diese Immunreaktionen jedoch sehr genau kontrolliert werden, um die Entstehung von Gewebeschäden aufgrund

überschießender Immunantworten zu verhindern. Während einer Malaria werden verschiedene ko-stimulatorische, ko-inhibitorische und auch immunregulatorische Mechanismen aktiviert, die die Funktion von Parasiten-spezifischen Immunantworten beeinflussen. So konnten wir und andere zeigen, dass es nach einer Infektion mit *P. yoelii* zu einer deutlichen Erhöhung der regulatorischen T-Zellen (Treg) kommt, die darüber hinaus eine erhöhte immunsuppressive Aktivität aufweisen<sup>5</sup>. Weiterführende Untersuchungen ergaben, dass dieser Erhöhung vermutlich die Expansion von bereits vorliegenden Treg-Zellen (t-Treg-Zellen) in Folge der Infektion zugrunde liegt<sup>6</sup>. Die gezielte Depletion dieser Treg-Zellen führte zu einer deutlich verstärkten Aktivierung der CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, einhergehend mit einer verminderten Ausbreitung der Parasiten<sup>5</sup>. Eine verbesserte Kontrolle der *P. yoelii*-Infektion konnte auch durch eine genetische Veränderung, die einen reduzierten Anteil an Treg-Zellen und eine erhöhte Aktivierung von T-Lymphozyten zur Folge hat, erzielt werden<sup>7</sup>. Auch bei Patient\*innen aus Malaria-endemischen Gebieten konnte eine Expansion von Treg-Zellen während der Blutphase nachgewiesen werden. Dabei korrelierten die Frequenzen an Treg-Zellen mit der Ausbreitung der Parasiten im Blut<sup>8</sup>.

Die ethnische Gruppe der Fulani aus Westafrika ist natürlicherweise weniger anfällig für Malaria als andere ethnische Gruppen, die in den gleichen Gebieten leben. Dies zeigt sich in einer geringeren Infektionsrate, weniger Symptomen und einer niedrigeren Ausbreitung der Parasiten im Blut. Interessanterweise ergaben Studien, dass neben anderen Veränderungen auch die Funktionalität der Treg-Zellen bei den Fulani vermindert ist. Insgesamt deuten diese Studien darauf hin, dass während einer Malaria Treg-Zellen expandieren und eine effiziente Immunantwort gegen den Parasiten

unterdrücken können. Tatsächlich konnte kürzlich im Tiermodell gezeigt werden, dass die spezifische Depletion der Treg-Zellen im Rahmen einer Impfstrategie eine verstärkte Aktivierung von Parasiten-spezifischen CD8<sup>+</sup>-T-Zellen zur Folge hatte. Allerdings führte dies nicht zu einer Erhöhung der Gedächtniszellen, die für einen langanhaltenden Schutz wichtig sind.

Neben den t-Treg-Zellen existieren, wie bereits beschrieben, noch weitere CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, die immunsuppressives Potential besitzen und scheinbar ebenfalls eine wichtige Rolle während der Malaria spielen. Wir und andere konnten nachweisen, dass die Infektion mit *P. yoelii* zu einer erhöhten Produktion des immunsuppressiven Botenstoffs Interleukin (IL)-10 der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten während der Blutphase führt<sup>5</sup>. CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, die vermehrt IL-10 produzieren und immunregulatorische Eigenschaften besitzen, werden als Tr1-Zellen beschrieben. Im Rahmen von Infektionen sind sie in der Lage, die Entstehung von Immunpathologien zu verhindern, dabei jedoch auch eine effektive Immunantwort zu unterdrücken, so vermutlich auch während der Malaria. Eine Forschungsarbeit aus Gambia zeigte, dass Kinder, die milde Symptome der Malaria aufweisen, einen erhöhten Anteil an IL-10 produzierenden CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten besitzen im Vergleich zu Kindern, die an einem klinisch schweren Verlauf der Infektion leiden. Weitere Studien an Blutproben von Malaria-Patient\*innen deuten darauf hin, dass während einer *P. falciparum*-Infektion der Anteil an IL-10 produzierenden CD4<sup>+</sup>-Tr1-Zellen mit einer erhöhten Ausbreitung der Parasiten und gleichzeitig mit einem verminderten Risiko, an einer schweren Malaria zu erkranken, verbunden ist. Neben CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten sind auch andere Immunzellen in der Lage, IL-10 zu sezernieren. Tatsächlich konnten wir nachweisen, dass während der *P. yoelii*-Infektion auch

DCs eine erhöhte IL-10-Produktion aufweisen<sup>9</sup>. Wie bereits beschrieben, werden T-Lymphozyten durch Erkennen von MHC-Antigen-Komplexen auf DCs, in Gegenwart von zusätzlichen ko-stimulatorischen Signalen initial aktiviert und zur Proliferation angeregt. Wir konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass das Fehlen der DCs während der frühen Phase der *P. yoelii*-Infektion zu einer deutlich verminderten Aktivität der T-Lymphozyten führt<sup>10</sup>. Während ihrer Aktivierung durch DCs entwickeln CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten je nach vorliegenden Botenstoffen unterschiedliche Funktionen. Unsere Arbeiten deuten darauf hin, dass tatsächlich IL-10 produzierende DCs an der erhöhten Bildung IL-10 produzierender CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten mit immunsuppressivem Potential im Verlauf der *Plasmodium*-Infektion beteiligt sind<sup>9</sup>. Welche anderen Zellen und Mechanismen den erhöhten Anteil an immunsuppressiven Zellen und Botenstoffen während der Malaria beeinflussen, und wie diese Zellen ihre Funktion genau ausüben, ist allerdings bislang noch nicht vollständig geklärt.

## Fazit

Zusammenfassend konnten durch die weltweiten Anstrengungen im Bereich der Forschung bereits wichtige Mechanismen der Immunantwort gegen den Parasiten *Plasmodium* identifiziert werden. Trotzdem gibt es noch eine Reihe ungeklärter Fragen, die in den nächsten Jahren beantwortet werden müssen, um eine effiziente Impfstrategie oder immuntherapeutische Ansätze zur Vermeidung respektive Therapie der Malaria zu entwickeln.

## Summary

Malaria is still one of the most life-threatening infectious diseases worldwide. Each year, more than

200 million people are infected and nearly half a million people, in particular children under five years of age, die from the infection. *Plasmodium* species are the causative agents of malaria. These parasites are transmitted by the bite of infected Anopheles mosquitoes and have a complex life cycle in humans and mosquitoes. Several effective drugs exist for the treatment of malaria, including artemisinin-based combination therapies, but more and more drug-resistant parasites have emerged. Different vaccination strategies have been developed, but most have failed. RTS,S was the only vaccine tested in phase III clinical trials. Despite initial promising results, RTS,S provides only short-lived, partial protection against malaria. To date, it is well established that T-lymphocytes and antibody responses play a crucial role during immune responses against *Plasmodium*. However, there are still many fundamental questions as to how our immune system reacts and how it is controlled during malaria. A better understanding of the mechanistic processes of the immunology should help in the development of more practical and reliable immunization and therapeutic interventions to control or eliminate malaria.

## Anmerkungen/Literatur

- 1) Tu, Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from chinese medicine. *Nat Med* 17; 2011: 1217–20.
- 2) Tran, T.M., Li, S., Doumbo, S., Doumbe, D., Huang, C.Y., Dia, S., Bathily, A., Sangala, J., Kone, Y., Traore, A., Niangaly, M., Dara, C., Kayentao, K., Ongoiba, A., Doumba, O.K., Traora, B. and Crompton, P.D. An intensive longitudinal cohort study of Malian children and adults reveals no evidence of acquired immunity to *Plasmodium falciparum* infection. *Clin Infect Dis* 57; 2013: 40–7.
- 3) RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomized controlled trial. *Lancet* 386; 2015: 31–45.
- 4) Kurup, S.P., Butler, N.S. and Harty, J.T. T cell-mediated immunity to malaria. *Nat Rev Immunol* 19; 2019: 457–471.
- 5) Abel, S., Lückheide, N., Westendorf, A.M., Geffers, R., Roers, A., Mueller, W., Sparwasser, T., Matuschewski, K., Buer, J. and Hansen, W. Strong impact of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and limited effect of T cell-derived IL-10 on pathogen clearance during *Plasmodium yoelii* infection. *J. Immunol* 188; 2012: 5467–77.
- 6) Abel, S., Ueffing, K., Tatura, R., Hutzler, M., Hose, M., Matuschewski, K., Kehrmann, J., Westendorf, A.M., Buer, J. and Hansen, W. *Plasmodium yoelii* infection of BALB/c mice results in expansion rather than induction of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Immunology* 148; 2016: 197–205.
- 7) Hose, M., Günther, A., Abberger, H., Begum, S., Korencak, M., Becker, K.A., Buer, J., Westendorf, A.M., and Hansen, W. T cell-specific overexpression of acid sphingomyelinase results in elevated T cell activation and reduced parasite burden during *Plasmodium yoelii* infection. *Front Immunol* 10; 2019: 1225.
- 8) Walther, M., Tongren, J.E., Andrews, L., Korbel, D., King, E., Fletcher, H., Andersen, R.E., Bejon, P., Thompson, F., Dunachie, S.J., Edele, F., de Souza, J.B., Sinden, R.E., Gilbert, S.C., Riley, E.M. and Hill, A.V. Upregulation of TGF-beta, FOXP3, and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. *Immunity* 23; 2005: 287–96.
- 9) Loevenich, K., Ueffing, K., Abel, S., Hose, M., Matuschewski, K., Westendorf, A.M., Buer, J. and Hansen W. DC-derived IL-10 interferes with pro-inflammatory cytokine production and promotes induction of CD4<sup>+</sup>IL-10<sup>+</sup> regulatory T cells during *Plasmodium yoelii* infection. *Front Immunol* 8; 2017: 152.
- 10) Ueffing, K., Abberger, H., Westendorf, A.M., Matuschewski, K., Buer, J. and Hansen, W. Conventional CD11c<sup>high</sup> dendritic cells are essential for T cell priming during the initial phase of *plasmodium yoelii* infection, but are dispensable at later time points. *Front Immunol* 8; 2017: 1333.

*Die Autorin*

**Wiebke Hansen** studierte von 1991 bis 1996 Biologie an der Technischen Universität Braunschweig. Von 1997 bis 2000 verfasste sie ihre Doktorarbeit an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung) in Braunschweig. In den folgenden sieben Jahren arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jan Buer am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, bevor sie gemeinsam mit ihm an das Universitätsklinikum Essen wechselte und die Leitung der Arbeitsgruppe „Immunregulation“ übernahm. Es folgten die Habilitation und der Erhalt der *venia legendi* für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen im Jahr 2010. 2012 erhielt sie für ihre Forschungsarbeiten den internationalen Young Investigator Award des *Journals of Immunology*. Seit 2013 ist Wiebke Hansen berufene Professorin für Molekulare Infektionsimmunologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät an der Universität Duisburg-Essen.

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt. Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

**DOI:** 10.17185/duepublico/71638

**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20200420-114951-4

Alle Rechte vorbehalten.