

Wieda Wakilzadeh

Dr. med.

Die Rolle von Merozoite-Surface-Protein-1 (MSP-1)-Antikörpern bei dem Schutz von Säuglingen vor Malaria tropica in einem Holoendemiegebiet von Burkina Faso

Geboren am 12.09.1974 in Teheran

Staatsexamen am 19.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Tropenmedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Olaf Müller

Malaria ist eine Infektionskrankheit, die beim Menschen durch verschiedene Arten von Plasmodien ausgelöst wird. Die weitaus meisten Infektionen werden weltweit durch *Plasmodium falciparum* verursacht, dem Erreger der Malaria tropica, der sowohl die schwersten als auch die meisten tödlichen Verlaufsformen verursacht. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation beträgt die jährliche Inzidenz der Malaria weltweit 300-500 Millionen klinischer Fälle, von denen mehr als eine Million tödlich verlaufen.

Die Immunantwort beim Menschen während einer Malaria-Episode umfasst sowohl zelluläre als auch humorale, spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen. Dabei wird die humorale Immunität durch spezifisch gegen Plasmodienantigene gebildete Antikörper vermittelt. Diese Plasmodienantigene sind u.a. auf der Oberfläche der Merozoiten lokalisiert. Eines der dort exprimierten Proteine ist das Merozoite Surface Protein-1 (MSP-1), das u.a. für die Erythrozyten-Invasion verantwortlich gemacht wird.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die humane Antikörperantwort auf MSP-1 hauptsächlich gegen nicht-konservierte und dimorphe Regionen des Antigens (MAD-20 und K1) gerichtet ist. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Entwicklung der humoralen Immunantwort auf die dimorphe Region des MSP-1 bei Säuglingen in einem westafrikanischen Malaria-Endemiegebiet zu untersuchen sowie ihre relevanten Determinanten zu ermitteln. Hauptergebnisse waren:

- Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und der Höhe der MSP-1-Antikörper-Titer.
- Es konnte keine Korrelation zwischen der Höhe der MSP-1-Antikörper-Titer und dem Geschlecht der Kinder nachgewiesen werden.
- Die Höhe der MSP-1-Antikörper-Titer zeigte keine signifikante Abhängigkeit von Dorftyp oder ethnischer Gruppe.
- Im Vergleich zu ungeschützten Kindern wird eine humorale Immunantwort in Form von Antikörpern gegen MSP-1 bei Kindern, die von Geburt an mit Insecticide-treated bednets (ITNs) geschützt sind, sehr langsam gebildet. Dieses Ergebnis bestätigt den schützenden Effekt der ITNs gegen Malariainfektionen.
- Die Antikörperantwort der Mütter fällt deutlich höher und langanhaltender aus als die der korrespondierenden Kinder.
- Die Höhe der Antikörper-Titer gegen MSP-1 zeigt eine positive Korrelation mit der Anzahl an Episoden von klinischer Malaria.
- Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen MSP-1-Antikörper-Titer und Parasitendichte der vergangenen Malaria-Episode im Blut der untersuchten Kinder.
- Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zeitdauer bis zum Auftreten einer neuen Malaria-Episode zwischen Kindern mit niedrigen und hohen MSP-1-AK-Titern.
- Im multivariaten Analysemodell wurden Alter, Jahreszeit, ITN-Gruppe und Parasitendichte der vorangegangenen Malaria-Episode als signifikante Einflussfaktoren für die Höhe der MSP-1-AK-Titer bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen weitgehend die Erkenntnisse vorausgegangener klinisch-epidemiologischer Studien. Die humorale Immunantwort gegen MSP-1 bei Kindern ist kurzlebig und ihre protektive Wirkung ist weiterhin nicht bewiesen. Weitere Studien mit größeren

Populationen und alternativen Designs sind erforderlich, um den Stellenwert des MSP-1 für die Entwicklung eines effektiven Malariainpfstoffes zu klären.