

Katharina Jutta Lück

Dr.med.

## **Vakzinierungsstrategien gegen Malaria**

Einrichtung: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Michael Lanzer

Das Fehlen eines effektiven Impfstoffes gegen die Infektionskrankheit Malaria manifestiert sich in mehreren hundert Millionen Neuerkrankungen und bis zu einer Million Todesfällen die noch immer pro Jahr verzeichnet werden. Sterile Immunität konnte bislang nur durch eine Impfung mit Lebendorganismen erzielt werden, welche allerdings für deren großflächige Anwendung beim Menschen noch vor einigen praktischen Herausforderungen stehen. Die den Ansätzen basierend auf Gesamtorganismen gegenüberstehenden Totimpfstoffe hingegen verleihen lediglich einen moderaten Schutz gegen Malaria.

In diesem Zusammenhang werden derzeit Strategien verfolgt, die entscheidenden Antigene zu identifizieren, welche für die Induktion einer protektiven Immunantwort erforderlich sind. Kürzlich gelang es neuartige Leberstadien-Antigene zu beschreiben, die als maLS (*malaria attenuated liver stage*)-Antigene bezeichnet wurden. Ziel dieser Arbeit war es, die immunogenen Eigenschaften einer Auswahl dieser Antigene in experimentellen Vakzinierungsstudien zu untersuchen. Dazu wurden Peptide (CD8<sup>+</sup> T Zell Epitope) von maLS - Antigenen mit Adjuvans formuliert und in einem Prime - two - boost Immunisierungsregime Mäusen verabreicht. Die anschließend durchgeführten Experimente zur Vakzin-induzierten Immunantwort (ELISpots und FACS) zeigten in den Versuchstieren eine deutliche, teilweise auch signifikante Immunreaktion auf die Vakzinierung. Es konnten maLS - antigenspezifische, IFN $\gamma$  produzierende CD8<sup>+</sup> T -Zellen sowie auch IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  Doppelproduzenten infolge der Immunisierung nachgewiesen werden. Diese Analysen bestätigten die immunogenen Eigenschaften der untersuchten maLS -Antigene. Die in weiterführenden Studien durchgeführten Challenge - Studien zeigten, dass sich obwohl eine deutliche Immunreaktionen detektiert werden konnte, diese weder ausreichend war, um die

Tiere vor einer Infektion mit Malaria zu schützen, noch eine Verlängerung der Präpatenzzeit zu vermitteln.

Weiterhin entwickelten wir eine vereinfachte Lebendimpfung, basierend auf der Verabreichung infektiöser Parasiten unter Medikamentenschutz (CPS - Immunisierungsregime). Ziel war es mit durch eine einmalige Gabe des ausgewählten Medikamentes Piperaquin Durchbruchinfektion der Versuchstiere bei Vakzinierung sicher zu verhindern. Wir konnten zeigen, dass eine einmalige intraperitoneale Gabe von 7,5mg PPQ pro Maus einen sicheren und zugleich gut verträglichen Schutz gegen Durchbruchinfektionen darstellt. Die Immunisierung erzeugt effektive Immunantworten gegen spätere Wildtypinfektionen. Bereits nach einmaliger Immunisierung kann eine Verlängerung der Präpatenzzeit erreicht werden, nach zweimaligem Immunisieren zeigen 80% der Versuchstiere einen vollständigen Schutz gegen Malaria.

Weiterführende Studien könnten darauf auszielen, die durch das Subunitvakzin induzierte Immunantwort durch einen Schutz bei Challenge zu komplementieren. Bei der Immunisierung mit Lebendorganismen ist das Ziel die Frequenz der Immunisierung auf ein Minimum zu reduzieren.