

Anne Ulmer
Dr. med.

Analyse der zellulären MSP1-spezifischen Immunantwort nach *SumayaVac-1*-Immunisierung anhand der mRNA-Expression und Sekretion von Zytokinen und zytotoxischer Granula

Fach/ Einrichtung: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Michael Lanzer

Die Malaria ist nach wie vor eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten der Menschheit. Die Identifikation wirksamer Immunmechanismen ist für die Entwicklung eines Impfstoffes essenziell, vor allem da der Mensch nur eine inkomplette natürliche Immunität gegenüber dem Parasiten aufbauen kann. Hierbei sind die zellulären Komponenten insbesondere innerhalb der ersten Malariainfektionen entscheidend für die Schwere des Verlaufs und die Parasitenbeseitigung. Ihre Reaktion ist geprägt von einem dynamischen Optimierungsprozess pro-inflammatorischer, anti-parasitärer und anti-inflammatorischer, wirts-schützender Immunmechanismen. Die Entwicklung erythrozytärer Impfstoffe zielt primär auf die Initiierung eines anti-parasitären Immungedächtnisses ab, deren Wirksamkeit sekundär auch das inflammatorische Gleichgewicht stabilisiert. Zu den erythrozytären Impfstoffkandidaten gehört auch das Merozoiten-Oberflächen-Protein 1, dessen Evaluation als vollumfängliches Protein MSP1_{FL} in der klinischen Phase Ia-Studie von *SumayaVac-1* erfolgt.

Ziel dieser experimentellen Dissertation war die Analyse der zellulären MSP1_{FL}-spezifischen Immunantwort nach *SumayaVac-1*-Immunsierung. Hierfür wurde die antigenspezifische Genexpression und Sekretion von Zytokinen und zytotoxischer Granula in peripheren mononukleären Blutzellen prä- und post-immunisierter Probanden analysiert.

Die Entwicklung MSP1_{FL}-spezifischer T-Zellen kann durch die antigenspezifische Produktion von Interleukin-2 belegt werden. Die ebenfalls antigenspezifisch gesteigerte Interferon- γ -Produktion korreliert mit der Interleukin-2-Produktion und weist in der Gesamtschau auf eine durch Typ 1 T-Helfer-Zell- geprägte Immunantwort hin. Da die T-zelluläre Polyfunktionalität ein wichtiges Merkmal effektiver und beständiger Immunität ist, sind weitere Analysen zum Nachweis des kausalen Zusammenhangs der Produktion verschiedener Zytokine durch ebendiese Zellen nötig. Des Weiteren zeigt die MSP1_{FL}-spezifische Produktion von Granzym A und Granzym B eine deutliche zytotoxische Komponente auf. Zelluläre Quellen von zytotoxischen Granula und Interferon- γ können sowohl T-Zell-abhängig und -unabhängig agierende NK-Zellen wie auch antigenspezifische CD8⁺ T-Zellen oder $\gamma\delta$ T-Zellen sein. Auch dahingehend ist eine weiterführende Charakterisierung der MSP1_{FL}-induzierten zellulären Immunität notwendig. Für die Beantwortung offener Fragen zum Ursprung und dem Zusammenhang zellulärer Zytokine und Effektorproteine ist der Einsatz anderer Methoden, beispielsweise der Durchflusszytometrie, sinnvoll.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit das Fehlen antigenspezifischer Tumornekrosefaktor- α - und Interleukin-10-Produktion in *SumayaVac-1*-immunisierten, restimulierten Probanden-Proben. Mögliche methodische Defizite kommen als Erklärung infrage, insbesondere die Stimulationszeit betreffend. Die Ergebnisse anderer MSP1-untersuchender Studien sind ebenfalls uneindeutig und der Nachweis geprägt von methodischen Differenzen. Diesbezüglich sind die Re-Evaluation und Anpassung des Stimulationsprotokolls gegebenenfalls notwendig.

Nichtsdestotrotz zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Induktion und Funktionalität MSP1_{FL}-spezifischer T-Zellen innerhalb des zellulären Gesamtkontextes durch eine *SumayaVac-I*-Immunisierung. Indessen besteht noch viel Forschungsbedarf zur Klärung der konkreten Mechanismen zellulärer Immunität in der erythrozytären Phase, sowie deren Relevanz innerhalb der natürlich erworbenen verglichen mit der Impfstoff-induzierten Immunität. Viele Malaria-Impfstoff-Studien zeigen zudem den Konflikt zwischen ausgezeichneten Immunitätsmarkern im Labor und der anschließenden schlechten Wirksamkeit in Malaria-Endemiegebieten. Demnach bleibt auch für den *SumayaVac-I*-Impfstoff die letztendliche Effektivität ungewiss. Dennoch ist die detaillierte Charakterisierung immunologischer Komponenten essenziell zur Entwicklung eines wirksamen Malariainpfstoffes. Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten demnach einen Beitrag zur rechtfertigenden Grundlage für die weitere Examinierung des *SumayaVac-I*-Impfstoffes in der bevorstehenden Phase Ib-Studie.