

Luisa Zechel
Dr. med.

On the lookout for a genetically attenuated malaria parasite vaccine candidate

Fach/Einrichtung: Hygiene

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Friedrich Frischknecht

Malaria ist nach wie vor eine der tödlichsten Krankheiten weltweit. Angesichts der steigenden Zahl resistenter Stämme und der nur mäßigen Wirksamkeit der neu zugelassenen Impfstoffe ist die Entwicklung einer effizienten Impfstrategie nach wie vor von entscheidender Bedeutung. Experimentelle Malariaimpfstoffe auf Basis abgeschwächter Parasiten könnten die Impfstoffentwicklung entscheidend beeinflussen und Schutz vor erneuter Infektion mit dem Erreger bieten. Derzeit erschweren allerdings Probleme wie die Notwendigkeit mehrerer Impfungen und die teils geringe Wirksamkeit den großflächigen Einsatz dieser Impfstoffe.

Daher wurde das Konzept eines Einmalimpfstoffs auf der Basis genetisch attenuierter Malaria-Parasiten entwickelt. Dabei werden Plasmodium-Sporozoitien verwendet, die von Mosquitos übertragen werden und den gesamten parasitären Lebenszyklus durchlaufen, sich jedoch im Blutstadium des Wirts aufgrund einer verringerten Replikationsrate selbst begrenzen. Eine Proof-of-Concept-Linie konnte bereits im Nagetiermodell *Plasmodium berghei* etabliert werden: Zwei Knockout-Linien zeigten vielversprechende Ergebnisse mit erfolgreicher Übertragung durch Mosquitos sowie Bekämpfung und Eliminierung der Erreger im Wirt. Die Immunisierung mit diesen Linien führte zu einem Schutz vor Infektionen mit Wildtyp-*P. berghei*. Leider war die Übertragung dieser Erkenntnisse auf den menschlichen Malariaerreger *Plasmodium falciparum* nicht möglich, da die betreffenden Gene nicht ausgeknockt werden konnten.

In dieser Arbeit habe ich daher die Knockout-Linien sowohl in *P. falciparum* als auch in *P. berghei* generiert. Die Gene wurden anhand von Hochdurchsatz-Screens, bereits vorhandenen Daten und umfassender Literaturrecherche ausgewählt.

Drei Knockout-Linien konnten erfolgreich generiert werden: *dpap*(-) (in *P. falciparum*), *trx2*(-) (in *P. berghei*) und *ptex88*(-) (in *P. falciparum* und *P. berghei*). *P. berghei dpap1*(-) und *P. falciparum trx2*(-) waren bereits zu Beginn dieser Arbeit von früheren Doktoranden etabliert worden. Die Analyse von *dpap1*(-) sowohl in *P. falciparum* als auch in *P. berghei* zeigte keinen Unterschied im Phänotyp und Virulenz im Vergleich zu Wildtyp-Malariaparasiten. Bei *trx2*(-)-Parasiten konnte eine reduzierte relative Wachstumsrate im Vergleich zum Wildtyp beobachtet werden. In

P. falciparum *trx2*(-) konnte dies – zumindest teilweise – auf eine Entwicklungsverzögerung im Schizontenstadium zurückgeführt werden. Dennoch starben alle Mäuse an der Infektion mit *P. berghei* *trx2*(-). Als letzter in dieser Arbeit diskutierter Vakzin-Kandidat zeigte *ptex88*(-) eine nochmals ausgeprägtere Wachstumsverringerng im Vergleich zum Wildtyp-Parasiten. Von den vier mit *P. berghei* *ptex88*(-) infizierten Mäusen konnte eine die Infektion erfolgreich bekämpfen und überlebte.

Obwohl keine der in dieser Arbeit analysierten und diskutierten Knockout-Linien einen idealen Impfstoffkandidaten darstellt, können sie einen vielversprechenden Anknüpfungspunkt für die Auswahl und Entwicklung zukünftiger Kandidaten bieten. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf mögliche Doppel- oder Dreifach-Knockouts.