

Parasit mit roter Tarnkappe

Der Erreger der Malaria versteckt sich in roten Blutzellen vor den Attacken des Immunsystems. Was der Parasit im Innern dieser Zellen anstellt, untersuchen Basler Forscher. Sie wollen so neue Malariamedikamente entwickeln.

VON FABIO BERGAMIN

Plasmodium falciparum ist ein trickreicher Parasit. Der Erreger der schwersten Form der Malaria – ein winziges, aus nur einer einzigen Zelle bestehendes Sporentierchen – versucht sich im Körper von Patienten den Abwehrattacken des Immunsystems zu entziehen. Plasmodium tut dies, indem es sich im Innern roter Blutzellen versteckt hält. Von aussen ist den befallenen Zellen erst gar nicht viel anzusehen. Bloss einige wenige zusätzliche Proteine haften an der Oberfläche der Blutzellen und zeugen von der Infektion. PfEMP1 heisst das bedeutendste unter ihnen. Es wird vom Malariaerreger im Zellinnern hergestellt und an die Oberfläche seiner Wirtszelle transportiert. Wie genau das Protein dorthin kommt, untersuchen Forscher um Hans-Peter Beck vom Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut in Basel. Mit den gewonnenen Erkenntnissen möchten sie dereinst neue Medikamente entwickeln gegen die Krankheit, an der weltweit noch immer jährlich über 800 000 Menschen sterben.

Infizierte Anophelesmücken übertragen durch ihren Stich den Malariaerreger in den menschlichen Körper. Zunächst befällt dieser Zellen der Leber. Nach rund einer Woche wechselt er sein

Versteck und geht in rote Blutzellen. Darin vermehrt er sich ungehindert: Innerhalb von zwei Tagen ist eine solche Zelle vollbepackt mit einem Dutzend oder mehr Parasiten. Die sonst geschmeidigen Zellen werden zu sperrigen Klumpen. Würden diese – wie sonst üblich – vom Blutstrom durch die Milz gespült, dem körpereigenen Checkpoint für rote Blutzellen, so würden sie dort als beschädigt erkannt und aus dem Verkehr gezogen; es käme zu keiner Krankheit.

Kontrolle der Milz bleibt wirkungslos

Doch der Parasit umgeht die Qualitätskontrolle in der Milz: Es stellt im Innern seiner Wirtszelle das Protein PfEMP1 her und transportiert es an deren Oberfläche. PfEMP1 heftet sich an die Blutgefässwand, womit befallene Zellen in den Adern stecken bleiben und nicht mehr die Milz passieren. «Es ist nicht der Parasit an sich, sondern dieses Anheften seiner Wirtszellen an die Gefässwand, das die Krankheit auslöst und das letztlich tödlich ist», sagt Beck. Einerseits werden feinste Blutgefässe verstopft und so Organe ungenügend durchblutet – bei schweren Malariaformen auch das Gehirn. Andererseits löst die Bindung an die Blutgefässe eine heftige Immunreaktion im ganzen Körper aus, als deren Folge die Gefässe zerstört werden können.

Die Bildung von PfEMP1 hat für den Parasiten den Vorteil, nicht in der Milz zu landen. Allerdings hat es auch einen Haken: Das Immunsystem erkennt PfEMP1 als fremdes Protein und beginnt mit einer Abwehrreaktion gegen befallene Blutzellen. Plasmodium lässt diese Reaktion ins Leere laufen, indem es nicht nur ein PfEMP1-Protein hat, sondern unzählige. Im Erbgut jedes einzelnen Parasiten gibt es 60 verschiedene Gene mit dem Bauplan je einer PfEMP1-Form. Alle sind in der Lage, an die Blutgefässe zu binden. Der Parasit kann so das Oberflächenprotein regelmässig durch ein anderes ersetzen.

Die PfEMP1-Vielfalt ist sogar noch grösser: Nicht nur gibt es 60 verschiedene Gene pro Parasit, sondern zusätzlich auch grosse genetische Unterschiede zwischen einzelnen Erregern. Beck und seine Kollegen haben dies bei Malariapatienten in verschiedenen afrikanischen Ländern und in Papua-Neuguinea untersucht. «Allein unsere Arbeitsgruppe hat 1000 verschiedene solcher Gene gefunden», sagt Beck. Und diese immense Vielfalt verunmöglicht es praktisch, Impfstoffe oder Medikamente gegen Malaria zu entwickeln, denn die wären immer nur gegen eine Form wirksam.

Beck begann deshalb zu untersuchen, wie das Protein überhaupt an die Zelloberfläche transportiert wird. «Könnte man diesen Transport mit einem Medikament unterbinden, hätten wir Malaria im Griff», sagt Beck. Denn ohne PfEMP1 an der Oberfläche der Wirtszelle würde der Erreger kaum überleben.

Knackpunkt Proteintransport

Für diesen Transport sind nicht Proteine der roten Blutzelle verantwortlich, sondern solche, die der Parasit selbst herstellt. Denn die rote Blutzelle ist eigentlich bloss eine Zellhülle. Im Gegensatz zu anderen menschlichen Zellen haben die roten Blutzellen kein Erbgut und keine Maschinerie, die Proteine herstellt, sortiert und transportiert. «Vielleicht war es ursprünglich ein Fehler, dass sich Plasmodium während der Evolution ausgerechnet die rote Blutzelle als Wirtszelle ausgesucht hat», sagt Beck. «Aber es hat sich in dieser Nische ganz gut etabliert.»

Das Sporentierchen Plasmodium ist jedenfalls gezwungen, seine eigene Proteinmaschinerie in die Wirtszelle zu verpflanzen. Über diese ist bislang nur wenig bekannt. Alles in allem hat der Parasit 6000 verschiedene Proteine – rund ein Drittel so viele wie der Mensch. Davon konnten Beck und seine Kollegen nun im Labor einige jener identifizieren, die beim Transport von PfEMP1 beteiligt sind. Dies gelang den Basler Forschern mit gentechnologischen Methoden: Sie stellten Parasiten her, denen ein



bestimmtes Gen und das dazugehörige Protein fehlt, sogenannte Knock-out-Parasiten. Einige dieser wuchsen in der Zellkultur zwar gleich wie unveränderte Parasiten, auf der Oberfläche ihrer Wirtszelle fehlte jedoch PfEMP1 – ein Hinweis darauf, dass das ausgeschaltete Protein im Transport von PfEMP1 eine Rolle spielt.

«Nun die Teile vernünftig zusammenbauen»

Die genaue Aufgabe der identifizierten Transportproteine und ihr Zusammenspiel bleiben jedoch noch unerforscht. «Es ist, als hätten wir zwar viele Teile eines Autos gefunden. Doch erst müssen wir sie noch vernünftig zusammenbauen», sagt Beck. Und dies wollen sie jetzt tun.

Gleichzeitig wollen sie mehr über die riesige genetische Vielfalt des Oberflächenproteins herausfinden. Sie vermuten nämlich einen Zusammenhang bestimmter PfEMP1-Formen und bestimmten Krankheitsverläufen. «Nicht alle Formen von PfEMP1 binden gleich gut an die Blutgefässe», sagt Beck. «Wir vermuten, dass der Parasit zu Beginn der Infektion die gut bindenden herstellt, damit er überhaupt eine Überlebenschance hat.» Je länger die Krankheit andauert und je öfter der Parasit vom Immunsystem gezwungen werde, das Oberflächenprotein auszuwechseln, desto eher kämen schlechter bindende Formen zum Zug. «Es gibt in tropischen Ländern chronisch infizierte Patienten, die fast keine Symptome mehr zeigen.» Bei diesen produziere der Parasit wohl schlechter bindende Proteine. Die Mehrzahl der befallenen roten Blutzellen wird folglich in der Milz aussortiert.

Diesen Zusammenhang zu verstehen wäre für die Malariabehandlung von Nutzen. Denn verschiedene Ausprägungen der Malaria unterscheiden sich in ihrer Lebensbedrohlichkeit. Beck: «Wir könnten dereinst testen, welche PfEMP1-Form bei einem Patienten vorliegt, und damit seine Gefährdung vorhersagen.» ■

Immer noch tödlich: Die schwerste Form der Malaria rafft jährlich über 800 000 Menschen dahin – viele im tropischen Afrika (oben). Malariaerreger treten aus einem geplatzen roten Blutkörperchen aus (links).
Bild: John Stanmeyer/VII