

# Neue Waffen im Kampf gegen Malaria

«Malaria fever is important not only because of the misery it inflicts upon mankind, but also because of the serious opposition it has always given to the march of civilization ... No wild deserts, no savage races, no geographical difficulties have proved so inimical to civilization as this disease.»

**Sir Ronald Ross (1857–1932)**

Gabriella Pessi

## Summary

Each year, 300–500 million people suffer from a malarial infection and over 2 million deaths are reported, mostly in the developing countries. A vaccine against the malarial parasite *P. falciparum* has yet to be developed, and although several antimalarial drugs have been produced, most of these have become ineffective in face of the rapid spread of drug resistance. Thus there is an urgent need for new affordable and efficacious antimalarial compounds, and for novel antimalarial strategies to cope with the rapid appearance of drug resistance. Our studies suggest an essential role for *P. falciparum* phospholipids and associated biosynthetic enzymes in parasite cell membrane biogenesis, parasite growth and differentiation. Therefore, we propose that compounds that can interfere with phospholipid biosynthesis machineries can block malaria proliferation.

Die Malaria begleitet den Menschen seit vorgeschichtlichen Zeiten.

In der Antike verbreitete sich die Malaria rund um das Mittelmeer. Der griechische Arzt Hippokrates stellte fest, dass Menschen an Fieber erkrankten, nachdem sie Wasser aus Sumpfgewässern getrunken hatten. Über unsichtbare Krankheitserreger wusste man damals noch nichts, daher nahm er an, dass dieses abgestandene Wasser die Körpersäfte ins Ungleichgewicht bringt und so die Krankheit verursacht. Auch im römischen Reich sorgte die Malaria für regelmässige Epidemien. Manche Wissenschaftler

glauben sogar, dass schwere Malariaepidemien mit zum Untergang des Römischen Reiches beigetragen hätten. Aus dem Italienischen kommt übrigens auch der heute geläufige Name: «mala aria», was «schlechte Luft» bedeutet.

## Ein Gegenmittel aus Südamerika

Auf dem amerikanischen Kontinent verbreitete sich die Malaria offenbar erst, als die Europäer eintrafen. Dennoch stammt ein Heilmittel, welches heute noch verwendet wird, aus Südamerika: Peruanische Arbeiter bekämpften das Fieber erfolgreich mit der Rinde des Cinchona-Baumes. Später entdeckte man, dass es sich bei der aktiven Substanz um Chinin handelt.

## Entdeckung des Malariaerregers

Erst 1880 entdeckte der französische Militärarzt Alphonse Laveran bei einem Einsatz in Algerien den Malariaerreger. Er untersuchte das Blut von Menschen, die an Malaria gestorben waren, und fand darin halbmondförmige Körperchen, die bis auf kleine schwarze Flecken fast durchsichtig waren. Laveran erkannte, dass es sich bei seiner Entdeckung um Parasiten handelte, die sich im menschlichen Blut eingestrichelt hatten.

Im Jahr 1897 stellte der britische Arzt Ronald Ross in Indien fest, dass die Malaria dort verschwand, wo die Mücken erfolgreich bekämpft wurden. Also musste es zwingend einen Zusammenhang zwischen den Mücken und der Krankheit geben. Ross liess Mücken das Blut von Malariapatienten saugen und seziierte danach die Insekten. Und tatsächlich fand er im Magen einer Anophelesmücke (griechisch für «unnützlich») seltsame kugelförmige Fremdkörper: eine Form des Malaria-

parasiten Plasmodium. Der komplizierte Lebenszyklus des Malariaerregers war entdeckt.

Die Malaria-Erreger, die Plasmodien, sind Zellschmarotzer. Sie befallen die roten Blutkörperchen von Menschen und anderen Wirbeltieren. Wenn eine Anophelesmücke ein infiziertes Tier oder einen Menschen sticht, nimmt sie mit dessen Blut die Plasmodien in sich auf. Nachdem die Einzeller in der weiblichen Mücke ein bestimmtes Entwicklungsstadium durchlaufen haben, landen sie in deren Speicheldrüsen. Mit dem nächsten Biss gelangen sie dann in den Organismus eines neuen Wirts, wo sie mit dem Blutstrom bis zur Leber wandern. Dort vermehren sie sich zuerst in den Leberzellen, bis diese platzen und eine neue Generation von Parasiten freigeben. Diese befallen nun die roten Blutkörperchen. Auch hier kommt es zur Vermehrung und schliesslich zur Auflösung der Wirtszellen. Dieses Spiel wiederholt sich mehrmals; dabei löst vor allem das Platzen der roten Blutkörperchen bzw. die Freisetzung der neuen Plasmodien das typische Malaria-Fieber aus.

Je nach Art des Plasmodiums dauert die Zeit zwischen infizierendem Moskitostich und dem Ausbruch des Fiebers ein bis vier Wochen (Inkubationszeit). Die Intervalle zwischen den Fieberschüben sind von Erreger zu Erreger unterschiedlich.

## Bekämpfung

In Europa, Nordamerika und Australien ist die Malaria heute so gut wie ausgerottet. Für die Bevölkerung der meisten tropischen und subtropischen Länder stellt sie jedoch nach wie vor eine der grössten Gesundheitsgefahren dar.

90% aller Malaria-Fälle entstehen südlich der Sahara. Insgesamt erkranken heutzutage jährlich auf der Welt etwa 500 Millionen Menschen an Malaria (dies entspricht ungefähr der gesamten Bevölkerung Europas). Drei Millionen Menschen sterben jährlich an Malaria, und die meisten von ihnen sind jünger als fünf Jahre. Weltweit sterben 4 Kinder pro Minute an Malaria. Überlebende erleiden oft irreversible Hirnschäden.

Bei solchen Dimensionen ist die Frage berechtigt, warum es gegen eine der häufigsten und gefährlichsten Krankheiten noch immer keinen Impfstoff gibt. Die Antwort ist so einfach wie ernüchternd. Die Entwicklung eines Vazins gegen Malaria ist ein biomedizinisches Problem, weil gegen diese Krankheit keine echte Immunität gebildet wird.

Während des 2. Weltkrieges wurde Chloroquin und während des Vietnamkrieges das Medikament Mefloquin entwickelt. Diese Malariamedikamente sind eng miteinander verwandt – alle enthalten Quinolingruppen. Ihr Wirkungsmechanismus ist noch immer unklar, aber man glaubt, dass alle mit den Abbauprodukten des roten Farbstoffs Hämoglobins, der Hauptquelle für Aminosäuren des sich entwickelnden Parasiten, reagieren.

Die beiden anderen wesentlichen Gruppen von Antimalariamedikamenten sind Antifolate (z.B. Proguanil und Pyrimethamin) und die Sesquiterpene (z.B. Artesemin und Artesunat). Erstere blockieren die Enzyme, die den Stoffwechsel der Folsäure katalysie-

ren, letztere katalysieren die Produktion der schädlichen freien Radikale, die an Malariaproteine binden und so den Parasiten abtöten. Wegen des Missmanagements der Antimalariamedikamente und der erstaunlichen Anpassungsfähigkeit des Malariaparasiten haben sich in den Tropen medikamentenresistente Stämme ausgebreitet. Betrachtet man den alarmierenden Anstieg medikamentenresistenter Malariastämme, scheint es unmöglich, in naher Zukunft Malaria weltweit erfolgreich zu behandeln. Deshalb ist die Suche nach neuen chemotherapeutischen Substanzen, Angriffspunkten und Strategien von enormer Bedeutung.

#### **Wie geht die Forschung in Zukunft weiter?**

Während der vergangenen Jahrzehnte wurden in den Biowissenschaften entscheidende Fortschritte erzielt. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Entzifferung der genetischen Erbeigenschaften des Erregers (*Plasmodium falciparum*) und des Überträgers (die Mücke Anopheles). Wenn man weiss, wie bestimmte Lebensprozesse auf molekularer Ebene und darüber hinaus ablaufen und reguliert werden, eröffnet dies u.a. neue Möglichkeiten und Ansätze für die Entwicklung von Medikamenten und Therapien gegen Malaria.

Das Wachstum und die Vervielfältigung des Parasiten in der roten Blutzelle erfordert eine grosse Aktivität des Stoffwechsels. Da sich die Parasiten sehr schnell vermehren müssen sie in

der Lage sein effizient Zellmembranen zu bilden. Phospholipide sind die wichtigsten Zellmembranbestandteile und werden von allen Lebewesen synthetisiert. Dank der Analyse des Genoms von *Plasmodium falciparum* haben wir entdeckt, dass diese Parasiten einen anderen Stoffwechselweg als der Mensch benützen. Dies macht den Phospholipid-Stoffwechsel zu einem geeigneten Ziel für Antibiotika, und es darf angenommen werden, dass neue Lipid-basierte Therapien vor Malaria schützen könnten. Unsere Resultate zeigen, dass Phospholipid-Analoga den Stoffwechsel des Malaria-Erregers hemmen und daher als Grundlage für die Entwicklung neuer und nebenwirkungsarmer Arzneimittel dienen könnten. Zentraler Angriffspunkt für diese neuen Substanzen wäre die Zellmembran des Parasiten. Über Erfolg und Misserfolg dieser neuen Waffen gegen Malaria entscheidet die Selektivität der Wirkung. Im Idealfall sollte, ohne dass gesundes Gewebe geschädigt wird, die Zerstörung der Parasiten erfolgen. Wir hoffen, dass diese neuen Lipid-basierenden Substanzen den Sprung aus dem Labor in die Realität typischer Malariagebiete schaffen und dort zu einer Verbesserung der Lage beitragen können.

Gabriella Pessi, Ph.D.  
Institute of Microbiology ETHZ  
HCI G 429  
Wolfgang-Pauli-Strasse 10  
CH-8093 Zürich  
gabriella.pessi@micro.biol.ethz.ch