

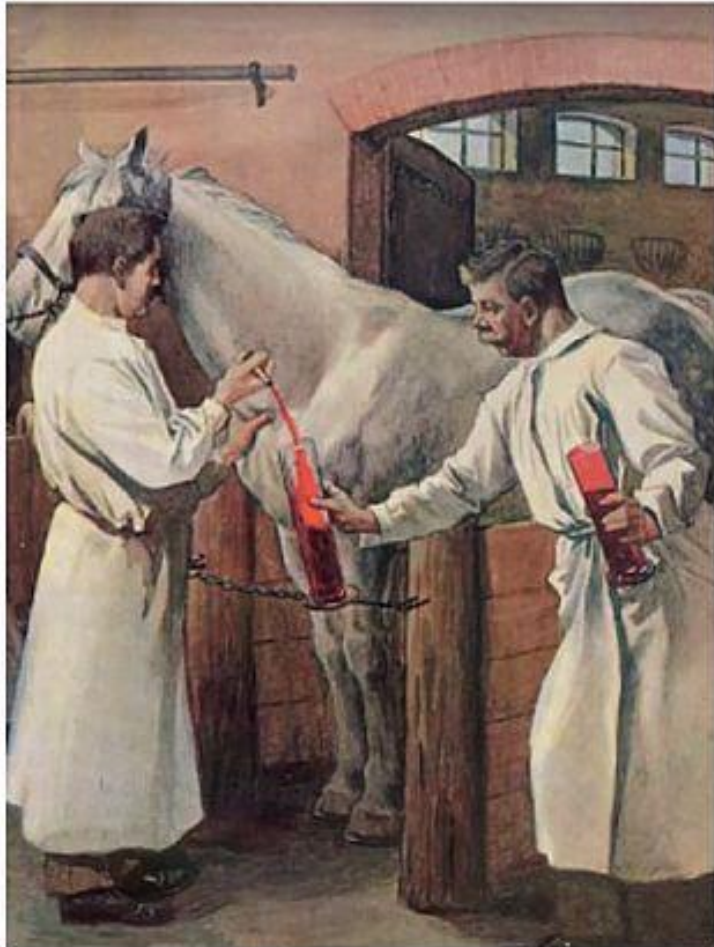
# Es ist zum Mückenmelken

## Die Entwicklung eines Malariaimpfstoffs



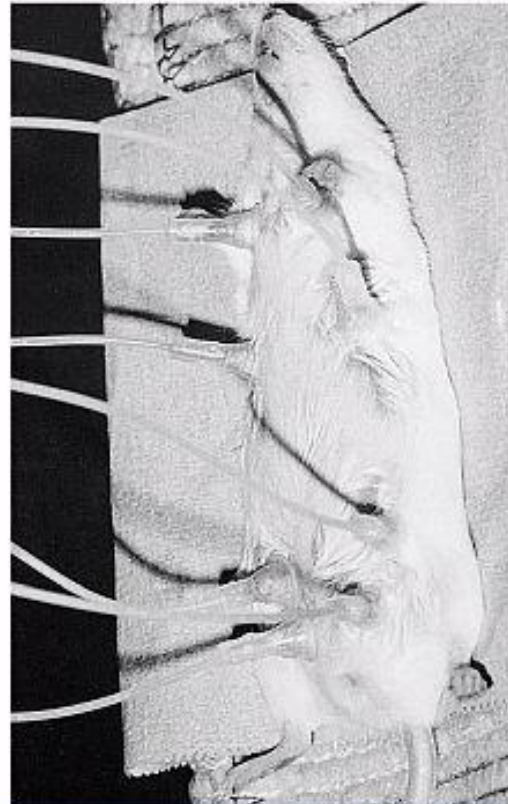
# Es ist zum Mäusemelken...

Nicht leicht – Pferde melken



[Darstellung der Gewinnung von Diphtherieheilerum am Pferd \(Marburg\). Fritz Gehrke, 1906. Fotos: Philipps-Universität Marburg](#)

Schwieriger – „Mäuse“ melken



Sehr schwierig  
„Mücken“ melken



## MALARIA EPIDEMIOLOGIE

	1995	2010 (WHO 2011)
<b>At Risk</b>	3 Milliarden	3,3 Milliarden
<b>Clinical Cases</b>	300-500 million	216 millions
<b>Deaths</b>	1,5-2,7 million	655.000
<b>Main Distribution</b>	90% of cases in Subsaharan Africa	90 % of cases in Subsaharan Africa
<b>Secondary</b>	India, Sri Lanka, Afghanistan, Vietnam, Colombia	India, Afghanistan, SE- Asia



# MALARIA KILLS 1000 CHILDREN EVERY DAY

- 1 HOUR **FEVER**  
**SHIVERING**
- 2 HOURS **SWEATING**  
**HEADACHES**  
**ACHING BODY**  
**WEAKNESS**
- 12 HOURS **CONVULSIONS**  
**COMA**
- 24 HOURS **DEATH**



Malaria Consortium  
is helping to get the protection and treatment  
they need to make sure they win that battle

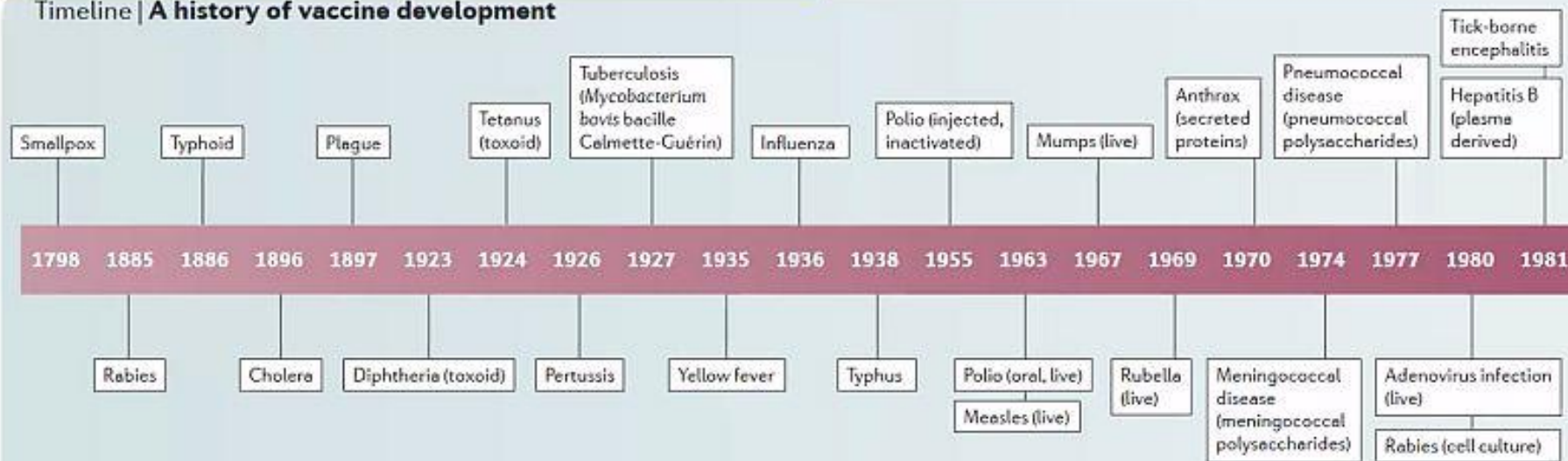
**malaria  
consortium**  
disease control, better health

Malaria Consortium is the world's leading international charity dedicated to the comprehensive control of malaria. We work directly with the people most affected, helping to bring an end to deaths from malaria and other treatable and preventable diseases.

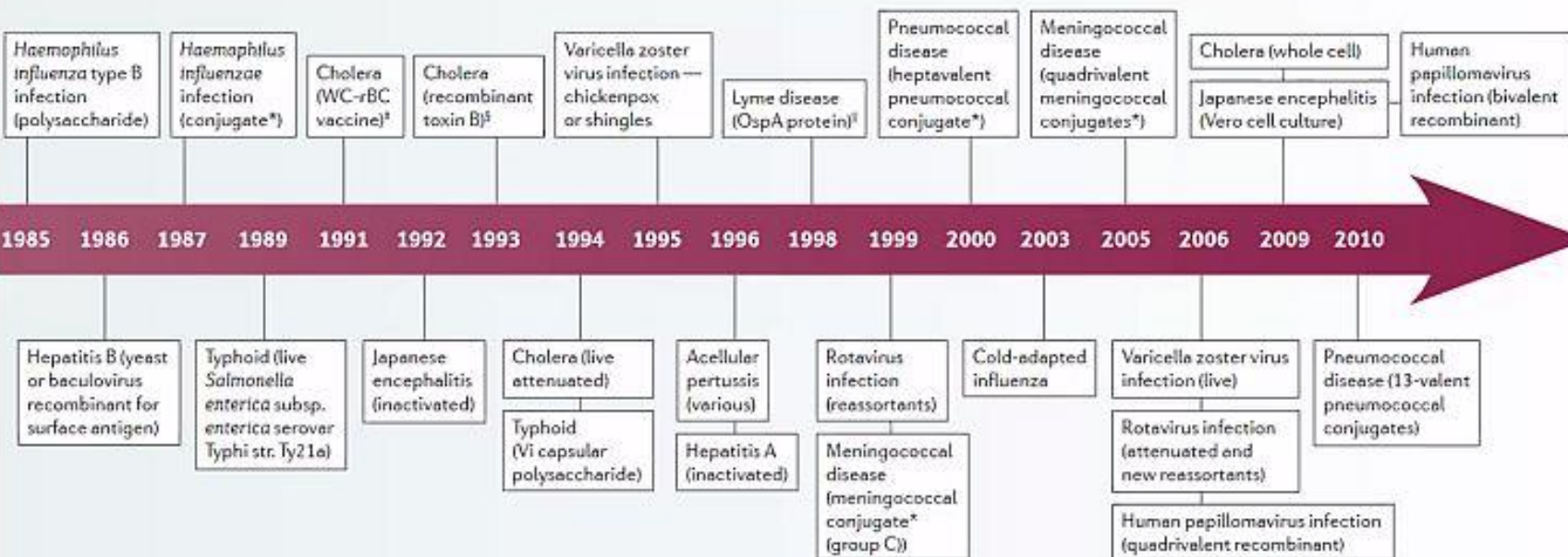
[www.malariaconsortium.org](http://www.malariaconsortium.org)

PHOTO: Adam Nabel for Malaria Consortium

## Timeline | A history of vaccine development

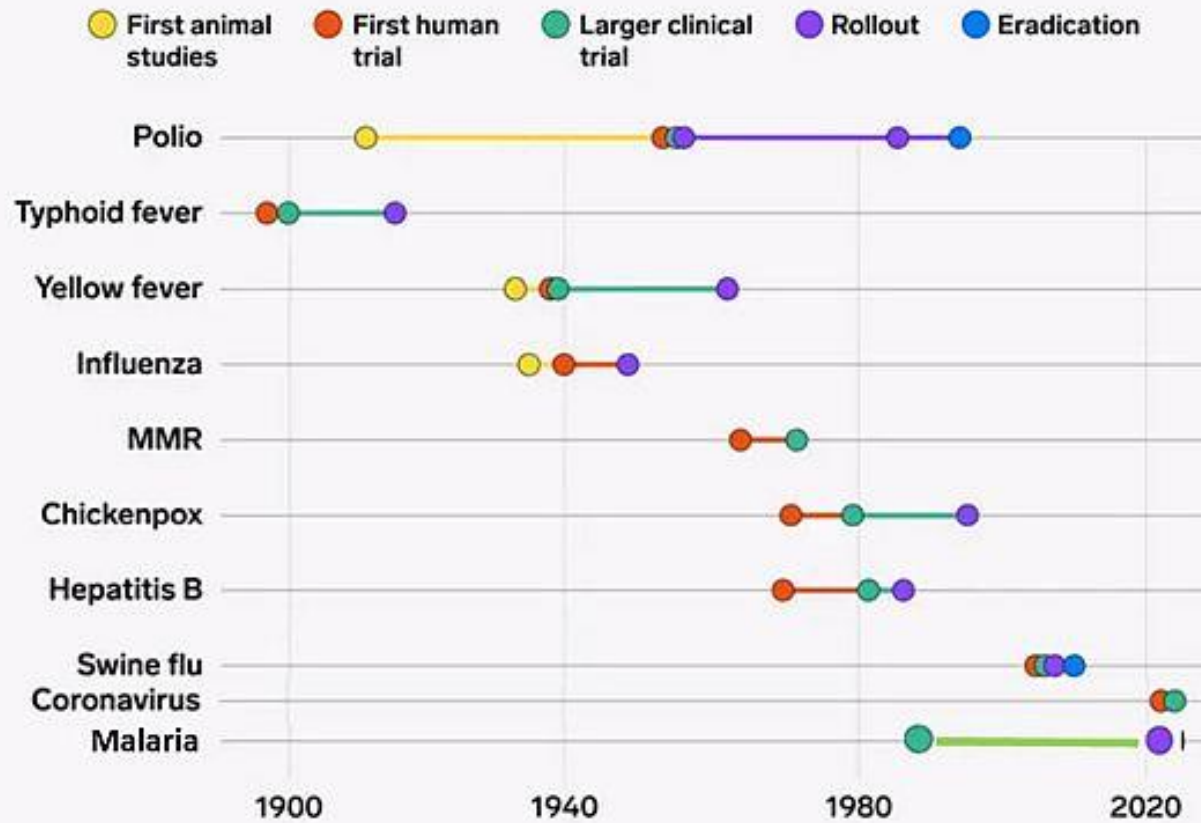


\*Capsular polysaccharide conjugated to carrier proteins. \*Killed, recombinant B subunit, whole-cell vaccine. <sup>5</sup>Cholera toxin B combined with enterotoxigenic *Escherichia coli*. <sup>†</sup>Now withdrawn.



# Dauer Impfstoffentwicklung

## Comparing vaccine development throughout history



Sources: The College of Physicians of Philadelphia; WHO; CDC; National Institutes of Health; Business Insider

BUSINESS INSIDER

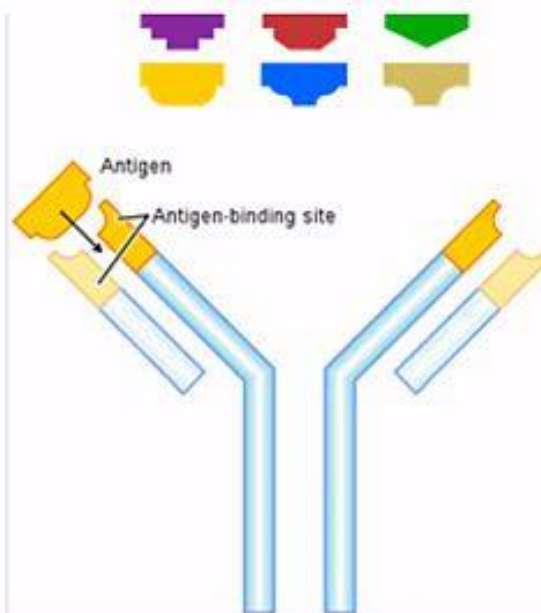
# Impfen

- Lebend(nicht viral oder vermehren sich nicht)
- Tot(Hülle wird präsentiert). Körper fertigt Antikörper
- Passiv – Impfung = fertige Antikörper werden verabreicht
- Toxoidimpfung – Gegen das vom Bakterium gebildete Toxin, das Toxin ist in seiner Giftigkeit abgemildert
- So was ähnliches: Pocken – Kuhpocken
- RNA – Zelle stellt Fragmente des Pathogenes selber her, mRNA ist der Bauplan für Proteine in den Proteinfabriken = Ribosomen
- DNA Impfstoff – wie RNA Impfstoff nur, dass der Körper aus den DNA-Fragmenten erst mal RNA erzeugt
- Verabreichung: Injektion / Oral(Schlucken), fliegende Spritzen

# Das Antigen finden sollst du

- Der Erreger hat an seiner Oberfläche spezifische Antigene
- Die Impfung präsentiert dem Körper Antigene
- Das Immunsystem produziert dann komplementäre Antikörper
- **Binden Antikörper des Körpers und die Antigene vom Erreger, dann wird er entdeckt und kann vom Immunsystem bekämpft werden**
- Bei einer Passivimpfung werden schon fertige Antikörper verabreicht

Ein **Antigen** ist eine molekulare Struktur, an die sich Antikörper binden können. Außer Antikörper können auch Lymphozyten an Antigene binden. Diese produzieren dann Antikörper, die „Angreifer“ als „körperfremd“ markieren und es so dem Immunsystem ermöglichen, die





# Lebenszyklus des Malariaerregers – Ansatzpunkte einer Impfung

Stechmücke

Darm außen  
offener  
Blutkreislauf

Erst jetzt kann die  
Mücke einen Menschen  
infiltrieren Sporozoiten

Speicheldrüse

Sporozoiten

Sporozoiten

Oozyste

Leber

Merozoiten

Oozyste

Darmepithel

Darm innen

Merozoiten

**befällt den Menschen**

Ookinete

Schizont

amöber  
Zustand

Trophozoit

Ookinete

Zygote

Makrogamet

Makrogamont

Mikrogamont

Mikrogamet

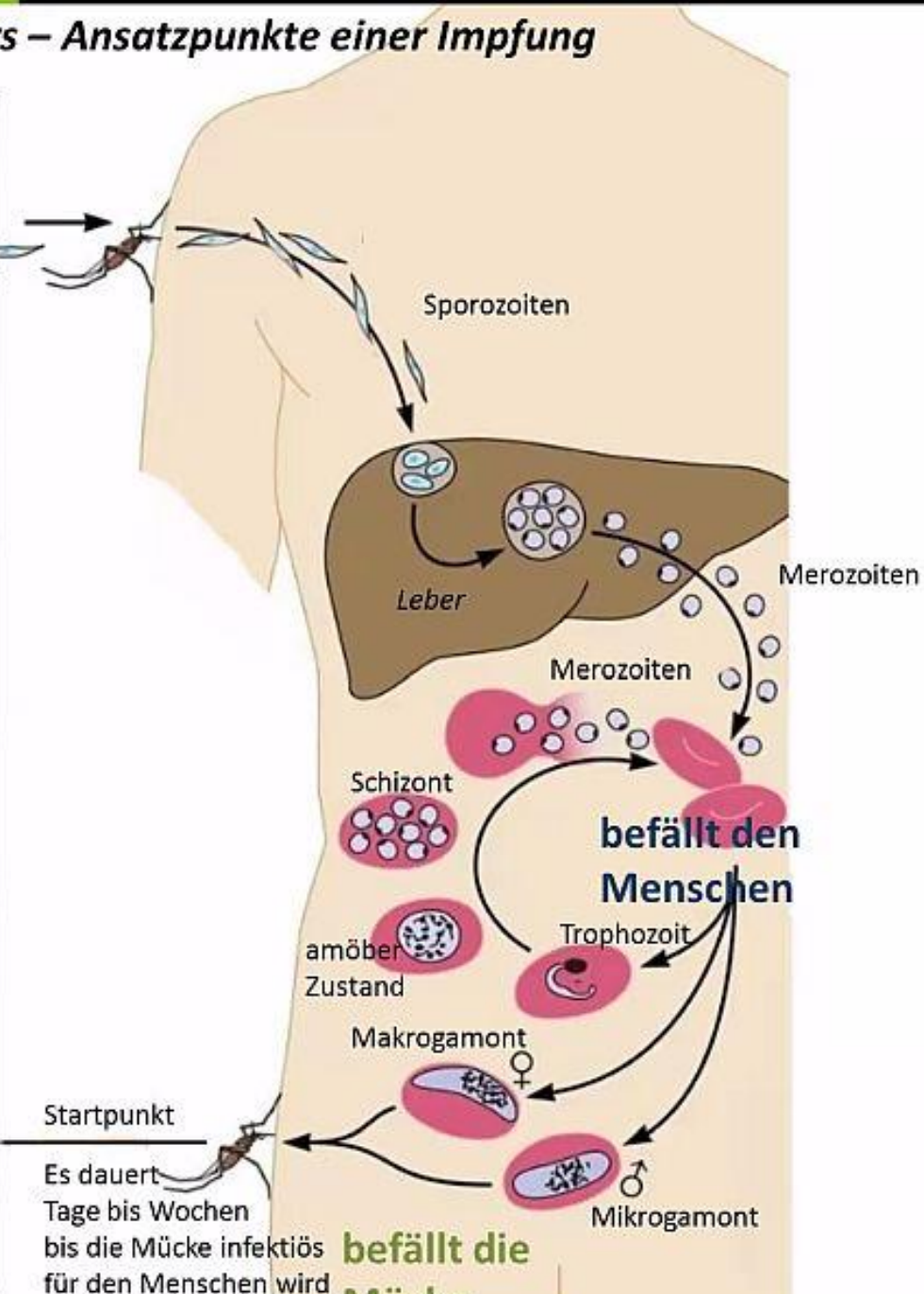
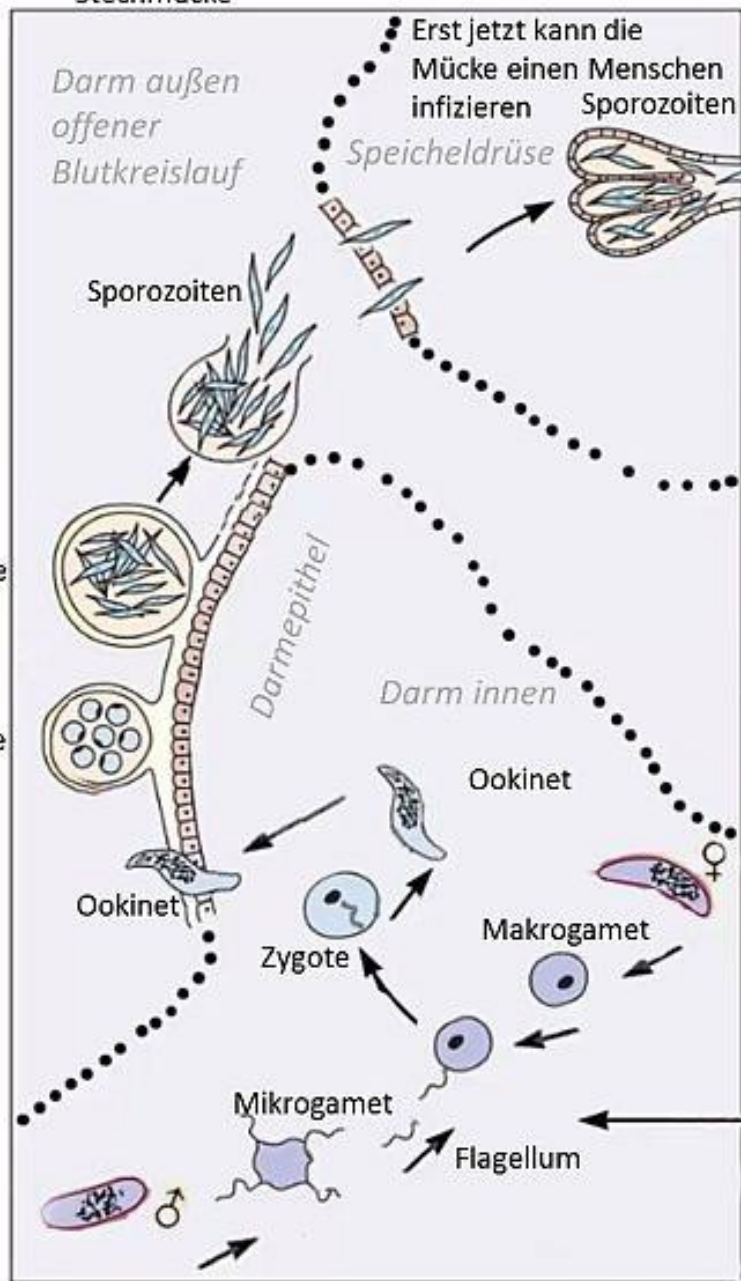
Flagellum

Startpunkt

Es dauert  
Tage bis Wochen  
bis die Mücke infektiös  
für den Menschen wird

**befällt die Mücke**

Entwicklungszeit: Tage bis Wochen, abhängig von Art und Temperatur



# Wo soll man eingreifen?

## **Leber**

Präerythrozytäre Impfstoffe immunisieren gegen die Parasiten auf dem Weg von der Einstichstelle in die Leber (Sporozoiten) und während ihres Aufenthaltes in der Leber (Übergang vom Sporozoiten zum Leberschizonten).

→ *Hauptansatzpunkt alle gängigen Impfstoffe*

## **Rote Blutkörperchen**

Erythrozytäre Impfstoffe immunisieren gegen die Parasiten, die sich im Blut in asexueller Weise zyklisch vermehren (Merozoiten, Trophozoiten, Schizonten).

→ *Entwicklung eingestellt von GMZ 2*

## **Sichelform, die die Mücken befällt**

Transmissionsblockierende Impfstoffe immunisieren gegen die sexuellen Formen des Parasiten (Gametozyten, Wirkort ist der Mückenmagen). kein Schutz gegen Erkrankung, sondern Herdenimmunität.

→ *transmissionsblockierende Impfstoffkandidaten sind in klinischen Phase-1-Studien*

## **Multi**

Multistadiumimpfstoffe (Multi-stage Vaccines) sind Kombinationsimpfstoffe mit Impfantigenen aus den verschiedenen Stadien des Zyklus.

## **Die Mücken impfen**

Macht keiner

## **Indikator wer hat Malaria**

Macht keiner

# Warum ist es so schwer einen Impfstoff gegen Malaria zu finden?

- Der Körper bildet gegen Malaria nur eine Semiimmunität nach ungefähr 20 Episoden. Diese verhindert schwere Krankheitssymptomatik bzw. Letalität.
- Es wird in der Regel keine sterile Immunität erreicht d.h., die Parasiten im Blut können nicht eliminiert werden, sodass die Transmission der Parasiten durch die Semiimmunität nicht unterbrochen wird.

Warum ist es so schwer einen Impfstoff gegen Malaria zu finden?

## Malaria ist clever!

- Lebt intrazellulär, damit gegen Angriffe des Immunsystems geschützt
- Der Wechsel z.B. bei den roten Blutkörperchen geht in Sekunden
- Wie alle Parasiten entzieht die Malaria sich den Angriffe des Immunsystem durch Täuschung und Variabilität seiner Außenhülle
- Befallene Blutkörperchen haften sich an die Blutgefäße, damit sie nicht von der Milz aussortiert werden. → Verstopfungen der Blutgefäße
- Bringt einen ausgesprochenen großen Vorrat an Genen mit.
- Sporozoiten(1-3 $\mu$ m/s) bewegen sich schneller als unser Immunsystem. Neutrophile nur mit 0,3 $\mu$ m/s
- Viren befallen eher keinen roten Blutkörperchen. Warum? Da ist nichts was sie vervielfältigt. Nicht so bei der Malaria, die bauen die roten Blutkörperchen zu Vervielfältigungsmaschinen um. Autobahnen für den Proteintransport etc.

# Vorläufer-Impfstoffe gegen Malaria

- ~1920: Die Brüder Sergent haben bei algerischen Kanarienvögeln durch die Impfung mit hitzeinaktivierten Sporozoiten eine Teilimmunität gegen Vogel malaria (*P. relictum*) hervorrufen konnten.
- 1960: röntgenbestrahlte Sporozoiten – Schutz vor Mäuse malaria (*P. berghei*)
- trotzdem keine Impfstoff in Sicht
- ~1990: Impfstoffes SPf66 („Serum Plasmodium falciparum Version 66“), unwirksam
- WHO Roadmap(2006, 2013) bis 2030 einen Impfstoff gegen Malaria zu entwickeln mit einer Wirksamkeit von 75%, Schutzwirkung 2 Jahre,
- Nach 35 Jahren Forschung wird mit Mosquirix geimpft, nur Wirksamkeit von 30%

# Impfstoffe gegen Malaria

<p>Hersteller: Sanaria(USA)</p> <p>Impfstoff: PfSpZ</p> <p><b>Typ: Lebendimpfstoff</b> lebenden Malaria-Erregern + Malaria Prophylaxe</p> <p>Vorteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der ganze Erreger wird präsentiert</li> </ul> <p>Nachteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufwendig herzustellen</li> <li>• Gefahr Infektion</li> </ul> <p>Wirksamkeit: 20-70%?</p> <p>Einführung: ???</p>	<p>Hersteller: GlaxoSmithKline(B) + Bill&amp;Melinda Gates(USA)</p> <p>Impfstoff: Mosquirix, RTS,S Zulassungsverfahren</p> <p><b>Typ: Antigen – Virus</b> dem Körper wird das Zircumsporozoiten-Proteins der Sporozoiten präsentiert, Verpackung Hepatitis Virus + Wirkverstärker</p> <p>Vorteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Gefahr der Infektion</li> <li>• erster wirksamer Impfstoff</li> <li>• für Babies und Kleinkinder zugelassen</li> </ul> <p>Nachteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• geringe Wirksamkeit</li> </ul> <p>Wirksamkeit: 30-40%</p> <p>Einführung: bis 2022 sollen 700.000 Kinder in Malawi, Kenia, Ghana geimpft werden</p>	<p>Hersteller: Oxford-Universität (England)</p> <p>Impfstoff: R21 ähnlich RTS,S</p> <p><b>Typ: Antigen - Virus</b> dem Körper wird das Zircumsporozoiten-Proteins der Sporozoiten präsentiert Verpackung Hepatitis Virus + Wirkverstärker</p> <p>Vorteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Gefahr der Infektion</li> </ul> <p>Nachteil:</p> <p>Wirksamkeit: ~75%</p> <p>Einführung: Phase II b-Studie mit 450 Kindern in Burkina Faso</p>	<p>Hersteller1: Biontec(D) Hersteller2: Walter Reed Army Instituts(USA) Impfstoff: ??? Impfstoff: ???</p> <p><b>Typ: Antigen - mRNA</b> dem Körper wird das Zircumsporozoiten-Proteins der Sporozoiten präsentiert mRNA - Impfstoff</p> <p>Vorteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Gefahr der Infektion</li> </ul> <p>Nachteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Entwicklung</li> </ul> <p>Wirksamkeit: ???</p> <p>Einführung: – noch in der Entwicklung</p>	<p>Hersteller1: NIAID part of NIH</p> <p>Impfstoff: CIS43LS</p> <p><b>Typ: Antikörper</b> Bindet an Oberflächenprotein des Sporozoiten, alle Erreger <b>alle Plasmodien</b></p> <p>Vorteil:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Gefahr der Infektion</li> <li>• Plasmalebenszeit verlängert</li> </ul> <p>Nachteil:</p> <p>Wirksamkeit: ~90%-100%</p> <p>Einführung: Neun Studienteilnehmer</p>
---	--	---	---	--

# Grundsätzlich Malaria ist eine Krankheit der Armen und der Kinder

- Aufklärung der Bevölkerung im Bezug auf Krankheit und Vermeidung
- Zugang zur Medizinischer Versorgung
- wirksame Medikamente
- Infrastruktur und Geld um zum Krankenhaus zu kommen
- Forschungsmittel
- Prävention

# Warum ist es so schwer einen Impfstoff gegen Malaria zu finden?

Negativer Einfluß auf die Wirtschaftskraft der Länder. 1-2% ?

Es ist wesentlich einfacher an die Rohstoffe zu kommen, wenn das halbe Land krank ist.

Siehe auch Eroberung des südamerikanischen Kontinents durch die spanischen Eroberer.

18 Millionen auf 2 Millionen also bis zu 90% , durch Krankheiten und Systemwechsel.

Da war niemand mehr, der Widerstand leisten konnte.

704 x 396



[www.sueddeutsche.de](http://www.sueddeutsche.de)

**Inka-DNA verrät tödliche Spur der Europäer in Amerika - Wissen - SZ.de**



# Die finanziellen Mittel

## Malaria

too expensive

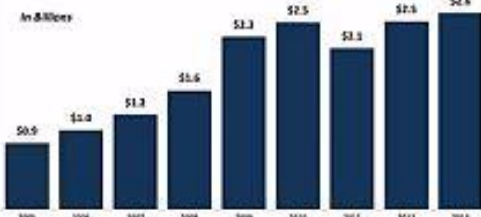
3-4 Mrd. Dollar pro Jahr

## Covid

„Whatever it takes“

Billionen Dollar pro Jahr

Figure 2: Global Funding for Malaria Control, 2005-2013



## **DER LEBENSZYKLUS VON PLASMODIUM**

*Malaria beginnt mit dem Stich einer weiblichen Stechmücke aus der Gattung *Anopheles* (Abbildung 1). (1) Dabei wird das für den Menschen infek-*

aus Biologie in unserer Zeit, 3/2018

Malaria im Focus

# Ringvaksinierung

„So wurden auch die Pocken anders als das gängige Narrative glauben macht nicht allein durch den Impfstoff eradiziert, sondern im Zusammenspiel der Impfung mit immensen und letztendlich weltweiten Fallidentifizierungs- und Isolierungsmaßnahmen, was schließlich als Ringvaksinierung Eingang in die Geschichtsbücher fand“

Bundesgesundheitsbl 2020 · 63:45–55, Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin und Humanparasitologie, Kompetenzzentrum Tropenmedizin  
Baden-Württemberg, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland