

Press release**Deutsches Krebsforschungszentrum****Dr. Sibylle Kohlstädt**

06/20/2022

<http://idw-online.de/en/news795779>Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national**Warum die Impfung gegen Malaria schnell ihre Schutzwirkung verliert**

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) untersuchten die menschliche Immunantwort nach Immunisierung mit dem Malariaerreger Plasmodium falciparum. Ihr Ziel war herauszufinden, gegen welche Proteinbestandteile sich die so induzierten T-Helfer-Zellen richten. Zur Überraschung der Forscher reagierten die T-Helfer-Zellen ausschließlich auf die Proteinsequenz des Impfstamms und wiesen kaum Kreuzreaktivität mit den natürlich vorkommenden Erregervarianten auf.

Das könnte erklären, warum natürliche Infektionen, denen Menschen in endemischen Gebieten ständig ausgesetzt sind, kaum Schutz vor neuen Erkrankungen mit anderen Stämmen bieten, und warum die Wirkung der bisher verfügbaren Impfung nur kurz anhält.

Trotz eindrucksvoller Erfolge bei der Eindämmung der Malaria sterben laut Weltgesundheitsorganisation weltweit immer noch jährlich über 600.000 Menschen an der Tropenkrankheit. Die allermeisten der tödlich verlaufenden Fälle von Malaria werden durch den Erreger Plasmodium falciparum verursacht. Bisher gibt es gegen diesen Einzeller nur einen einzigen zugelassenen Impfstoff, dessen ohnehin eher geringe Wirksamkeit nicht lange anhält.

Der Impfstoff richtet sich gegen CSP, das mengenmäßig dominante Protein auf der Oberfläche der „Sporozoit“en. So wird das Stadium des Malariaerregers bezeichnet, das nach dem Stich der übertragenden Mücke ins menschliche Blut gelangt. „Um den Impfstoff zu verbessern, müssen wir verstehen, welche schützenden Antikörper durch die Vakzine induziert werden. Doch die Produktion solcher Antikörper hängt im hohen Maße von der Hilfe durch die so genannten folliculären T-Helfer-Zellen ab“, sagt Hedda Wardemann vom Deutschen Krebsforschungszentrum. „Sie sorgen dafür, dass sich B-Zellen in antikörperproduzierende Plasmazellen und Gedächtnis-B-Zellen umformen.“

Um die T-Helfer-Zell-Antwort gegen CSP detailliert zu untersuchen, hat das Team um die DKFZ-Immunologin Wardemann das Blut von Freiwilligen untersucht, die mit abgetöteten P. falciparum-Sporozoit“en des Impfstamms infiziert wurden. Die Freiwilligen waren europäischer Abstammung und hatten zuvor keinen Kontakt zu Malariaerregern. Die Forscher analysierten die induzierten Plasmodium-spezifischen folliculären T-Helfer-Zellen auf Einzelzellebene. Insbesondere konzentrierten sie sich mit ihrer Untersuchung auf die Frage, welche Sequenzen des CSP von den Rezeptoren der T-Helferzellen erkannt werden.

Die Analysen ergaben, dass sich die T-Zell-Rezeptoren hauptsächlich gegen die Proteinbausteine 311 bis 333 des CSP richteten. Doch eine weitere Beobachtung verblüffte die Forscher: Zwischen den einzelnen T-Zell-Klonen gab es so gut wie keine Kreuzreaktivität. „Die Rezeptoren binden hoch spezifisch nur die CSP-Epitope des verwendeten Impfstamms. Selbst Abweichungen von nur einem einzigen Aminosäurebaustein wurden teilweise nicht toleriert“, erklärt Wardemann.

Die Immunologin weist darauf hin, dass in der natürlichen Population von P. falciparum in diesem Bereich des CSP in hohem Maße Sequenzpolymorphismen auftreten. „Die Spezifität der T-Zell Klone verhindert, dass die stetig

wiederkehrenden natürlichen Infektionen mit dem Erreger als natürlicher 'Booster' wirken können. Das könnte eventuell auch erklären, warum die Schutzwirkung der Malariaimpfung so schnell nachlässt“, so Wardemann. Die Forscherin empfiehlt, bei der Weiterentwicklung des Impfstoffs zu testen, ob die Induktion eines breiteren Spektrums an T-Helfer-Zellen einen länger anhaltenden Immunschutz generieren könnte.

Ilka Wahl, Anna S Obratsova, Julia Puchan, Rebecca Hundsdorfer, Sumana Chakravarty, B Kim Lee Sim, Stephen L Hoffman, Peter G Kremsner, Benjamin Mordmüller, Hedda Wardemann: Clonal evolution and TCR specificity of the human T FH cell response to Plasmodium falciparum CSP
Science Immunology 2022, DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9644

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Sibylle Kohlstädt
Pressesprecherin
Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de
E-Mail: presse@dkfz.de
www.dkfz.de

Original publication:

Ilka Wahl, Anna S Obratsova, Julia Puchan, Rebecca Hundsdorfer, Sumana Chakravarty, B Kim Lee Sim, Stephen L Hoffman, Peter G Kremsner, Benjamin Mordmüller, Hedda Wardemann: Clonal evolution and TCR specificity of the human T FH cell response to Plasmodium falciparum CSP
Science Immunology 2022, DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9644

