



Malaria: Neue Details eines alten Erregers

Malaria: Neue Details eines alten Erregers Mehr als 200 Millionen Menschen weltweit sind nach aktuellen Schätzungen an Malaria erkrankt, etwa eine Million Menschen sterben jedes Jahr an dieser Krankheit. Sie leiden an Fieber, Gelenkschmerzen, Kopfweh, Erbrechen und Krampfanfällen; in schweren Fällen werden die Organe der Betroffenen in Mitleidenschaft gezogen, unbehandelt endet die Krankheit in diesen Fällen zumeist tödlich. Überträger des Erregers Plasmodium falciparum sind Mosquitos, vorzugsweise in den Tropen und Subtropen. Weltweite Suche nach neuen Medikamenten
Medikamente zur Behandlung der Malaria gibt es zwar schon eine ganze Reihe; diese erfüllen aber längst nicht alle Anforderungen, die an sie gestellt werden. Sie sind entweder zu teuer für den großflächigen Einsatz in den Ländern der Dritten Welt, haben zu starke Nebenwirkungen oder die Erreger sind mittlerweile resistent. Weltweit sind deshalb Forscher auf der Suche nach neuen Angriffspunkten im Entwicklungszyklus des Erregers. Auch am Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) der Universität Würzburg steht Plasmodium falciparum seit vielen Jahren im Mittelpunkt der Forschung. Der Biochemiker Dr. Nicolai Siegel leitet dort seit zwei Jahren eine Nachwuchsgruppe; gemeinsam mit Wissenschaftlern aus Shanghai und Paris hat er jetzt überraschende Details im Vermehrungszyklus des Erregers entdeckt. In der aktuellen Ausgabe von Nature stellen die Forscher ihre Arbeit vor. Ein Trick schützt den Erreger vor dem Immunsystem
"Malariaerreger verfügen über einen äußerst wirksamen Trick, wie sie sich davor schützen können, vom Immunsystem eines Erkrankten erkannt und bekämpft zu werden", sagt Nicolai Siegel. Nachdem sie die roten Blutkörperchen ihres "Opfers" befallen haben, produzieren sie Proteine, die sich als Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen festsetzen. Die könnte das Immunsystem eigentlich gut erkennen und als Angriffsstelle nutzen. Der Erreger verfügt aber über insgesamt 60 unterschiedliche Gene, die solche Oberflächenrezeptoren produzieren", so Siegel. Davon sind immer 59 still und nur eines aktiv - und der Erreger kann beliebig hin und her wechseln. "Das macht es für die Immunantwort so schwer." Wie der Erreger diesen Wechsel bewerkstelligt, ist bislang noch unbekannt. var-Gene heißt diese Genfamilie wissenschaftlich. Und je nachdem, welches "Familienmitglied" gerade aktiv ist, verläuft die Malaria mehr oder weniger schwer. "Man weiß beispielsweise, dass in den Fällen, in denen die Malaria tödlich verläuft, die var-Gene vom Typ A besonders stark exprimiert werden", sagt Siegel. Ein unbekannter Mechanismus der Genregulation
Das Forscherteam hat nun einen bislang unbekanntes Mechanismus entdeckt, wie die Malaria-Parasiten diese Genfamilie kontrolliert. Im Mittelpunkt dieses Prozesses steht ein spezielles Exonuklease-Protein mit dem wissenschaftlichen Namen PfRNase II. Exonucleasen sind Enzyme, die immer dann zum Einsatz kommen, wenn in einer Zelle das Erbgut in Form von DNA und RNA kopiert oder abgebaut wird. Sie sind beispielsweise in der Lage, den Einbau eines falschen "Bausteins" zu erkennen und diesen aus der DNA zu entfernen. Darüber hinaus können sie einen bestehenden DNA- oder RNA-Strang abbauen, während ein neuer Strang gebildet wird. Damit verhindern sie auch, dass die entsprechenden Proteine gebildet werden. Die jetzt entdeckte Exonuklease übt im Malaria-Erreger eine ganz spezielle Funktion aus: "Wir haben sie gentechnisch verändert und anschließend festgestellt, dass sehr viele Gene aus der var-Familie hochreguliert wurden", erklärt Siegel. Anscheinend kontrolliert PfRNase II also die gesamte Gruppe der Gene, die ausmachen, ob eine Malaria einen schweren oder einen eher leichten Verlauf nimmt. Umgekehrt könnte das heißen: Ein Medikament zur Bekämpfung der Malaria sollte dafür sorgen, dass in dem Erreger die neu entdeckte Exonuklease möglichst aktiv ist. Dann sind die Gene, die für die Virulenz verantwortlich sind, zu einem großen Teil stillgelegt. Die Entwicklungsstadien des Erregers Plasmodium falciparum beim Menschen verläuft äußerst trickreich und über mehrere Stadien hinweg. Wird ein Mensch von einer infizierten Mücke gestochen, wandern die Malariaerreger innerhalb weniger Minuten über den Blutkreislauf zur Leber. Dort bleiben sie eine Zeit lang und vermehren sich ungeschlechtlich. Nach etwa einer Woche gehen sie zurück ins Blut und befallen die roten Blutkörperchen, was beim Betroffenen die für Malaria typischen Fieberschübe auslöst. Erst wenn die Einzeller in Stress geraten, wechseln sie in ein neues Entwicklungsstadium. Stress heißt in diesem Fall: Zu viele von ihnen sind im Blutkreislauf unterwegs, der Körper reagiert mit einer Immunantwort, oder ein Medikament startet seinen Angriff. In all diesen Fällen wechseln einige Zellen zur sexuellen Vermehrung über. Von einer Mücke bei einem Stich aufgesaugt, siedeln sie sich in deren Darm an und reifen zu unterschiedlich großen Geschlechtszellen heran, die im Prinzip mit den Ei- und Samenzellen des Menschen vergleichbar sind. Diese verschmelzen miteinander, verlassen den Darm und wandern nach einer weiteren ungeschlechtlichen Vermehrungsphase in die Speicheldrüsen der Mücke. Sticht die Mücke einen Menschen, gelangen die Plasmodien erneut in den Blutkreislauf - das Spiel beginnt von vorne. Exonuclease-mediated degradation of nascent RNA silences genes linked to severe malaria. Qingfeng Zhang, T. Nicolai Siegel, Rafael M. Martins, FeiWang, Jun Cao, Qi Gao, Xiu Cheng, Lubin Jiang, Chung-Chau Hon, Christine Scheidig-Benatar, Hiroshi Sakamoto, Louise Turner, Anja T. R. Jensen, Aurelie Claes, Julien Guizetti, Nicholas A. Malmquist
 Artur Scherf, Nature, Published online 29 June 2014. doi:10.1038/nature13468

 Kontakt
 Dr. T. Nicolai Siegel
 (0931) 31-88499
 nicolai.siegel@uni-wuerzburg.de

Pressekontakt

Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

97070 Würzburg

Firmenkontakt

Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

97070 Würzburg

Als die Universität 1582 gegründet wurde, nahm sie ihren Betrieb mit einer Theologischen sowie einer Philosophischen Fakultät auf und verfügte bald auch über eine Juristische und Medizinische Fakultät. Im Jahre 1878 gliederte sich ihre Philosophische Fakultät in zwei Sektionen, in einen philosophisch-historischen und einen mathematisch-naturwissenschaftlichen Bereich. Erst 1937 verselbständigte sich die mathematisch-naturwissenschaftliche Sektion zu einer eigenen fünften Fakultät. Als nach dem 2. Weltkrieg die Lehr- und Forschungsarbeit wieder fortgesetzt wurde, blieb es bei dem vorherigen Stand. 1968 wurde die Rechts- und Staatswissenschaftliche Fakultät in zwei selbständige Abteilungen

geteilt, in die Juristische und die Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät. Die Universität besaß nun sechs Fakultäten. Ab 1972 schloß sich mit der Eingliederung der früher eigenständigen Pädagogischen Hochschule die Erziehungswissenschaft als siebte Fakultät an. Infolge der Hochschulreform 1974 wurde die Universität in insgesamt 13 Fakultäten umorganisiert. Die Erziehungswissenschaft wurde 1977 aufgelöst und den restlichen zwölf Fakultäten eingegliedert. Einer der Hauptgründe für die Attraktivität der Würzburger Universität ist zweifellos das auf 12 Fakultäten verteilte breite Fächerspektrum, das nahezu alle traditionellen Gebiete einer alten Universität umfaßt. In ihrer nun über 400jährigen Geschichte zählte sie stets zu den durchschnittlich großen deutschen Universitäten. Zu von Virchows und Röntgens Zeiten lag die Gesamtzahl der Studierenden an der Alma Julia zwischen 700 und 1000 Studenten, noch vor 40 Jahren bei 2500; heute gehört sie mit rund 20.000 Studenten zu den vier großen Universitäten Bayerns. Ihnen stehen 350 Professoren und rund 2700 wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter gegenüber. Mit 3.000 Studierenden bilden die Mediziner heute die größte Einzelfakultät. Die Hälfte aller in Würzburg Studierenden gehört jedoch den geisteswissenschaftlichen Bereichen an. Davon zählen 380 zur Katholisch-Theologischen Fakultät, etwas mehr als 520 zur Philosophischen Fakultät I, jeweils rund 3.000 zu den Philosophischen Fakultäten II und III. Bei den Juristen sind über 2.600 Studenten immatrikuliert und bei den Wirtschaftswissenschaftlern rund 2.000. Biologen und Chemiker bringen es jeweils auf rund 1.200 Studierende, die Fakultät für Mathematik und Informatik auf etwas über 1.000, Physiker und Erdwissenschaftler bleiben jeweils unter der 1.000er-Grenze. Die Naturwissenschaften streben räumlich seit den 50er Jahren in die Außenbezirke der Stadt. Die Auslagerung begann mit den Botanikern, die ihre Institute zum Dallenberg verlegten, und setzte sich in den 60er und 70er Jahren mit dem Aufbau der Universität Am Hubland fort. Chemikern und Pharmazeuten, Mineralogen und Kristallstrukturforschern, Physikern und Astronomen stehen heute dort, zusammen mit Mathematikern und Informatikern, hochmoderne Institutsgebäude und leistungsfähige Labors, Seminarräume und Hörsäle zur Verfügung. Während sich die Fachbereiche Philosophie I und III sowie die Juristen und Wirtschaftswissenschaftler noch in der Stadt befinden, teils in der fürstbischöflichen Residenz, teils in der Universität am Sanderring, teils im Stadtgebiet verstreut, ist die Philosophische Fakultät II in einen Neubau Am Hubland ausgewandert.