

Gemeinsam gegen Malaria

MalarX ist ein Paradebeispiel für die neue Generation von SystemsX.ch-Projekten – angewandte, interdisziplinäre Forschung mit einem starken Bezug zur Medizin. Mit dem RTD-Projekt verfolgen die Wissenschaftler nämlich kein geringeres Ziel, als einen entscheidenden Beitrag zur weltweiten Ausrottung von Malaria zu leisten.



Volker Heussler arbeitet seit Jahren in der Malariaforschung.

Malaria macht auch vor Europa nicht halt. Erst letztes Jahr gab es in Griechenland einen Ausbruch. Für den Parasitologen Volker Heussler, der am Institut für Zellbiologie der Universität Bern forscht und zum Konsortium des RTD-Projekts MalarX gehört, ist das keine Überraschung: «Malaria war in Westeuropa bis ins 20. Jahrhundert weitverbreitet.» Der Experte kennt auch den Grund für das sporadische Aufflackern der Krankheit in Europa: «Sobald die medizinische Versorgung in einem Land nicht mehr richtig funktioniert, wird auch an der Diagnostik gespart.» Allfällige Malariainfektionen bleiben folglich über Wochen unerkannt. «Dies öffnet der Krankheit Tür und Tor», warnt Heussler. Werden nämlich in dieser Zeit infizierte Personen von Anopheles-Mücken gestochen, verbreiten diese den Malariaerreger weiter, bevor die Gefahr überhaupt erkannt wird.

Millionen von Neuinfektionen

«In unseren Breitengraden spielt nur die Form von Malaria eine Rolle, die durch *Plasmodium vivax* ausgelöst wird», führt Volker Heussler aus. Dieser Erreger ist einer von vier verschiedenen einzelligen Parasiten, sogenannten Plasmodien, die bei Menschen Malaria verursachen.

Bei uns zwar weitgehend ausgerottet, verursacht *Plasmodium vivax* in Asien und Mittel- und Südamerika noch immer die meisten Malariafälle. «Man geht weltweit pro Jahr von rund 130–400 Millionen Ansteckungen mit *Plasmodium vivax* aus», weiss Heussler.

Auch wenn bei dieser Form der Malaria die Sterberate niedrig ist, handelt es sich dennoch um eine ernst zu nehmende Erkrankung: «Es ist so, als hätte man mehrere schwere Grippehinfekte hintereinander.» Typisches Symptom sind Fieberschübe. Diese werden durch Toxine ausgelöst, die beim Platzen der roten Blutkörperchen freigesetzt werden.

Heussler erklärt, wie es dazu kommt: «Die Erreger gelangen durch den Stich einer Mücke in die Blutbahn und von dort in die Leber, wo sie sich vermehren und reifen. Danach treten sie erneut ins Blut über und befallen die roten Blutkörperchen, in denen sie sich erneut vermehren, bis die Blutzellen schlussendlich platzen.» Die danach frei schwimmenden Parasiten können von Mücken bei der Blutmahlzeit aufgenommen werden, womit sich der Infektionszyklus schliesst.

Bei *Plasmodium vivax* weist dieser eine Besonderheit auf: Die Leberphase des Erregers kann mehrere Monate, ja sogar Jahre dauern. Diese Verzögerung erlaubt es dem Parasiten, die mückenfreien Monate geschützt und im Wirtsorganismus ruhend zu verbringen.

Parasiten eliminieren, ohne die Leber zu schädigen

«Der Grossteil der bisherigen Forschungsprojekte fokussierte auf die Blutphase, da dort der Schlüssel zu neuen Therapieansätzen vermutet wurde», erklärt Volker Heussler. Ein Fehler, wie man heute weiss. «Es reicht nicht, die Plasmodien im Blut abzutöten, auch

die in der Leber ruhenden Parasiten müssen eliminiert werden. Momentan ist die Ruhephase allerdings noch eine Blackbox», sagt der Forscher. Besonders was auf molekularer Ebene in dieser Zeit zwischen Parasit und Wirtszelle abläuft, ist kaum erforscht. So wissen die Experten beispielsweise nicht, wie der Erreger den Stoffwechsel des Wirts anzapft, um zu überleben. Das RTD-Projekt MalarX, soll nun helfen, Licht ins Dunkel zu bringen und die Frage zu klären, wie sich die Erreger schädigen lassen, ohne dass dabei auch die Leberzellen in Mitleidenschaft gezogen werden.

Grosse Herausforderung für die Modellierer

Um diese Fragen zu beantworten, kann das MalarX-Team auf die langjährige Erfahrung von Projektleiter Vassily Hatzimanikatis zählen. Hatzimanikatis, Bioingenieur an der ETH Lausanne, hat sich auf die Entwicklung mathematischer Modelle im Zusammenhang mit biomedizinischen Fragestellungen spezialisiert. Doch auch für ihn ist dieses Projekt eine spezielle Herausforderung: «Interaktionen zwischen einem intrazellulären Erreger und der Wirtszelle sind äusserst komplex.» Denn es gilt nicht nur, die Daten zweier Organismen in einem umfassenden Modell zu integrieren, sondern auch allfällige Interaktionen zwischen den beiden zu berücksichtigen. Zudem betreten die Systembiologen bei dieser Fragestellung Neuland: «Bis anhin erforschten wir vor allem das Verhalten wachsender Organismen. Hier dreht sich jedoch alles um einen Organismus, der ruht.»

Vorteile der interdisziplinären Zusammenarbeit

Um möglichst effizient arbeiten zu können, erstellen die Wissenschaftler nun in einem ersten Schritt ein Modell mit den bereits vorhandenen Daten. Danach werden die Mathematiker mögliche Hypothesen, wie Parasit und Leberzellen auf molekularer Ebene interagieren könnten, formulieren. Diese Annahmen werden dann in Laborexperimenten auf ihre Plausibilität hin überprüft.

Das Wichtigste bei dieser Vorgehensweise: eine gut funktionierende Kommunikation zwischen den beteiligten Experten. Hatzimanikatis: «Die Erfahrungen aus früheren SystemsX.ch-Projekten zeigen, wie wichtig ein konstanter Wissensaustausch zwischen



Ein sichelförmiger Malariaerreger (gelb) infiziert eine Leberzelle (grün). Foto: Universität Bern

den Forschungsgruppen ist.» Auch wenn die Forschenden verschiedenster Fachrichtung zu Beginn eines Projekts immer zuerst eine «gemeinsame Sprache» finden müssten, steht für den Projektleiter fest: «Langfristig überwiegen die Vorteile interdisziplinärer Zusammenarbeiten.»

Internationaler Austausch, übergeordnetes Ziel

Doch MalarX ist nicht nur interdisziplinär. Das Projekt ist auch in das Netzwerk internationaler Malariaprojekte eingebunden. Die Experten verschiedenster Länder treffen sich regelmässig, um sich gegenseitig über den aktuellen Stand ihrer Projekte zu informieren. Erst kürzlich war das Team von MalarX Gastgeber eines solchen Anlasses in Lausanne. «Unter den meisten Malariaexperten gibt es nicht dieses typische Konkurrenzdenken. Wir besprechen auch offen Daten, die noch nicht publiziert wurden», berichtet Volker Heussler. Dies sei vor allem der Tatsache zu zuschreiben, dass alle Beteiligten ein gemeinsames, übergeordnetes Ziel verfolgen: Die Malaria so rasch als möglich auszurotten.

MalarX im Überblick

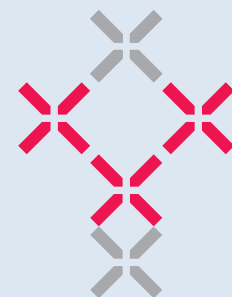
Projektleiter: Prof. Vassily Hatzimanikatis

Forschungsgruppen:

- Prof. Vassily Hatzimanikatis, Laboratory of Computational Systems Biotechnology, ETH Lausanne – Mathematische Modelle und Computeranalysen
- Prof. Volker Heussler, Institut für Zellbiologie, Universität Bern – Biology of Plasmodium liver stage parasites
- Prof. Dominique Soldati-Favre, Departement of Microbiology and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Geneva – Genetic manipulation of Plasmodium parasites
- Prof Gerard Hopfgartner, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva – Metabolomics

Gesamtbudget (2014–2018): CHF 5,721 Mio., davon CHF 2,85 Mio. von SystemsX.ch

Projekttyp: Research, Technology and Development Project (RTD-Projekt)



MalarX
Systems Medicine
of Malaria