

Monatsschr Kinderheilkd 2022 · 170:828–838  
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01554-0>  
 Eingegangen: 13. Dezember 2021  
 Angenommen: 25. April 2022  
 Online publiziert: 14. Juli 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022

**Redaktion**

Florian Lagler, Salzburg  
 Antje Neubert, Erlangen  
 Wolfgang Rascher, Erlangen



# Malaria-Antigene in der Ära der mRNA-Impfstoffe

## Mögliche Rettungen vor einer der relevantesten und gefährlichsten Kinderkrankheiten des Globalen Südens

Yannick Borkens

College of Public Health, Medical and Veterinary Science, James Cook University, Townsville, Australien

### Zusammenfassung

Bereits in den frühen 1990er-Jahren wurde erstmals eine durch einen mRNA-Impfstoff ausgelöste Immunantwort beschrieben. Seitdem wurden mRNA-Impfstoffe für eine mögliche Prophylaxe erforscht und diskutiert. Doch erst mit der COVID-19-Pandemie erlebten diese Impfstoffe einen wahren Boom. Die ersten mRNA-Impfstoffe wurden gegen SARS-CoV-2 zugelassen und zeigten große Erfolge. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich die Hersteller auch auf andere Krankheiten und Pathogene konzentrieren. Neben viralen Krankheiten wie Influenza oder Aids steht Malaria weit oben auf dieser Liste. Viele Pharmaunternehmen (u. a. die deutschen Unternehmen BioNTech und CureVac) haben bereits bestätigt, an mRNA-Impfstoffen gegen Malaria zu forschen. Dabei ist die Entwicklung eines funktionierenden Impfstoffes gegen Malaria kein leichtes Unterfangen. Seit den 1960ern wird an möglichen Impfstoffen geforscht. Die Ergebnisse sind dabei eher ernüchternd. Erst 2015 erhielt der Impfstoff RTS,S/AS01 eine positive Bewertung der Europäischen Arzneimittel-Agentur. Seitdem wird der Impfstoff in Afrika getestet.

**Schlüsselwörter**

Malaria · mRNA-Impfstoffe · Parasitische Infektionskrankheiten · Plasmodium · Tropenmedizin

### Entwicklung der ersten mRNA-Impfstoffe

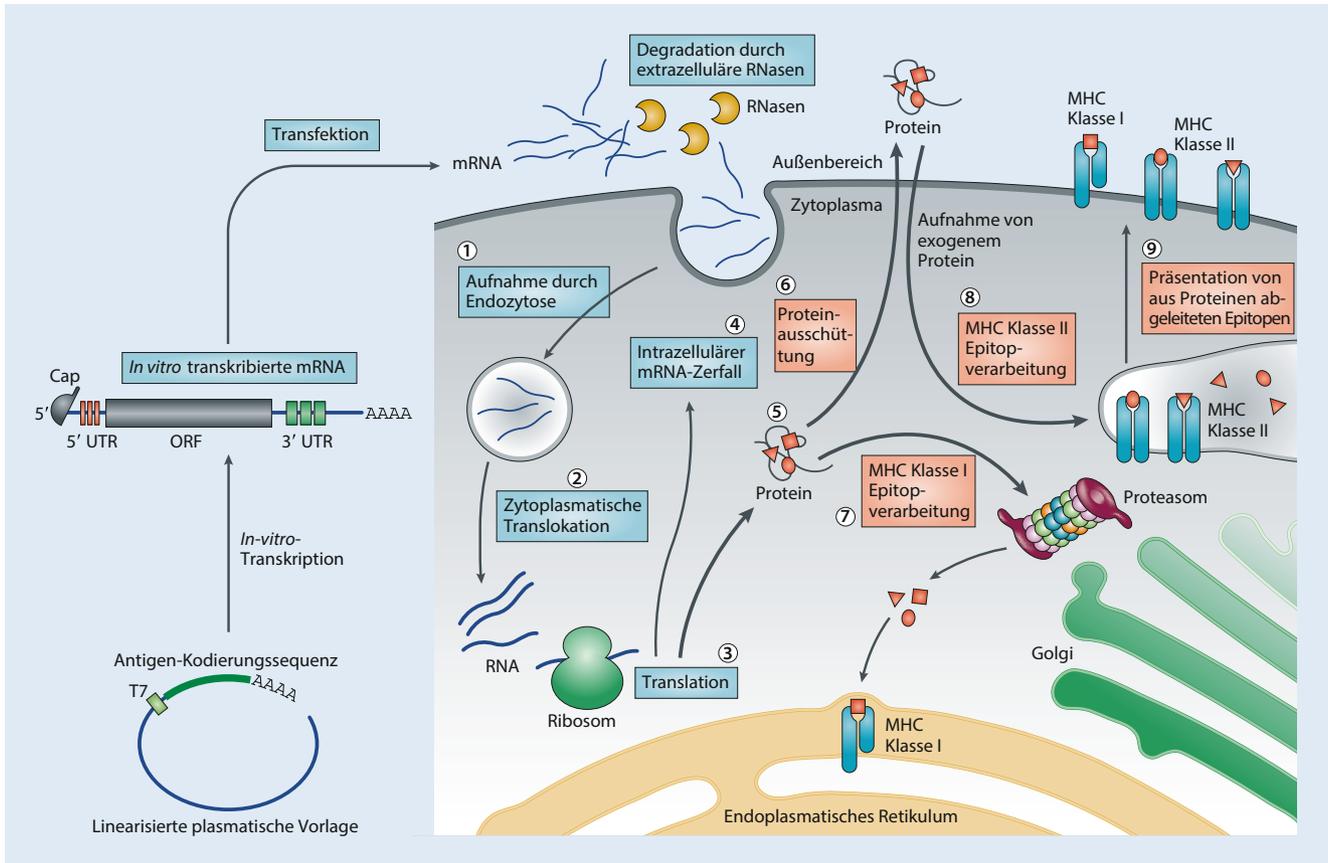
1961 wurde mRNA zum ersten Mal als Informationsträger für die Biosynthese entdeckt. Dies wurde von Brenner et al. beschrieben [1]. Diese Entdeckung gilt als Grundstein für eine Reihe weiterer Entdeckungen und Entwicklungen. Dazu gehört auch die Entwicklung von Arzneimitteln auf der Grundlage von mRNA. Das erste RNA-basierte Medikament, Patisiran, wurde 2018 von der EMA (Europa) und der FDA (USA) zugelassen. Patisiran, das unter dem Namen Onpattro® vermarktet wird, wurde von dem in Cambridge ansässigen Unternehmen Alnylam® Pharmaceuticals für die Behandlung von ATTR-Amyloidose, einer seltenen Form der Amyloidose, entwickelt [2, 60]. Der Wirkmechanismus des Medikaments basiert auf dem „RNA silen-

cing“, bei dem Gene gezielt ausgeschaltet werden.

Die ersten RNA-basierten Impfstoffe wurden in den Jahren 1993 und 1994 beschrieben. In diesen Jahren wurde bereits eine zelluläre Immunantwort induziert [3, 61]. Im Jahr 1995 konnte mit der RNA-Impfung auch eine humorale Immunantwort induziert werden [3, 4]. Seit Anfang der 2000er-Jahre wird an der RNA-Impfung für Menschen geforscht, zu Beginn mit mäßigem Erfolg [62]. Erst 2017 wurden RNA-Impfstoffe von der WHO als neue Impfstoffklasse zugelassen [5]. Die COVID-19-Pandemie von 2019 führte zum endgültigen Durchbruch der mRNA-basierten Impfstoffe [6]. Bereits 2020 wurden die ersten mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 zugelassen (BNT162b2 von Pfizer/BioNTech und mRNA-1273 von Moderna). Beide Impfstoffe erzielten sehr gute



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Mechanismus mRNA-basierter Impfstoffe. Der Impfstoff kodiert die Präsentation von kleinen und harmlosen Fragmenten des Pathogens für die Immunzellen. Dies ermöglicht eine schnelle und spezifische Immunreaktion bei Kontakt mit dem eigentlichen Pathogen. (Aus Sahin et al. [85]. © 2014, Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. Alle Rechte vorbehalten. Abdruck mit freundl. Genehmigung)

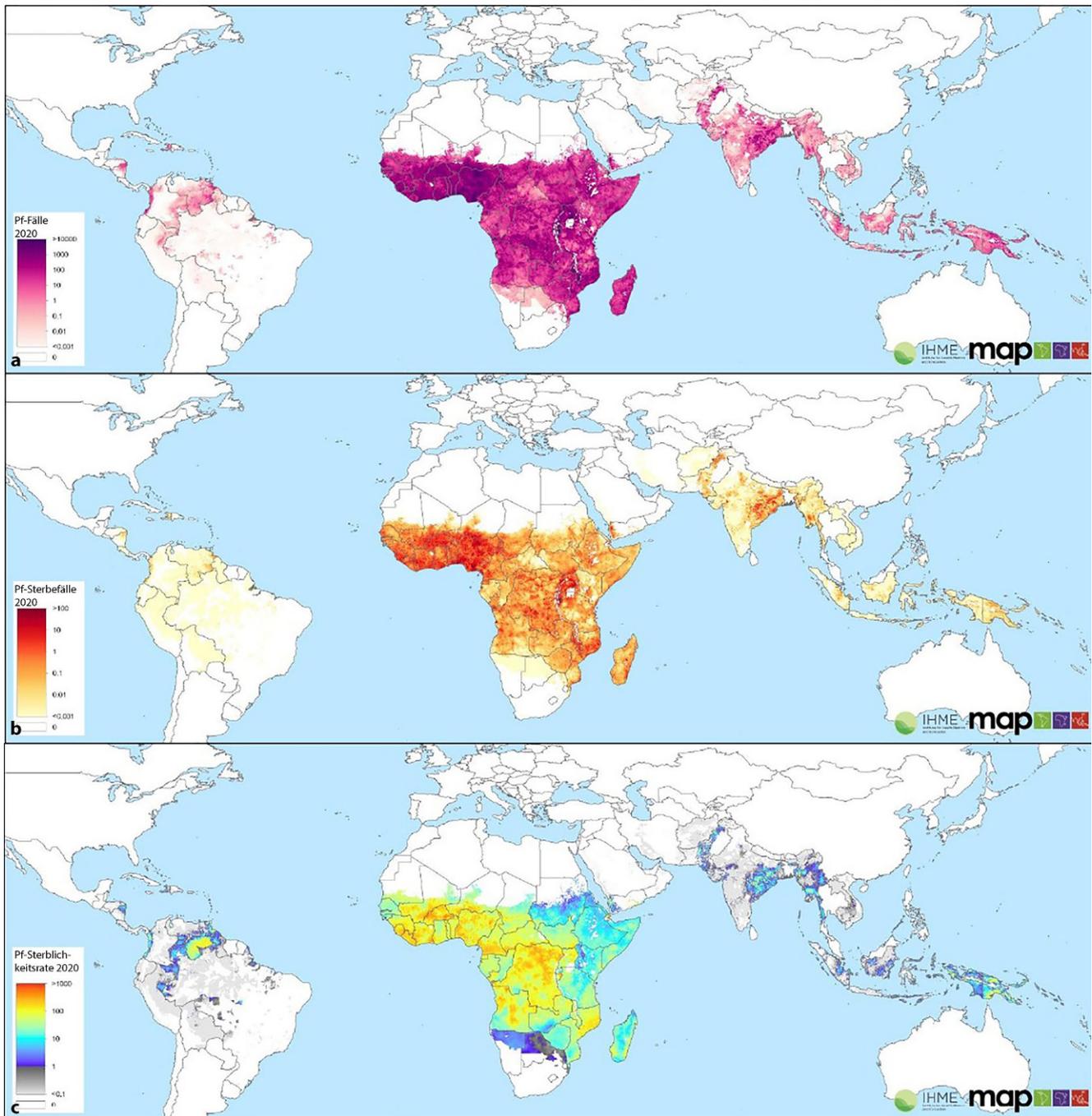
Ergebnisse [7, 8]. Im Gegensatz zu inaktivierten Impfstoffen wird bei der mRNA-Impfung lediglich eine mRNA, die für ein spezifisches Impfantigen kodiert, in die Zelle eingebracht. Die Zelle beginnt, das Antigen auf der Basis der eingebrachten mRNA zu produzieren, und präsentiert es den immunreaktiven Zellen. Daraufhin reagiert das Immunsystem auf das Antigen und ist somit in der Lage, das Antigen im natürlichen Erreger zu erkennen und den Wirt zu schützen. ■ **Abb. 1** veranschaulicht den Wirkmechanismus schematisch. Als Antigene werden v.a. Oberflächenproteine verwendet. Bereits die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen sowie der generelle Durchbruch von mRNA-Impfstoffen werden von einigen als nobelpreiswürdig bezeichnet [9].

### Historischer Hintergrund der Malaria-Impfstoffe

Malaria ist eine tropentypische Krankheit und weltweit nicht nur eine der bedeutendsten, sondern auch eine der tödlichsten Infektionskrankheiten [10]. Ungefähr 40% der Weltbevölkerung leben in Malaria-Endemiegebieten. Pro Jahr erkranken ca. 200 Mio. Menschen. Von diesen sterben ungefähr 600.000. Etwa drei Viertel von ihnen sind Kinder unter 5 Jahren. Darüber hinaus gilt Malaria als Todesursache von prominenten Persönlichkeiten innerhalb der Menschheitsgeschichte.<sup>1</sup> Zu diesen gehören z. B. Tutanchamun, der Westgotenkönig Alaric und Papst Innozenz VIII. [63]. Obwohl es sich bei diesen Punkten nicht um Fakten handelt und sie in der

wissenschaftlichen Gemeinschaft sicherlich umstritten sind, besteht kein Zweifel daran, dass Malaria eines der wichtigsten Probleme ist, mit denen die globalen Gesundheitssysteme konfrontiert sind. Diese Bedeutung wird durch die Tatsache verstärkt, dass Malaria v.a. arme Länder im Globalen Süden (Afrika, Asien und Südamerika) betrifft [11, 12, 64]. Die WHO gibt an, dass 67% der Todesfälle unter 5 Jahren auftreten. ■ **Abb. 2** zeigt die Fälle, Todesfälle und Sterblichkeitsrate von *Plasmodium falciparum* im Jahr 2020. Die Abbildung wurde dem Malaria Atlas Project entnommen, einem Collaborating Centre in Geospatial Disease Modelling der WHO. Das Projekt wurde 2005 ins Leben gerufen, um eine Nische für die Malariabekämpfung auf globaler Ebene zu füllen [13, 14, 65]. Viele verschiedene Unternehmen sind

<sup>1</sup> RKI (2015) Malaria: RKI-Ratgeber. Robert Koch-Institut. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Malaria.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html).



**Abb. 2** ▲ Die Abbildung setzt sich aus drei verschiedenen Karten aus dem Malaria-Atlas-Projekt zusammen. Dargestellt sind, die Fälle (a), die Todesfälle (b) und die Sterblichkeitsrate von *Plasmodium falciparum* (c). Es werden die aktuellen Karten des MAP verwendet. Diese beruhen auf Daten aus dem Jahr 2020. (Aus The Malaria Atlas Project [86], © MALARIA ATLAS PROJECT, CC BY 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>, alle Rechte vorbehalten. Abdruck mit freundl. Genehmigung)

aktuell an funktionierenden Malariaimpfstoffe interessiert. Zu diesen gehören u. a. die deutschen Unternehmen BioNTech aus Mainz und CureVac aus Tübingen.<sup>2,3</sup> Aber auch Länder wie Deutschland, die Vereinigten Staaten und andere ziehen eine effektive Malariabekämpfung zunehmend in Betracht.<sup>4,5</sup>

Die Entwicklung eines wirksamen Malaria-Impfstoffs ist jedoch keineswegs neu. Nachdem die Malaria in den 1960er-Jahren (durch gezielte Public-Health-Maßnahmen und Programme während des Zweiten Weltkriegs) als besiegt galt, stiegen die Fälle Ende der 1960er-Jahre wieder stark an. Dies war v. a. auf die Resistenz gegen DDT und Chloroquin zurückzuführen, die *Plasmodium* im Laufe der Jahre entwickelte. Zu Beginn dieses Zeitraums wurde klar, dass nur eine Impfung die Krankheit stoppen konnte [15]. Dass Impfstoffe das Potenzial haben, gefährliche Krankheiten zu regulieren oder sogar vollständig auszurotten, zeigt die Pockenimpfkampagne. Die Pocken wurden 1980 von der WHO dank einer beispiellosen weltweiten Zusammenarbeit für ausgerottet erklärt [16]. Da im Falle von Malaria jedoch auch Primaten als Wirte infrage kommen, ist eine Ausrottung über Impfungen recht unwahrscheinlich.

Heute gibt es verschiedene Impfstoffplattformen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Diese unterscheiden sich

durch ihren Wirkort und ihre Wirkungsweise. Es gibt 3 verschiedene Impfstoffklassen: „pre-erythrocytic vaccines“, „blood-stage vaccines“ und „transmission blocking vaccines“. Während Pre-Erythrocytic vaccines und Blood-Stage vaccines in erster Linie eine Immunantwort auslösen sollen, sollen Transmission blocking vaccines die Übertragung auf den Menschen und damit die Ausbreitung der Krankheit verhindern [17].

■ **Abb. 3** zeigt eine schematische Darstellung der verschiedenen Impfstoffplattformen gegen Malaria. Die Malariaerreger der Gattung *Plasmodium* werden von Stechmücken der Gattung *Anopheles* übertragen [66, 67]. Die Gattung *Anopheles* umfasst etwa 420 Arten, von denen etwa 40 Arten Malaria übertragen. *Anopheles*-Mücken kommen weltweit in den Tropen und Subtropen vor (mit Ausnahme der meisten Inseln in Ozeanien wie Neuseeland, Fidschi oder Neukaledonien). Darüber hinaus gibt es auch Berichte über *Anopheles* in gemäßigten Regionen. Neuere Aufzeichnungen berichten auch über Arten in kälteren Ländern wie Finnland [18–20, 68]. Aus diesem Grund spielt die Vektorkontrolle eine wichtige Rolle bei der Malariabekämpfung [21, 69]. Transmission blocking vaccines sind Teil dieser Vektorkontrollmaßnahmen. Sie wirken auf die Gametozyten und zielen auf spezifische Proteine ab, die eine wichtige Rolle bei der Gametozytenentwicklung spielen. Eines dieser Proteine ist Pfs48/45, das für die Entwicklung männlicher Mikrogamezozyten wichtig ist [22].

### Serum *Plasmodium falciparum* Version 66

Der erste echte Impfstoff gegen Malaria gehört jedoch zu den Blutstadienimpfstoffen, d. h. zu den Impfstoffen, die sich auf das Blutstadium des *Plasmodium*-Lebenszyklus konzentrieren. Dieser Impfstoff heißt SPf66 (Serum *Plasmodium falciparum* Version 66) und basiert auf chemisch synthetisierten 45-Aminosäure-Peptiden, die aus Fraktionen von 4 verschiedenen Proteinen von *Plasmodium falciparum* stammen [23]. Der Impfstoff wurde in Kolumbien von dem Wissenschaftler Manuel Patarroyo entwickelt, der sein Patent an die Weltgesundheitsorganisation schenkte. Schnell wurde er in Kolumbien

als biomedizinischer Held gefeiert.<sup>6</sup> Pilotversuche in Afrika zeigten jedoch eine eher geringe Wirkung. Die Zahl der Erstinfektionen mit *P. falciparum* wurde um 28 % gesenkt. Bei *P. vivax* zeigte SPf66 jedoch keine Wirkung. Das Gleiche galt für Krankenhauseinweisungen wegen schwerer Malaria [24]. Darüber hinaus zeigten Nachuntersuchungen, dass das Auftreten klinischer Malaria bei Kindern, die SPf66 erhielten, statistisch signifikant höher war. Dieser Effekt hängt auch mit der Dosis zusammen. Am ausgeprägtesten war er bei Kindern, die eine hohe Dosis (1,0 mg) von SPf66 erhielten [25, 70]. Heute spielt SPf66 keine Rolle mehr als potenzieller Impfstoff gegen Malaria. Andere Impfstoffplattformen zeigen wesentlich bessere Wirkungen und Immunreaktionen.

### RTS,S/AS01

Eines der besten Ergebnisse wird derzeit mit dem Impfstoff RTS,S/AS01 erzielt. Der Impfstoff, der unter dem Namen Mosquirix™ vermarktet wird, wird von der britischen Fa. GlaxoSmithKline hergestellt. Dieses Unternehmen hatte so hohe Erwartungen an sein Produkt, dass die für die Produktion erforderliche Infrastruktur aufgebaut und fertiggestellt wurde, bevor die ersten Ergebnisse der Wirksamkeitsstudien vorlagen [26]. In Studien erreichte RTS,S/AS01 eine Wirksamkeit von 30 % gegen unkomplizierte Malaria [27]. Ab April 2019 testet die WHO den Impfstoff in Afrika (Malawi, Kenia und Ghana) [27, 28]. Da RTS,S/AS01 der erste Impfstoff ist, der in einer Phase-4-Studie unter realen epidemiologischen Bedingungen getestet wird, stellt sich die Frage, ob die Entwicklung eines wirksamen Malaria-Impfstoffs nun in die Endphase eingetreten ist [27]. Allerdings gibt es auch kritische Punkte. So ist die Wirksamkeit mit 30 % recht gering [29, 71]. Darüber hinaus ist es möglich, dass RTS,S/AS01 die Sterblichkeit bei jungen Mädchen erhöht. Dies wurde in Studien gezeigt, aber es gibt verschiedene Interpretationen. So könnten die Ergebnisse auch statistisch bedingt sein (z. B. durch

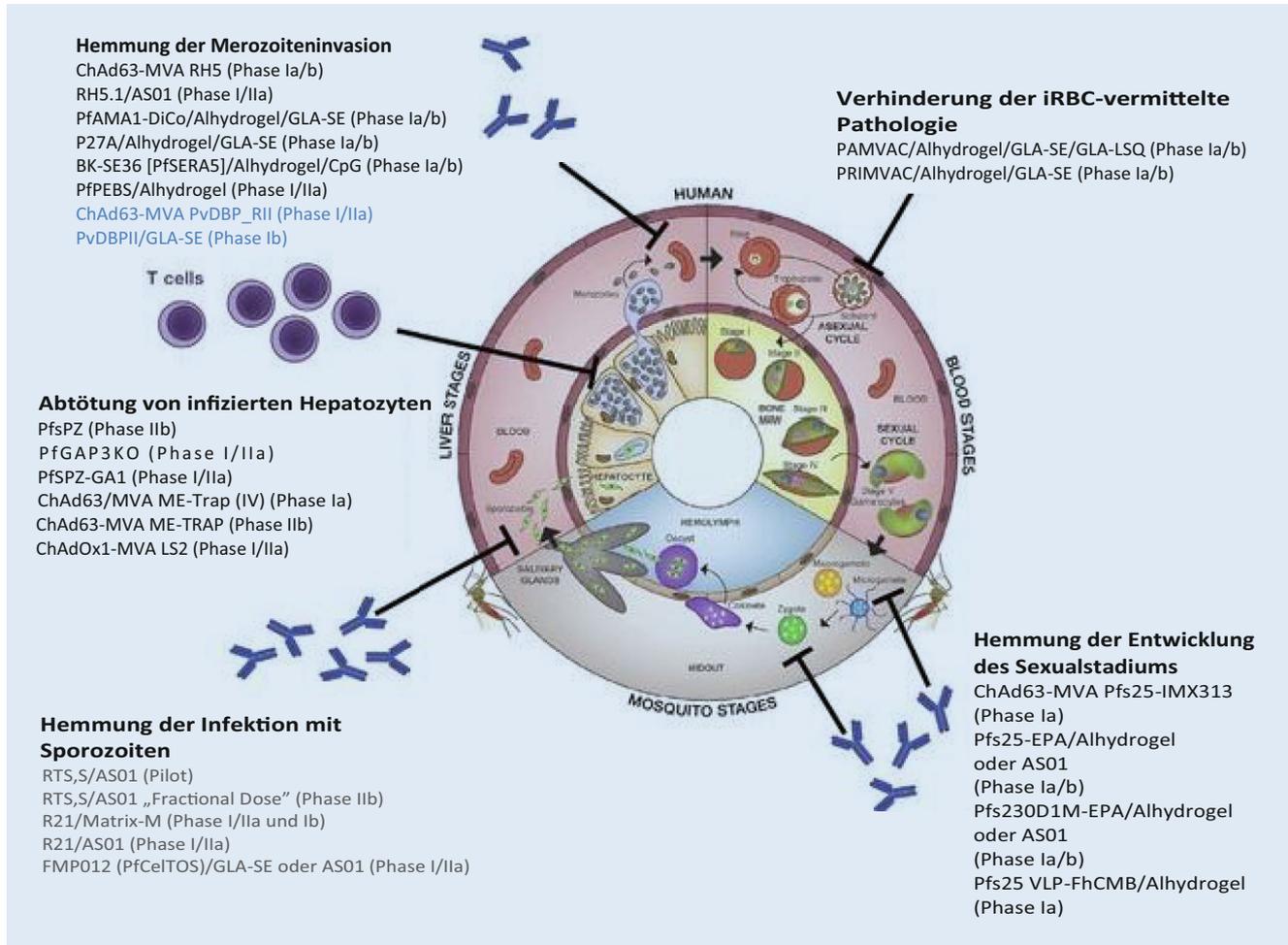
<sup>2</sup> Spectrum News Staff (2021) BioNTech says it will create an mRNA-based vaccine to prevent malaria. Spectrum News 1. <https://spectrumnews1.com/ky/lexington/news/2021/07/26/biontech-malaria-vaccine-mrna-covid>.

<sup>3</sup> CureVac, Schüler T (2018) CureVac entwickelt innovative mRNA-Impfstoffe gegen Influenza und Malaria. CureVac. <https://www.curevac.com/2018/02/18/curevac-entwickelt-innovative-mrna-impfstoffe-gegen-influenza-und-malaria/>.

<sup>4</sup> BMZ (2021) Neue Partnerschaft für Entwicklung, Frieden und Zukunft: Ein Marshallplan mit Afrika. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. <https://www.bmz.de/de/laender/marshallplan-mit-afrika>.

<sup>5</sup> Majambere S (2021) Ending malaria in Africa needs to focus on poverty: quick fixes won't cut it. The Conversation. <https://theconversation.com/ending-malaria-in-africa-needs-to-focus-on-poverty-quick-fixes-wont-cut-it-169205>.

<sup>6</sup> Brown P (1999) Scientist whose dream of beating disease came true. The Guardian. <https://www.theguardian.com/uk/1999/jul/24/paulbrown>.



**Abb. 3** ▲ Schematische Darstellung verschiedener Impfstoffplattformen gegen Malaria. Dargestellt ist nicht nur der Wirkmechanismus, sondern auch der Wirkungsort. (Aus Draper et al. [59], © Draper et al., CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>, alle Rechte vorbehalten. Abdruck mit freundl. Genehmigung)

eine niedrigere Gesamtsterblichkeit in der weiblichen Kontrollgruppe). Weitere Studien und mehr Forschung sind erforderlich, um mehr Informationen zu erhalten [30, 72]. Auch die Dosierung und Auffrischung von RTS,S/AS01 ist derzeit Gegenstand der Forschung. Studien zeigen, dass bei älteren RTS-geimpften Kindern ein signifikanter Anstieg von schwerer Malaria zu verzeichnen ist, wenn sie keine Auffrischung erhalten haben [31, 73]. Die Dosierung ist eine weitere Frage, die durch Forschung geklärt werden muss [32].

**PfSPZ (PfSPZ-CVac)**

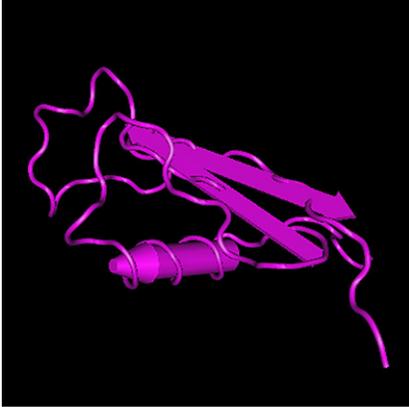
PfSPZ ist ein weiterer Kandidat, der derzeit untersucht wird. Der Impfstoff wird von Sanaria Inc. in Rockville, Maryland, entwickelt. PfSPZ, das unter dem Namen Sanaria® vermarktet wird, verwendet

strahlengeschwächte Sporozoiten, die sich weder teilen noch Krankheiten verursachen können. Diese geschwächten Sporozoiten sollen schützende Immunreaktionen hervorrufen. Der Name PfSPZ leitet sich von Pf für *Plasmodium falciparum* und SPZ für Sporozoiten ab. PfSPZ hat in kleinen Studien bereits gute Ergebnisse gezeigt [33, 34]. Drei Dosen von  $5,12 \cdot 10^4$  PfSPZ verhinderten eine Infektion bei 9 von 9 Freiwilligen. Zehn Wochen nach der letzten Dosis wurden die Probanden kontrolliert mit Malaria infiziert [34]. Wie bei anderen Impfungen und Medikamenten ist der Schutz mit PfSPZ dosisabhängig. Mit einer Dosis von  $5,12 \cdot 10^4$  PfSPZ wurde ein 100%iger Schutz erreicht, mit einer Dosis von  $3,2 \cdot 10^3$  ein 67%iger Schutz und mit einer Dosis von  $1,28 \cdot 10^4$  ein 33%iger Schutz [34]. PfSPZ, auch als PfSPZ-CVac bezeichnet,

ist ein hochwirksamer Impfstoffkandidat. Als Teil von kombinierten Massenmedikamentenverabreichungs- und Massenimpfungsprogrammen könnte er zur Eliminierung von Malaria eingesetzt werden, zumindest in geografisch definierten Gebieten [34].

**Gentechnisch veränderte Plasmodien in der Impfstoffforschung**

Gentechnisch veränderte Plasmodien spielen in der Impfstoffforschung eine wichtige Rolle. Ein Beispiel ist „*upregulated in infective sporozoites gene 3*“ (UIS3). Dieses Gen ist essenziell für die Infektion des frühen Leberstadiums. UIS3-defiziente Sporozoiten infizieren Hepatozyten, sind aber nicht in der Lage, Infektionen im Blutstadium zu verursachen. Daher führen sie nicht zu Krankheiten. Diese defizienten



**Abb. 4** ▲ Molekulare 3D-Struktur des „circumsporozoite protein“ (CSP) von *Plasmodium falciparum*. CSP befindet sich auf der Oberfläche der Sporozoiten von *P. falciparum* und ist wichtig für die Entwicklung des Parasiten, seine Beweglichkeit und die Invasion der Hepatozyten des Wirts. Daher ist es ein wichtiges Ziel für mögliche Impfstoffe. Ein bekanntes Beispiel ist der Impfstoff RTS,S/AS01, eine fortschrittliche „pre-erythrocytic vaccine“, der von GlaxoSmithKline und der PATH Malaria Vaccine Initiative entwickelt wurde. (Aus U.S. National Library of Medicine [87], © U.S. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information, alle Rechte vorbehalten. Abdruck mit freundl. Genehmigung)

Sporozoiten eignen sich für eine mögliche Impfung. Die Immunisierung mit *UIS3*-defizienten Sporozoiten bietet einen vollständigen Schutz gegen infektiöse Sporozoiten in einem Nagetiermodell [35]. Das Leberstadium von *Plasmodium*-Infektionen bleibt eines der besten Ziele für abgeschwächte Lebendimpfstoffe [36, 74].

### Testosteron in der Impfstoffforschung

Testosteron könnte in der Impfstoffforschung eine wichtige Rolle spielen. Studien haben gezeigt, dass das Wirtstestosteron einen Einfluss auf Plasmodien hat. So zeigte eine Studie von 1991, dass Testosteron die Selbstheilung von *Plasmodium chabaudi* verringert. Diese Verringerung hängt von der Dauer der Vorbehandlung des Wirts mit Testosteron ab. Bei einer einwöchigen Vorbehandlung war die Selbstheilung auf etwa 60%, bei 2 Wochen auf 40% und bei 3 Wochen auf 0% reduziert [37, 75]. Dieser Verlust der Selbstheilungskräfte korreliert mit einer zunehmenden Expression von 5 Proteinen in den Milzzel-

len von Mäusen, die 3 Wochen lang mit Testosteron behandelt wurden, und einer gesteigerten Fähigkeit, die durch Concanavalin A ausgelöste proliferative Reaktion von T-Zellen zu stimulieren [37]. Diese Ergebnisse wurden jedoch nur in vivo und nicht in vitro gezeigt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss von Testosteron nicht direkt, sondern indirekt ist, d. h. durch einen Testosteronmetaboliten oder durch testosteroninduzierte Faktoren [37, 38].

### Mögliche Angriffspunkte von mRNA-Impfstoffen gegen Malaria

Zum aktuellen Zeitpunkt kann nicht gesagt werden, wie genau zukünftige mRNA-Impfstoffe gegen Malaria funktionieren werden. Das liegt zum einen daran, dass sich die Impfstoffe noch in der Forschungsphase befinden. Darüber hinaus sind Krankheitserreger wie *Plasmodium* komplexe Einzeller. Die Entwicklung von Medikamenten und Wirkstoffen gegen diese Protisten ist bekanntermaßen schwierig, zeitintensiv und teuer [39, 40]. Auf der anderen Seite hat die mRNA-Impfstofftechnologie mehrere Vorteile. Dazu gehört die hohe Flexibilität, schnell auf z. B. Mutationen zu reagieren [41, 76]. Im Folgenden werden unterschiedliche Angriffspunkte, die für zukünftige Impfstoffe infrage kommen, identifiziert und beschrieben. Da die wissenschaftliche Literatur allerdings aktuell noch spärlich ist, ist dieser Abschnitt des Artikels deutlich spekulativer. Trotzdem ist es nicht unmöglich, mögliche Angriffspunkte zu identifizieren.

Es ist davon auszugehen, dass Oberflächenproteine eine relevante Rolle bei der Entwicklung spielen. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei Pathogen-Wirt-Interaktionen, da sie als exponierte Strukturen als Erste mit dem Wirt in Kontakt kommen und z. B. für das Eindringen in die Zelle wichtig sind. Als potenzielle Antigene sind sie auch wichtig für die Immunantwort des Wirts [42, 77]. Das „Spike“-Protein der mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 ist ein solches Oberflächenprotein. Gleiches gilt für das „circumsporozoite protein“ (CSP) von *Plasmodium*, das von RTS,S/AS01 angegriffen wird. Oberflächenproteine (und Membranen i. Allg.)

spielen auch in der Evolution eine wichtige Rolle [43, 44]. So weisen Plastiden beispielsweise mehrere Membranen auf. Dies kann auf die Endosymbiose während der Evolution zurückgeführt werden. Bemerkenswert ist hier der Apicoplast, ein nichtfotosynthetisches Plastid, das in einigen *Apicomplexa* wie *Plasmodium*-Spezies und *Toxoplasma gondii* vorkommt und wahrscheinlich durch sekundäre Endosymbiose entstanden ist.<sup>7</sup> Der Apicoplast besitzt 4 Membranen [45]. Er ist ein relevantes Ziel für Medikamente und Impfstoffe [78]. Es ist jedoch fraglich, wie realistisch ein mRNA-Impfstoff ist, der auf den Apicoplast abzielt. Oberflächenproteine sind wahrscheinlich das realistischere Ziel. Heute wissen wir, dass 20–30% aller exprimierten Proteine in der Zellmembran untergebracht sind. Beim Menschen trägt etwa ein Viertel der vom Genom kodierten Proteine mindestens einen Abschnitt von Sequenzen, die als Transmembrandomäne vorhergesagt werden. Neben der Infektion spielen Oberflächenproteine wichtige Rollen bei der Kommunikation, der Sensorik und der Energieerhaltung [46]; ein breites Spektrum für potenzielle Ziele von Antikörpern und Impfstoffen.

### Circumsporozoite protein

Doch welche Oberflächenproteine könnten für eine mRNA-basierte Impfung geeignet sein? Am wahrscheinlichsten ist wohl eine Impfung, die auf dem CSP basiert. ■ **Abb. 4** zeigt die 3D-Struktur des CSP. Die Struktur besteht aus 3 Regionen: dem N-Terminus, einer Wiederholungsregion mit 4 Aminosäuren und dem C-Terminus. Der N-Terminus ist in der Lage, Heparinsulfatproteoglykane zu binden. Der C-Terminus besitzt eine thrombospondin-ähnliche „type-1 repeat (TSR) domain“ [47]. CSP spielt eine wichtige Rolle im Lebenszyklus von *Plasmodium*. Es wird während der Bildung von Sporozoiten in der Stechmücke produziert und spielt eine wichtige Rolle bei der Wanderung des Parasiten vom Stechmückenwirt zum Säugetierwirt und der anschließenden Infektion von Leberzellen [79]. CSP (wie auch seine rekombinante Form) erscheint als ein stark ver-

<sup>7</sup> Der Name *Apicomplexa* leitet sich u. a. von diesem Apicoplast ab.

längertes Protein (Rh) 4,2 bzw. 4,58 nm). Hochauflösende Mikroskopie zeigt flexible, stäbchenförmige Strukturen mit einem bandartigen Aussehen [47, 80]. Als potenzielles Impfstoffziel hat CSP mehrere Vorteile. Erstens ist CSP hoch konserviert und kommt in verschiedenen Stämmen von Malariaerregern vor (sowohl beim Menschen als auch bei nichtmenschlichen Primaten). Diese Konservierung deutet darauf hin, dass CSP durch natürliche Selektion erhalten geblieben ist. Mutationen in konservierten Sequenzen sind selten. Zweitens ist CSP das Protein, das im ersten zugelassenen Impfstoff gegen Malaria verwendet wird. RTS,S/AS01 ist der erste Impfstoffkandidat, der eine Phase-4-Studie unter realen epidemiologischen und operativen Bedingungen erreicht hat [27]. Diese Punkte machen CSP zu einem guten Kandidaten für zukünftige mRNA-basierte Impfstoffe. *PubMed* listet bereits erste Studien auf, die eine robuste Immunantwort zeigen. So konnten Forscher in Mäusen nach Injektion von CSP-mRNA eine funktionelle und schützende Immunantwort gegen den Erreger *Plasmodium berghei* nachweisen. Verwendet wurde ein transgener Parasitenstamm von *P. berghei* (PfCSP steht für „*Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein“). Die Ergebnisse machen ihn zu einem überzeugenden Kandidaten für weitere Untersuchungen und deuten darauf hin, dass eine CSP-basierte mRNA-Impfung sehr wahrscheinlich ist [81]. Es ist jedoch fraglich, ob diese Impfung bereits 2022 in die klinische Phase eintreten kann.

### Merozoite surface protein-1

Es gibt weitere Proteine, die für die mRNA-Forschung von Interesse sind. MSP-1 ist eines von ihnen. MSP steht für Merozoitenoberflächenprotein. MSP spielen eine wichtige Rolle bei der Infektion von roten Blutkörperchen. Sie befinden sich auf der Merozoitenoberfläche und sind mit Glycophosphatidylinositol, einem Glykolipid, an der Membran verankert. MSP-1 wird zu Beginn der Schizogenese synthetisiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Invasion der roten Blutkörperchen. Der MSP-1-Komplex bindet an Spectrin, ein Oberflächenprotein der roten Blutkörperchen. Eine ähnliche Rolle spielt auch MSP-2, ob-

wohl seine Funktion noch nicht geklärt ist. Ebenfalls unbekannt sind die Funktionen von MSP-3, MSP-6, MSP-7 und MSP-9 [48]. MSP-1 ist für die Impfstoffforschung von besonderem Interesse. Impfstoffe und andere Medikamente, die auf die Merozoiten in ihrem ungeschlechtlichen erythrozytären Stadium abzielen, zielen normalerweise auf MSP-1 ab. Die komplexe Struktur von MSP stellt jedoch eine Herausforderung für die Entwicklung von Impfstoffen dar. MSP sind nicht so konserviert wie CSP und weisen Sequenzvariationen zwischen verschiedenen Plasmodiumarten auf [49]. Dies stellt eine große Herausforderung für die Entwicklung von Impfstoffen dar und macht die Entwicklung von Impfstoffen zwar nicht unmöglich, wirft aber dennoch die Frage auf, ob Impfstoffe auf der Grundlage anderer Proteine nicht einfacher zu realisieren sind. Die mRNA von MSP-1 ist 5466 Basenpaare lang [50]. Neben MSP-1 ist auch MSP-3 als Impfstoffantigen von Interesse [82].

### *Plasmodium falciparum* reticulocyte-binding homologue 5

Auch Rh5 spielt eine Rolle bei der Invasion von roten Blutkörperchen. Rh5 ist das kleinste Protein der Rh-Familie. Rh steht für Retikulozytenbindungsproteinhomolog. Zu der Familie gehören Rh1, Rh2a, Rh2b, Rh4 und Rh5. Die Besonderheit von Rh5 ist das Fehlen einer Transmembrandomäne. Dies ist einzigartig unter den Rh-Proteinen [51]. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Erythrozyteninvasion, da Rh5 mit dem Erythrozytenrezeptor Basigin (BSG) interagiert [52, 83]. Basigin ist ein Glykoprotein, das u.a. im Kohlenhydratstoffwechsel und bei der Immunsignaltransduktion eine Rolle spielt. Darüber hinaus ist BSG eine Determinante des Ok-Blutgruppensystems [53]. Studien haben bereits gezeigt, dass sowohl monoklonale als auch polyklonale Anti-Rh5-Antikörper in der Lage sind, Rh5-BSG-Interaktionen zu blockieren [51, 84]. Rh5 gilt als potenzieller Kandidat für Impfstoffe im Blutstadium. Das macht Rh5 auch für die mRNA-Forschung interessant, aber es gibt auch Schwierigkeiten. Rh5 funktioniert nicht isoliert, sondern nur als Teil eines Multiproteinkomplexes, der aus dem Rh5-interagierenden Pro-

tein, dem cysteinreichen Proteinantigen und P113 besteht. Dieser Komplex bindet besser an die Erythrozytenoberfläche als Rh5 allein [51, 54]. Dieser Punkt könnte mit fortschreitender Forschung wichtig werden. Darüber hinaus spielen Polymorphismen als Barrieren eine wichtige Rolle bei der Impfstoffentwicklung, zumindest für Impfstoffe im Blutstadium. Proteine, die während der Invasion dem Immunsystem ausgesetzt sind, weisen oft eine gewisse Diversität auf, die vermutlich auf den Druck des Immunsystems zurückzuführen ist [55]. Ein gutes Beispiel dafür ist AMA1, das bereits als Antigenkandidat für Impfstoffe im Blutstadium getestet wurde. Rh5 scheint konservierter zu sein, was die Entwicklung von Impfstoffen begünstigt [51].

### Pfs25

Pfs25 wird auf der Oberfläche der Zygote und der Ookinetenform von *Plasmodium* exprimiert und ist somit ein Antigen des Sexualstadiums. Antikörper, die gegen Pfs25 wirken, sind in der Lage, die Entwicklung von *P. falciparum*-Oozysten vollständig zu blockieren. Aus diesem Grund ist Pfs25 ein interessanter Kandidat für Impfstoffe, die die Übertragung blockieren [56]. Im Laufe der Jahre sind mehrere Kandidaten und Studien erschienen, die Pfs25 als hochwirksames Antigen beschreiben. Monoklonale Antikörper, die auf Pfs25 abzielen, verhindern nachweislich die Übertragung vom Menschen auf die Stechmücke, indem sie den Übergang vom Ookineten zur Oozyste blockieren [57]. Anders als bei Mäusen konnte die Impfung beim Menschen jedoch keine robusten Antikörpertiter aufbauen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass menschliche CD4<sup>+</sup>-T-Zellen Pfs25 (Pfs25-IMX313) schlecht erkennen [58]. Dies ist wichtig für die Entwicklung eines wirksamen mRNA-Impfstoffs gegen Malaria. Wenn man davon ausgeht, dass eine mRNA-Impfung in erster Linie dazu dient, das Individuum zu schützen und nicht die Übertragung zu verhindern, ist diese fehlende Erkennung ein großer Nachteil. Dank der laufenden Forschung sind Impfstoffe auf Pfs25-Basis, die eine robuste Immunreaktion hervorrufen, wahrscheinlich. Um jedoch schnelle und wirksame mRNA-Impfstoffe bereitzu-

stellen, eignen sich andere Proteine wahrscheinlich besser.

### Fazit für die Praxis

mRNA-Impfstoffe befinden sich seit mehreren Jahren in der Entwicklung. Doch erst die aktuelle COVID-19-Pandemie hat praktisch eine medizinische Revolution ausgelöst. In Rekordzeit wurden funktionierende und hochwirksame Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 entwickelt. Es ist daher nicht überraschend, dass die zuständigen Firmen ihren Fokus auf weitere Pathogene ausweiten. In der Zukunft werden wir verschiedene mRNA-Impfstoffe gegen verschiedene Krankheiten haben. Da Malaria eine der gefährlichsten Krankheiten der Welt ist, steht eine mögliche mRNA-Impfung recht weit oben auf den verschiedenen Interessenlisten. Für diese Impfung kommen verschiedene Proteine als Zielantigene infrage. Das Circumsporozoite protein ist wahrscheinlich der beste Kandidat. Aber auch andere Antigene haben das Potenzial, die Grundlage für eine wirksame mRNA-Impfung zu bilden. Diese Überlegungen sind im Moment jedoch noch sehr spekulativ. Die Vergangenheit zeigte, dass die Entwicklung von Malariaimpfstoffen mit einigen Herausforderungen verbunden ist. Mit RTS,S/AS01 befindet sich aktuell lediglich ein Kandidat in weiteren „field trials“. Somit ist es sehr schwer abzuschätzen, wann ein mRNA-Impfstoff gegen Malaria für Studien zur Verfügung stehen wird. Was jedoch mit Sicherheit gesagt werden kann, ist, dass wir einem funktionsfähigen und wirksamen Malaria-Impfstoff immer näherkommen. Die in diesem Text beschriebenen Antigene besitzen ein gutes Potenzial, um in zukünftigen Impfstoffplattformen zum Einsatz zu kommen. Teilweise finden sie jetzt schon Verwendung.

### Korrespondenzadresse

#### Yannick Borkens, MPHTM

College of Public Health, Medical and Veterinary Science, James Cook University  
1 James Cook Drive, 4811 Townsville,  
Queensland, Australien  
yannick.borkens@my.jcu.edu.au

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by CAUL and its Member Institutions

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Y. Borkens gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufge-

führten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

1. Brenner S, Jacob F, Meselson M (1961) An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190(4776):576–581
2. Adams D, Gonzales-Duarte A, O’Riordan W et al (2018) Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379(1):11–21
3. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H (2019) Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 28:100766
4. Conry RM, LoBuglio AF, Wright M et al (1995) Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res* 55(7):1397–1400
5. Haq EU, Yu J, Guo J (2020) Frontiers in the COVID-19 vaccines development. *Exp Hematol Oncol* 9:24
6. Dolgin E (2021) How COVID unlocked the power of RNA vaccines. *Nature* 589(7841):189–191
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, C4591001 Clinical Trial Group et al (2020) Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603–2615
8. Baden LR, El Sahly EL, Essink B, COVE Study Group et al (2021) Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 384(5):403–416
9. Holzgreve H (2021) COVID-19: Nobelpreiswürdiger Erfolg in der Impfstoff-Forschung. *MMW Fortschr Med* 163(2):24–25
10. Banks J (2016) Target malaria has a killer in its sights: eliminating the world’s deadliest disease has been a priority for decades, and, thanks to innovative gene-drive technology, target malaria is getting closer to achieving that goal. *IEEE Pulse* 7(6):30–33
11. Korte R, Rehle T, Merkle A (1991) Strategies to maintain health in the third world. *Trop Med Parasitol* 42(4):428–432
12. Tosam MJ, Chi PC, Munung NS, Oukem-Boyer OOM, Tangwa GB (2018) Global health inequalities and the need for solidarity: a view from the global south. *Dev World Bioeth* 18(3):241–249
13. Hay S, Snow PW (2006) The malaria atlas project: developing global maps of malaria risk. *PLoS Med* 3(12):e473
14. Patil AP, Gething PW, Piel FB, Hay SI (2011) Bayesian geostatistics in health cartography: the perspective of malaria. *Trends Parasitol* 27(6):246–253
15. Wunderlich F, Schmitt-Wrede HP (1988) Malaria-Vakzine: Erste Versuche am Menschen. *Biol Unserer Zeit* 18(6):189–195
16. Baxby D (1999) The end of smallpox. *Hist Today* 49(3):14–16
17. Borkens Y (2020) Ist eine Malaria-Impfung möglich? – Verschiedene Impfkandidaten und ihr Potenzial gegen Plasmodium-Parasiten. *Med Monatsschr Pharm* 43(8):317–321
18. Minář J (1974) Results of the Czechoslovak-Iranian entomological expedition to Iran 1970. No 6: diptera: culicidae. *Acta Ent Musei Nat Pragae* 6:87–89
19. Barik TK, Sahu B, Swain V (2009) A review on Anopheles culicifacies: from bionomics to control with special reference to Indian subcontinent. *Acta Trop* 109(2):87–97
20. Culverwell CL, Vapalahti OP, Harbach RE (2020) Anopheles daciae, a new country record for Finland. *Med Vet Entomol* 34(2):145–150
21. Li JL, Zhou HY, Tang JX, Zhu GD, Cao J (2020) Strategies and studies in malaria vector control in Jiangsu Province. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi* 32(5):459–463
22. Theisen M, Jore MM, Sauerwein R (2017) Towards clinical development of a Pfs48/45-based transmission blocking malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines* 16(4):329–336
23. López MC, Silva Y, Thomas MC, Garcia A, Faus MJ, Alonso P, Martinez F, Del Real G, Alonso C (1994) Characterization of SPf(66)n: a chimeric molecule used as a malaria vaccine. *Vaccine* 12(7):585–591
24. Graves PM, Gelband H (2006) Vaccines for preventing malaria (SPf66). *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD5966
25. Riley E (1995) Malaria vaccine trials: SPf66 and all that. *Curr Opin Immunol* 7(5):612–616
26. Maher B (2008) Malaria: the end of the beginning. *Nature* 451(7182):1042–1046
27. Metzger WG, Sulyok Z, Theurer A, Köhler C (2019) Entwicklung von Impfstoffen gegen Malaria – aktueller Stand. *Bundesgesundheitsbl* 63(1):45–55
28. Adepoju P (2019) RTS,S malaria vaccine pilots in three African countries. *Lancet* 393(10182):1685
29. Maxmen A (2019) First proven malaria vaccine rolled out in Africa—but doubts linger. *Nature* 569(7754):14–15
30. Müller O, Tozan Y, Becher H (2015) RTS,S/AS01 malaria vaccine and child mortality. *Lancet* 386(10005):1736
31. RTS,S Clinical Trials Partnership (2015) Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 386(9988):31–45
32. Becker C (2015) Wirksamkeit und Sicherheit des RTS,S/AS01-Malaria-Impfstoffs mit oder ohne Auffrischungs-Impfung bei Säuglingen und Kleinkindern. *Krankenhauspharmazie* 36(8):429–430
33. Epstein JE, Paolino KM, Richie TL et al (2017) Protection against Plasmodium falciparum malaria by PfSPZ Vaccine. *JCI Insight* 2(1):e89154
34. Mordmüller B, Surat G, Lagler H et al (2017) Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine. *Nature* 542(7642):445–449

35. Mueller AK, Labaied M, Kappe SHI, Matuschewski K (2005) Genetically modified *Plasmodium* parasites as a protective experimental malaria vaccine. *Nature* 433(7022):164–167
36. Tarun AS, Dumpit RF, Camargo N, Labaied M, Liu P, Takagi A, Wang R, Kappe SHI (2007) Protracted sterile protection with *Plasmodium yoelii* pre-erythrocytic genetically attenuated parasite malaria vaccines is independent of significant liver-stage persistence and is mediated by CD8+ T cells. *J Infect Dis* 196(4):608–616
37. Schmitt-Wrede HP, Fiebig S, Wunderlich F, Benten WPM, Bettenhäuser U, Boden K, Mossmann H (1991) Testosterone-induced susceptibility to *Plasmodium chabaudi* malaria: variant protein expression in functionally changed splenic non-T cells. *Mol Cell Endocrinol* 76(1):207–214
38. Wunderlich F, Maurin W, Benten WPM, Schmitt-Wrede HP (1993) Testosterone impairs efficacy of protective vaccination against *P. chabaudi* malaria. *Vaccine* 11(11):1097–1099
39. Buckner FS, Waters NC, Avery VM (2012) Recent highlights in anti-protozoan drug development and resistance research. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2:230–235
40. Andrews KT, Fisher G, Skinner-Adams TS (2014) Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 4(2):95–111
41. Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen KJ (2012) Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biol* 9(11):1319–1330
42. Hammerschmidt S (2006) Adherence molecules of pathogenic pneumococci. *Curr Opin Microbiol* 9(1):12–20
43. Gould SB (2012) Evolutionary genomics: algae complex origins. *Nature* 492(7427):46–48
44. Gould SB, Maier UG, Martin WF (2015) Protein import and the origin of red complex plastids. *Curr Biol* 25(12):R515–R521
45. McFadden GI (2011) The apicoplast. *Protoplasma* 248(4):641–650
46. Gould SB (2018) Membranes and evolution. *Curr Biol* 28(8):R381–R385
47. Plassmeyer ML, Reiter K, Shimp RL Jr et al (2009) Structure of the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein, a leading malaria vaccine candidate. *J Biol Chem* 284(39):26951–26963
48. Beeson JG, Drew DR, Boyle MJ et al (2016) Merozoite surface proteins in red blood cell invasion, immunity and vaccines against malaria. *FEMS Microbiol Rev* 40(3):343–372
49. Miller JH, Roberts T, Shahabuddin M, McCutchan TF (1993) Analysis of sequence diversity in the *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-1 (MSP-1). *Mol Biochem Parasitol* 59(1):1–14
50. Pain A, Böhme U, Berry AE et al (2008) The genome of the simian and human malaria parasite *Plasmodium knowlesi*. *Nature* 455(7214):799–803
51. Ndwiaga L, Osoti V, Ochwedo KO et al (2021) The *Plasmodium falciparum* Rh5 invasion protein complex reveals an excess of rare variant mutations. *Malar J* 20(1):278
52. Crosnier C, Bustamante LY, Bartholdson SJ et al (2011) Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature* 480(7378):534–537
53. Muramatsu T (2012) Basigin: a multifunctional membrane protein with an emerging role in infections by malaria parasites. *Expert Opin Ther Targets* 16(10):999–1011
54. Volz JC, Yap A, Sisquella X et al (2016) Essential role of the PFRh5/PFRipr/CyRPA complex during

## Malarial antigens in the era of mRNA vaccines. Possible salvations from one of the most relevant and dangerous childhood diseases in the global south

Even in the early 1990s, an immune response triggered by an mRNA vaccine was described for the first time. Since then, mRNA vaccines have been researched and discussed for possible prophylaxis; however, it was not until the COVID-19 pandemic that these vaccines experienced a real boom. The first mRNA vaccines were licensed against SARS-CoV-2 and showed great success. It is therefore not surprising that manufacturers are also focusing on other diseases and pathogens. Besides viral diseases, such as influenza and AIDS, malaria is high on this list. Many pharmaceutical companies (including the German companies BioNTech and CureVac) have already confirmed that they are researching mRNA vaccines against malaria. Yet developing a working vaccine against malaria is no easy feat. Research on possible vaccines has been going on since the 1960s. The results have been rather sobering. It was not until 2015 that the vaccine RTS,S/AS01 received a positive evaluation from the European Medicines Agency. Since then, the vaccine has been tested in Africa.

### Keywords

Malaria · mRNA vaccines · Parasitic infectious diseases · Plasmodium · Tropical medicine

- Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. *Cell Host Microbe* 20(1):60–71
55. Genton B, Betuela I, Felger I et al (2002) A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces *Plasmodium falciparum* density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1–2b trial in Papua New Guinea. *J Infect Dis* 185(6):820–827
  56. Barr PJ, Green KM, Gibson HL, Bathurst IC, Quakyi IA, Kaslow DC (1991) Recombinant Pfs25 protein of *Plasmodium falciparum* elicits malaria transmission-blocking immunity in experimental animals. *J Exp Med* 174(5):1203–1208
  57. de Graaf H, Payne RO, Taylor I et al (2021) Safety and immunogenicity of ChAd63/MVA Pfs25-IMX313 in a phase I first-in-human trial. *Front Immunol* 12:694759
  58. Zaric M, Marini A, Nielsen CM et al (2021) Poor CD4<sup>+</sup> T Cell immunogenicity limits humoral immunity to *P. falciparum* transmission-blocking candidate Pfs25 in humans. *Front Immunol* 12:732667
  59. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, Long CA, Seder RA (2018) Malaria vaccines: recent advances and new horizons. *Cell Host Microbe* 24(1):43–56
  60. Garber K (2018) Alnylam launches era of RNAi drugs. *Nat Biotechnol* 36(9):777–778
  61. Zhou X, Berglund P, Rhodes G, Parker SE, Jondal M, Liljestrom P (1994) Self-replicating Semliki forest virus RNA as recombinant vaccine. *Vaccine* 12(16):1510–1514
  62. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D (2005) Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23(2):165–175
  63. Hussein K, Brix A, Matin E, Jonigk D (2015) Tutanchemun: Evidenzbasierte Paleopathologie vs. „Fluch des Pharao“. *Pathologie* 36(2):186–192
  64. Beavogui AH, Cherif MS, Camara BS et al (2021) Prevalence of parasitic infections in children of Boke, Guinea. *J Parasitol* 107(5):783–789
  65. Weiss DJ, Mappin B, Dalrymple U et al (2015) Re-examining environmental correlates of *Plasmodium falciparum* malaria endemicity: a data-intensive variable selection approach. *Malar J* 14:68
  66. Bray RS, Garnham PC (1982) The life-cycle of primate malaria parasites. *Br Med Bull* 38(2):117–122
  67. Beavogui AH, Diawara EY, Cherif MS et al (2021) Selection of PFCRT 76T and PFMDR1 86Y mutant *Plasmodium falciparum* after treatment of uncomplicated malaria with artesunate-amodiaquine in Republic of Guinea. *J Parasitol* 107(5):778–782
  68. Becker N, Pfitzner WP, Czajka C, Kaiser A, Weitzel T (2016) *Anopheles (Anopheles) petragrani* Del Vecchio 1939—a new mosquito species for Germany. *Parasitol Res* 115(7):2671–2677
  69. Raghavendra K, Barik TK, Reddy BPN, Sharma P, Dash AP (2011) Malaria vector control: from past to future. *Parasitol Res* 108(4):757–779
  70. Bojang KA, Obaro SK, Leach A et al (1997) Follow-up of Gambian children recruited to a pilot safety and immunogenicity study of the malaria vaccine SPf66. *Parasite Immunol* 19(12):579–581
  71. Mahmoudi S, Keshavarz H (2017) Efficacy of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine: the need for an alternative development plan. *Hum Vaccin Immunother* 13(9):2098–2101
  72. Klein SL, Shann F, Moss WJ, Benn CS, Aaby P (2016) RTS,S malaria vaccine and increased mortality in girls. *mBio* 7(2):e514–16
  73. Aaby P, Rodriguez A, Kofoed PE, Benn CS (2015) RTS,S/AS01 malaria vaccine and child mortality. *Lancet* 386(10005):1735–1736
  74. Mueller AK, Deckert M, Heiss K et al (2007) Genetically attenuated *Plasmodium berghei* liver stages persist and elicit sterile protection primarily via CD8 T cells. *Am J Pathol* 171(1):107–115
  75. Krücken J, Dkhil MA, Braun JV et al (2005) Testosterone suppresses protective responses of the liver to blood-stage malaria. *Infect Immun* 73(1):436–443
  76. Kramps T, Elbers K (2017) Introduction to RNA vaccines. *Methods Mol Biol* 1499:1–11
  77. Liu RD, Cui J, Wang L et al (2014) Identification of surface proteins of *Trichinella spiralis* muscle larvae using immunoproteomics. *Trop Biomed* 31(4):579–591

78. Low LM, Stanicic DJ, Good MF (2018) Exploiting the apicoplast: apicoplast-targeting drugs and malaria vaccine development. *Microbes Infect* 20(9):477–483
79. Rathore D, Sacci JB, de la Vega P, McCutchan TF (2002) Binding and invasion of liver cells by *Plasmodium falciparum* sporozoites. Essential involvement of the amino terminus of circumsporozoite protein. *J Biol Chem* 277(9):7092–7098
80. Oyen D, Torres JL, Cottrell CA, Richter KC, Wilson IA, Ward AB (2018) Cryo-EM structure of *P. falciparum* circumsporozoite protein with a vaccine-elicited antibody is stabilized by somatically mutated inter-Fab contacts. *Sci Adv* 4(10):eaau8529
81. Mallory KL, Taylor JA, Zou X et al (2021) Messenger RNA expressing PfCSP induces functional, protective immune response against malaria in mice. *NPJ Vaccines* 6(1):84
82. Baumann A, Magris MM, Urbaz ML et al (2012) Naturally acquired immune response to malaria vaccine candidate antigens MSP3 and GLURP in Guahibo and Piaroa indigenous communities of the Venezuelan Amazon. *Malar J* 11:46
83. Hayton K, Gaur D, Liu A et al (2008) Erythrocyte binding protein PfrH5 polymorphisms determine species-specific pathways of *Plasmodium falciparum* invasion. *Cell Host Microbe* 4(1):40–51
84. Alanine DGW, Quinkert D, Kumarasingha R et al (2019) Human antibodies that slow erythrocyte invasion potentiate malaria-neutralizing antibodies. *Cell* 178(1):216–228.e21
85. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö (2014) mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 13:759–780
86. The Malaria Atlas Project <https://malariaatlas.org/trends/region/MAP/GLOBAL>. Zugegriffen: 10.12.2021
87. U.S. National Library of Medicine National center for biotechnology information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/3VDL>. Zugegriffen: 10.12.2021

## Deutscher Psoriasis-Tag 2022

Leipzig, 29.10.2022,  
Präsenzveranstaltung mit Live-stream

Anlässlich des Welt-Psoriasis-Tages 2022 laden der Deutsche Psoriasis Bund und das Hautnetz Leipzig/Westsachsen Ende Oktober herzlich zu einer Präsenzveranstaltung mit Livestream ein. Die wissenschaftliche Informationsveranstaltung für Patient:innen und Ärzt:innen mit dem Thema „Aktuelles zur Psoriasis-Krankheit“ findet unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Joachim Barth und Univ. Prof. Jan-Christoph Simon, Leipzig, statt.

Freuen Sie sich auf interessante Fachvorträge von hochkarätigen Rednern:

- Psoriasis und Neurodermitis - zwei unterschiedliche Entzündungsmodelle (Prof. Dr. U. Mrowietz, Kiel)
- Gelenkbeteiligung bei Psoriasis (Prof. Dr. U. Wollina, Dresden)
- Weitere Begleiterkrankungen der Psoriasis (Prof. Dr. M. Sticherling, Erlangen)
- Therapie der Psoriasis (Dr. R. von Kiedrowski, Selters)
- Psoriasis und Ernährung (Prof. Dr. J.-C. Simon, Leipzig)
- Psoriasis im Kindesalter (Dr. D. Barth, Leipzig)

Anschließend werden die Projekte der DPB-Forschungsförderung durch Dr. Rachel Sommer (Hamburg), Dr. Melike Süm-bül (Kiel) und PD Dr. Dr. Alexander Zink (München) vorgestellt.

Für die Veranstaltung werden Fortbildungspunkte der Sächsischen Landesärztekammer beantragt.

Auskunft :  
Geschäftsstelle  
Deutscher Psoriasis Bund e.V.,  
Seewartenstraße 10,  
20459 Hamburg,  
Fon +49(0)402233990,  
info@psoriasis-bund.de

Quelle: DPB



CITYCUBE BERLIN  
13.-16. NOVEMBER 2022  
[www.dkk2022.de](http://www.dkk2022.de)  
#dkk2022

## Deutscher Krebskongress 2022

*Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung*

**Vom 13. bis 16. November 2022 tauschen sich Vertreter\*innen aus Wissenschaft, Medizin, Gesundheitswesen, Politik, Pflege sowie Studierende auf dem Deutschen Krebskongress (DKK) aus. Der größte und wichtigste onkologische Fachkongress im deutschsprachigen Raum bietet in über 300 Sitzungen im City Cube Berlin Neues aus der Krebsmedizin unter dem Motto „Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung“.**

### Kongressschwerpunkt: Schnittstellen



Ein kritischer Schritt ist der Übergang von onkologischen Innovationen in die Versorgung. Am Krankenbett kommen verbesserte Therapiemöglichkeiten tatsächlich nur an, wenn dieser Schritt gelingt. „Auf dem DKK 2022 wollen wir unter anderem über den adäquaten Umgang mit Schnittstellen diskutieren und bisher

ungenutzte Potenziale identifizieren“, sagt Kongresspräsident Prof. Dr. Michael Ghadimi von der Universitätsmedizin Göttingen. Dabei geht es nicht nur um die Schnittstelle zwischen Innovation und Versorgung. Im Fokus stehen unter anderem auch die Schnittstellen zwischen operativen Verfahren zur Radioonkologie und systemischer Krebstherapie, zwischen ökonomischem Denken und sozialer Verantwortung sowie zwischen stationärer und ambulanter Versorgung.

### Interdisziplinärer Austausch im Fokus

Was sind die Neuigkeiten in der Onkologie? Welche diagnostischen und therapeutischen Verfahren sind vielversprechend? Und wohin geht die Präventionsforschung? Über diese Themen können sich Teilnehmer\*innen zu vielen Krebsentitäten auf dem DKK austauschen und informieren. Für einen interdisziplinären Diskurs sind in den einzelnen Sitzungen stets Expert\*innen verschiedener an der Onkologie beteiligter Fachrichtungen vertreten.

### Vielfältige Sitzungsformate

Die Teilnehmer\*innen können sich bei Plenar-, Highlight- und Schnittstellensitzungen zu medizinischen und versorgungsrelevanten Inhalten sowie in interaktiven Tumorkonferenzen und Fortbildungsveranstaltungen informieren. Gesundheitspolitische Foren bieten die Möglichkeit, aktuelle Problemstellungen – etwa zur Finanzierung im Gesundheitswesen – zu verfolgen.

### Programm für junge Onkolog\*innen

Die Teilnahme am DKK lohnt sich auch für Young Professionals: In den meisten Sitzungen übernehmen junge Expert\*innen im Tandem mit erfahrenen Kolleg\*innen den Vorsitz und sind so gezielt in den fachlichen Austausch eingebunden. Ein Studierendentag bietet zudem Orientierung für den künftigen Berufsweg. Der Tag der jungen Onkologen ermöglicht einen Blick über den Tellerrand. Die Teilnehmenden können sich zu Fördermöglichkeiten schlau machen, die für sie relevanten Arbeitsgemeinschaften kennenlernen. Weitere Themen sind die Grundlagenforschung und die Kommunikation mit Krebsbetroffenen.

### Nicht verpassen: Termine rund um den DKK

Frühbucherpreise bis zum 21.09.2022

Spätbucherpreise ab dem 22.09.2022

Alle Informationen zum DKK 2022 sind hier zu finden: [www.dkk2022.de](http://www.dkk2022.de)



### Die DKK-App



Die interaktive Kongress-App kann ab Oktober 2022 kostenfrei in App-Stores heruntergeladen werden. Neben dem Programm und vielen weiteren Infos rund um den Kongress können App-Nutzer\*innen auch interaktive Funktionen nutzen, wie etwa die TED-Abstimmung in den Tumorkonferenzen.