

Primitive Zelle mit Potenzial

Der Parasit Giardia ist ein urtümlicher Einzeller. Dem forschenden Blick eröffnet das lebende Fossil ganz neue Perspektiven für die Zukunft: Die Entwicklung von Impfstoffen in der Parasitologie.

VON ANTOINETTE SCHWAB

Giardia ist ein parasitisch lebender, urtümlicher Einzeller. Das Studium dieses lebenden Fossils erlaubt einen Blick in die frühe Entwicklungsgeschichte einzelliger Lebewesen. Bisher war der am besten untersuchte einzellige Organismus die Hefe. Giardia ist von der Hefe entwicklungsgeschichtlich etwa noch einmal gleich weit entfernt wie diese von hoch entwickelten menschlichen Zellen – der Zeitraum hat sich somit verdoppelt.

Giardia ist für die Forscher am Institut für Parasitologie der Universität Zürich nicht nur deshalb interessant, weil sie Aufschluss geben könnte über die Evolution von Zellen und damit über grundlegende Fragen zur Entwicklung des Lebens. Sie hat auch andere Eigenschaften, die sich von ganz praktischem Nutzen erweisen könnten im Kampf gegen Infektionen mit Parasiten.

Entdeckt wurde Giardia bereits im 17. Jahrhundert. Der Parasit lebt im Dünndarm seiner Wirte – das können Tiere, aber auch Menschen sein. Besonders bei Kindern und jungen Tieren verursacht Giardia Durchfall, der aber in den meisten Fällen von ganz alleine wieder aufhört. Erwachsene können infiziert sein, ohne wesentlich zu erkranken. Für geschwächte Personen und solche mit einem eingeschränkten Immunsystem kann der Erreger aber durchaus ernsthafte Probleme verursachen. Problematisch ist der Parasit auch für Kinder in der Dritten Welt. Für sie ist Giardia meist einer von

mehreren Parasiten, mit denen sie zu kämpfen haben.

Verbreitet wird Giardia mit dem Kot, der von einem Wirt ausgeschieden wird. Die Einzeller würden in der Aussenwelt aber nicht überleben, sondern austrocknen oder im Wasser zerplatzen. Deshalb bilden sie Zysten und überleben so eingepackt wochenlang, bis zum Beispiel ein Mensch oder ein Tier Wasser trinkt, das mit dem Parasiten verunreinigt ist. Giardia kommt auch in Gewässern vor, die gemeinhin als unbedenklich gelten – in klaren, schnell fließenden Bächen und Flüssen. Der Parasit ist vor allem in Gegenden sehr häufig, in denen grosse Wildtierbestände leben. In Nordamerika galt der Biber lange als Quelle des Übels, deshalb bekam die Erkrankung dort den Übernamen «Beaver-Fever», Biber-Fieber. Heute kommt Giardia aber so gut wie überall vor.

Im Dünndarm ihres Wirtes bewegt sich Giardia mit Hilfe mehrerer Geisseln vorwärts. Der Einzeller hat eine tropfenförmige Gestalt und zwei Zellkerne, so dass er, unter dem Mikroskop betrachtet, ein wenig an ein Gesicht erinnert. In Zürich wird Giardia schon lange in Kultur gehalten und studiert. Peter Köhler vom Institut für Parasitologie untersucht den primitiven Einzeller seit über 15 Jahren, wobei er in erster Linie an biochemischen Fragen interessiert ist. Damit gehört er zu den wenigen Forschern weltweit, die sich mit diesem Organismus beschäftigen.

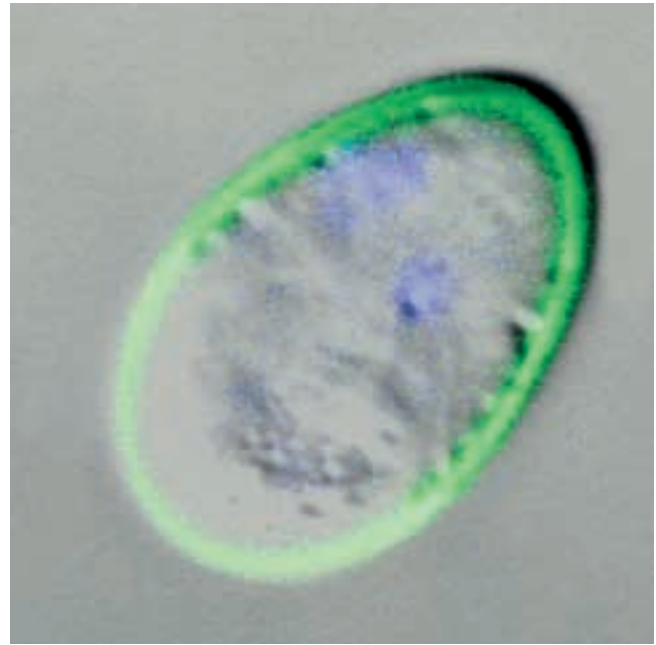
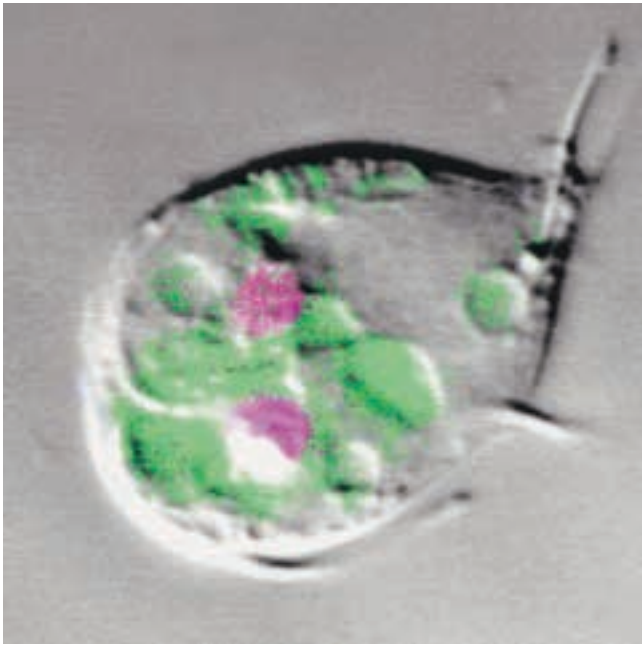
Dank der langjährigen Forschung von Köhler fand der Molekular- und Zellbiologe Adrian Hehl nach seinem Postdoktorat an der Stanford University ideale Bedingungen vor, um Giardia nun mit molekularbiologischen Methoden zu untersuchen. Für ihn steht nicht die Bekämpfung des Parasiten im Vordergrund,

Institut für Parasitologie

Das Institut für Parasitologie der Universität Zürich (IPZ, Leitung Prof. Peter Deplazes) wurde 1968 als Doppelinstitut der Veterinärmedizinischen und der Medizinischen Fakultät gegründet und vertritt das Fach Parasitologie in beiden Fakultäten in Forschung, Lehre und Dienstleistung. Im Mittelpunkt der Forschung stehen Erkrankungen, die zwischen Mensch und Wirbeltier zirkulieren (Zoonosen). Hierzu zählen die Echinococcose (Fuchsbandwurm-Erkrankung), die Cryptosporidiose (eine Durchfallerkrankung) und verschiedene

Parasiten-Erkrankungen, die bei immundefizienten Menschen vorkommen. Veterinärmedizinisch orientierte Projekte beschäftigen sich mit der Bekämpfung des Wurmbefalles von Wiederkäuern und mit der Schafräude. In der grundlagenorientierten Forschung steht die Zellbiologie von Giardia zurzeit im Vordergrund (siehe Haupttext).

Internet: www.unizh.ch/paras/
E-Mail: parasito@vetparas.unizh.ch



sein Interesse gilt vielmehr den Mechanismen des Proteintransports in diesem urtümlichen Einzeller.

Eine wichtige Entdeckung hat der junge Forscher bereits gemacht: Giardia sortiert ihre Proteine nicht in einem Golgiapparat, einem intrazellulären Sortier- und Transportsystem. Dieser besteht aus einer ganzen Serie von Zisternen. Damit werden die Proteine, die die Zelle produziert, in ihre reife Form gebracht und nach ihrer Bestimmung sortiert. Benannt ist das Organell nach dem italienischen Forscher Camillo Golgi, dem es vor rund hundert Jahren gelang, mit Färbungen verborgene Strukturen sichtbar zu machen. Eigentlich hätte man erwarten müssen, dass auch Giardia so ein System besitzt. Doch Adrian Hehl hat beim Einzeller keinen solchen Golgiapparat gefunden – die Sortiermaschine fehlt.

Gefunden hat er aber etwas anderes. Mit Markern konnte Hehl zeigen, dass Giardia trotzdem ein Sortier- und Transportsystem besitzt. Die Proteine werden jedoch bereits im endoplasmatischen Retikulum, wo sie synthetisiert werden, in so genannte Vesikel verpackt und zu ihrem Bestimmungsort befördert, zum Beispiel an die Zellmembran. Ein Überbleibsel aus der Urzeit? Für Adrian Hehl jedenfalls ein bedeutsamer Hinweis darauf, dass er damit einem ursprünglichen Mechanismus der Proteinsortierung auf der Spur sein könnte. Obwohl Giardia zwar nicht dem eigentlichen Ureukaryonten, der Urzelle, entspricht, könnte das Studium dieses bisher urtümlichsten Einzellers eine bessere Vorstellung davon liefern, wie ein

solcher Organismus organisiert gewesen sein könnte.

Doch ist Giardia tatsächlich so alt, wie sie scheint? Ist sie wirklich ein so urtümlicher Organismus? Das ist nicht unbestritten. Eine andere Theorie besagt nämlich, dass Giardia deshalb so primitiv erscheint, weil sie für ihren parasitischen Lebensstil auf unnötige Ausstattungen verzichten kann und sich komplexe Strukturen deshalb im Lauf der Zeit zurückgebildet haben. Denn die Vorfahren von Giardia haben nicht immer als Parasiten gelebt. In der Urzeit, vor zwei Milliarden Jahren, gab es vermutlich nur frei lebende Einzeller und weit und breit keinen Organismus, in dem sich hätte parasitieren lassen.

Es gibt noch andere Hinweise darauf, dass es sich bei Giardia tatsächlich um ein lebendes Fossil handelt. Ein Vergleich des Genoms mit anderen zeigt nämlich, dass gerade die Elemente, die für die Strukturierung der Zelle verantwortlich sind, nur eingeschränkt vorhanden sind. Die Resultate weisen also alle in Richtung Urzeit. Doch ob Giardia nun ein Überbleibsel aus der Urzeit ist oder ob sich der Einzeller zuerst wie andere Zellen weiterentwickelt und sich erst später, mit der parasitischen Lebensweise, zur primitiven Zelle mit simpler Ausstattung zurückentwickelt hat, ändert nichts daran, dass die Zelle eben sehr einfach ausgestattet ist.

Sie hat, wie erwähnt, keinen Golgiapparat, keine Mitochondrien – die Kraftwerke der Zellen –, sie ist kaum unterteilt, und es fehlen Organellen, die sonst die meisten Zellen aufwei-

Durch genetische Manipulation wird der Parasit Giardia dazu gebracht, ein stark immunogenes Protein aus Toxoplasma in seine Zystenwand einzubauen. In der Bildmontage links befinden sich die Antigene (grün) noch im Zellinneren; diejenige rechts zeigt sie auf der Oberfläche der Zyste, wo sie von Immunzellen erkannt werden können.

sen, etwa die Lysosomen. Und noch etwas macht sie auf sehr einfache Weise: Wenn sie neu gebildete Proteine faltet, so tut sie dies schnörkellos. Auch diese Eigenschaft von Giardia hat Adrian Hehl entdeckt. Er will sie sich zunutze machen, um Impfstoffe gegen Parasiten zu entwickeln.

Ein Impfstoff beinhaltet Antigene gegen einen bestimmten Erreger. Ein Weg, solche Antigene zu erhalten, besteht darin, sie von einem anderen Organismus exprimieren zu lassen. Dafür müssen die zuständigen Gene, die für die Synthese des Antigens notwendig sind, in diesen Organismus transferiert werden. Heute verwendet man als Expressionssystem meistens Bakterien. Doch Bakterien haben einen Nachteil, wenn es darum geht, komplexe Proteine zu exprimieren – und bei den Antigenen handelt es sich oft um solche: Sie falten sie nicht korrekt. Die Antigene haben so zwar die richtige chemische Zusammensetzung, ihre Funktion können sie jedoch erst erfüllen, wenn sie auch die korrekte räumliche Struktur aufweisen. Doch dafür sind dann noch zusätzliche Schritte notwendig. Eukaryontische Zellen hingegen falten die Proteine zwar richtig, doch sie modifizieren sie zum Teil in einer Art und Weise, dass sie nicht mehr richtig funktionieren.

Giardia hat alle diese Nachteile nicht. Sie faltet die Proteine korrekt, ohne sie in irgendeiner Weise zu verändern. Sie exprimiert nur gerade die nackten Proteine. Damit besteht die Hoffnung, kontrolliert wichtige Antigene herzustellen, die man dann für eine Impfung einsetzen kann. Peter Deplazes, Leiter des Instituts für Parasitologie, betont, dass es sich dabei um einen viel versprechenden neuen Ansatz in der Impfstoffentwicklung handelt, und bezeichnet das interdisziplinäre Projekt als ausgezeichnetes Beispiel dafür, wie die Grundlagenforschung direkt neue Impulse für medizinische und problemorientierte Fragestellungen geben kann. Als ersten Parasiten, gegen den ein Impfstoff erprobt werden soll, haben Peter Deplazes und Adrian Hehl Toxoplasma ausgewählt.

Bei seinen Versuchen, die Transportwege in Giardia darzustellen, hat Adrian Hehl Toxoplasmaproteine als Marker eingesetzt und gesehen, dass sich diese in Giardia einfach produzieren lassen (siehe Abbildung Seite 51). Toxoplasma ist ein Erreger, der weit verbreitet ist. Er befällt Säugetiere, Vögel und Menschen. Als Endwirt ist er aber auf Katzen angewiesen, die Stadien des Parasiten ausscheiden, welche in der Aussenwelt überleben können. Infizieren kann man sich entweder direkt über den Katzenkot, über Nahrungsmittel, die mit Kot verunreinigt sind, oder über rohes oder ungenügend gebratenes Fleisch von infizierten Tieren.

In der Regel verläuft eine Erkrankung harmlos, und viele merken nicht einmal etwas davon. Doch wenn eine Infektion in der Schwangerschaft erfolgt, so kann das Ungeborene geschädigt werden oder sogar absterben. Rund die Hälfte der Bevölkerung ist zwar bereits immun gegen eine Erkrankung, weil sie bereits im Verlauf ihres Lebens mit dem Erreger infiziert worden ist. Doch die andere Hälfte ist es eben nicht. Damit ist auch ungefähr die Hälfte aller Schwangeren einer Erstinfektion während der Schwangerschaft ausgesetzt. Kein Wunder, dass man an einem Impfstoff gegen Toxoplasmose interessiert wäre.

Deshalb will Peter Deplazes nun im Tiermodell – zuerst mit Mäusen, später auch mit Schafen – überprüfen, ob mit den Antigenen von Toxoplasma, die von Giardia exprimiert werden, eine schützende Immunisierung erreicht werden kann. Die Schafe eignen sich deshalb gut als Modell, weil auch bei ihnen der Erreger die Plazentaschranke durchbrechen und zu Aborten führen kann, genau wie beim Menschen.

Für Schafe existiert allerdings bereits ein Impfstoff gegen Toxoplasmose, doch der basiert auf Lebendvakzinen. Und diese sind, jedenfalls in der Parasitologie, für den Menschen tabu. Das ist mit ein Grund, dass es für Menschen bis heute keine Impfung gegen Parasiten gibt.

