

## **Lipid des Wirts steuert Fortpflanzung des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum***

**Um durch Mücken als Vektoren verbreitet zu werden, muss der Malaria-Erreger noch im menschlichen Wirt Geschlechtszellen bilden, denn nur diese können die Mücken infizieren. Ihre Bildung wird durch Lysophosphatidylcholin unterdrückt. Wenn die Verfügbarkeit dieses Lipids im Blutserum und im Knochenmark abnimmt, z.B. während der Fieberschübe, wird der Transkriptionsfaktor AP2-G aktiv und leitet das Genprogramm zur Differenzierung der Geschlechtszellen ein. Diese Erkenntnis könnte helfen, neue Wege zur Blockierung der Übertragung der Malaria zu finden.**

Malaria ist immer noch eine ernste Gefahr für die Gesundheit von Millionen von Menschen. Im Jahr 2016 gab es schätzungsweise 216 Millionen Fälle von Malaria und etwa 445 000 Todesfälle weltweit [1]. Die Infektionskrankheit wird durch weibliche Anopheles-Mücken übertragen. Mit dem Stich einer infizierten Mücke gelangen Sporozoiten des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* in die Blutbahn des Menschen und befallen zunächst Leberzellen, in denen sie sich asexuell stark vermehren. Nach etwa zwei bis drei Wochen verlassen die dabei gebildeten Merozoiten die Leberzelle und infizieren Erythrocyten. In diesen reifen die Merozoiten zu Trophozoiten und weiter zu Schizonten heran, aus denen neuen Merozoiten hervorgehen. Schließlich platzen die Erythrocyten und die freigesetzten Merozoiten befallen weitere Erythrocyten. Mit dem Zerfall der Erythrocyten treten die typischen Symptome der Krankheit, wechselndes Fieber und Schüttelfrost, auf. Mit der Zeit entwickeln sich einige Merozoiten in den Erythrocyten zu Geschlechtszellen (Gametocyten), die sich nur in einer Anopheles-Mücke weiterentwickeln können.

Die Bildung der Gametocyten ist somit ein essentieller Schritt für die erfolgreiche Übertragung und Verbreitung des Malaria-Erregers in der menschlichen Population. Frühere Studien haben gezeigt, dass die Bildung der Gametocyten die Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP2-G erfordert. In den Merozoiten ist das zugehörige *ap2-g*-Gen durch epigenetische Modifikation normalerweise inaktiv und somit die Differenzierung blockiert. Dies geschieht durch die gemeinsame Aktion der Histon-Deacetylase 2 (HDA2) und des Heterochromatin-Proteins 1 (HP1). Einmal aktiviert wirkt AP2-G als Transkriptions-Hauptschalter, der die unwiderrufliche Differenzierung eines Merozoiten zu einem Gametocyten einleitet. Ein externes Signal, das die epigenetische Kontrolle von *ap2-g* reguliert, wurde bislang nicht identifiziert.

Jetzt hat eine multinationale Forschergruppe unter der Federführung des Wellcome Centre for Molecular Parasitology der Universität Glasgow einen Faktor im menschlichen Serum identifiziert, der die Gametocyten-Differenzierung des Malaria-Erregers reguliert [2]. Zunächst stellten die Forscher eine erhöhte Gametocyten-Bildungsrate fest, wenn die Plasmodien in Serum-freier Nährlösung kultiviert wurden. Dies führte zur Hypothese, dass im menschlichen Serum Komponenten vorhanden sind, welche die Differenzierung der Merozoiten zu Gametocyten verhindern. Massenspektrometrische Analysen von fraktioniertem Serum ergaben schließlich, dass Lysophosphatidylcholin (LysoPC) (Abb. 1) die entscheidende Serumkomponente ist. LysoPC (16:0) verhinderte die Bildung von

Gametocyten mit einer halbmaximalen Inhibitionskonzentration ( $IC_{50}$ ) von  $1,73 \mu\text{M}$ . Dieser Wert liegt deutlich unterhalb der LysoPC-Konzentration im menschlichen Serum ( $150\text{-}300 \mu\text{M}$ ) und erklärt damit, warum menschliches Serum die Gametocyten-Differenzierung verhindert.

Der Wirkmechanismus des LysoPC wurde mit fluoreszierenden Derivaten und Isotopen-markierten Substanzen untersucht. Die wachsenden Trophozoiten und Schizonten, aber nicht junge Trophozoiten und Gametocyten, nahmen das LysoPC schnell auf und setzten es im Stoffwechsel um (Abb. 2). Das dabei gebildete Cholin dient den Blutstadien der Plasmodien im so genannten Kennedy-Stoffwechsel als Ausgangssubstanz für die Synthese von Phosphatidylcholin (PC, auch als Lecithin bezeichnet), dem mengenmäßig dominierenden Phospholipid ihrer Membranen.

LysoPC ist bekannt als Signalsubstanz, die intrazelluläre Signaltransduktionswege aktiviert. Allerdings konnten nicht-hydrolysierbare Analoga von Phosphatidylcholin, die im Zusammenhang mit der Signaltransduktion aktiv sind, die Gametocyten-Differenzierung nicht verhindern. Daher ist es unwahrscheinlich, dass LysoPC die Gametocyten-Differenzierung über die intrazelluläre Signaltransduktion reguliert. Da die nicht-hydrolysierbaren Analoga nicht in den Kennedy-Stoffwechsel einfließen können, stellte sich stattdessen die Frage, ob LysoPC durch seine Verwendung als Cholin-Quelle die Gametocyten-Differenzierung hemmt. Um das zu überprüfen, wurden die Plasmodien in Serum-freier Nährlösung in Gegenwart von Cholin und Glucose kultiviert, letztere liefert das für den Kennedy-Stoffwechsel benötigte Glycerin (Abb. 2). Da die Plasmodien Cholin nicht sehr effizient aufnehmen, musste das Cholin in extrem hoher Konzentration ( $300 \mu\text{M}$ ) zugegeben werden. In Abhängigkeit von der Glucose-Konzentration verhinderte das externe Cholin die Gametocyten-Differenzierung. Metabolom-Analysen bestätigten, dass das externe Cholin in Phosphatidylcholin eingebaut wurde.

Dass die Biosynthese von Phosphatidylcholin tatsächlich eine zentrale Rolle in der Unterdrückung der Gametocyten-Differenzierung spielt, wurde durch Hemmung des Kennedy-Stoffwechselwegs gezeigt. So führte eine Inhibierung der Cholin-Kinase zur Bildung von Gametocyten, und das selbst in Gegenwart von LysoPC oder Cholin und Glucose im Überschuss.

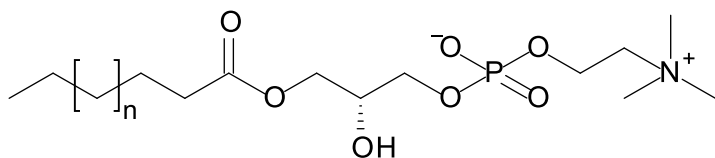
Demnach verwenden die Blutstadien des Malaria-Erregers LysoPC als Substrat für die Synthese von Phospholipiden, und limitierte Verfügbarkeit des Lipids dient als externes Signal für die Gametocyten-Differenzierung. Als internes Signalmolekül fungiert das im Kennedy-Stoffwechselweg synthetisierte Phosphatidylcholin (Abb. 2). Damit stellt sich die Frage, ob es während einer Malaria-Infektion Bedingungen im menschlichen Körper gibt, unter denen die LysoPC-Konzentration ausreichend niedrig ist, um die Gametocyten-Bildung einzuleiten. Interessanterweise fungiert LysoPC als chemotaktischer Faktor des angeborenen Immunsystems des Menschen und seine Plasmakonzentration sinkt als Antwort auf verschiedene Infektionen. So fällt auch während einer Malaria-Infektion die Plasmakonzentration von LysoPC dramatisch, und zwar während der Fieberschübe. Darüber

hinaus variiert die LysoPC-Konzentration in den verschiedenen Geweben des Körpers. Zum Beispiel ist im Vergleich zum Serum die LysoPC-Konzentration im Knochenmark erheblich reduziert. Da im Knochenmark vermehrt Gametocyten gefunden wurden, scheint dieser extravaskuläre Raum der Ort zu sein, an dem die Gametocyten-Differenzierung abläuft.

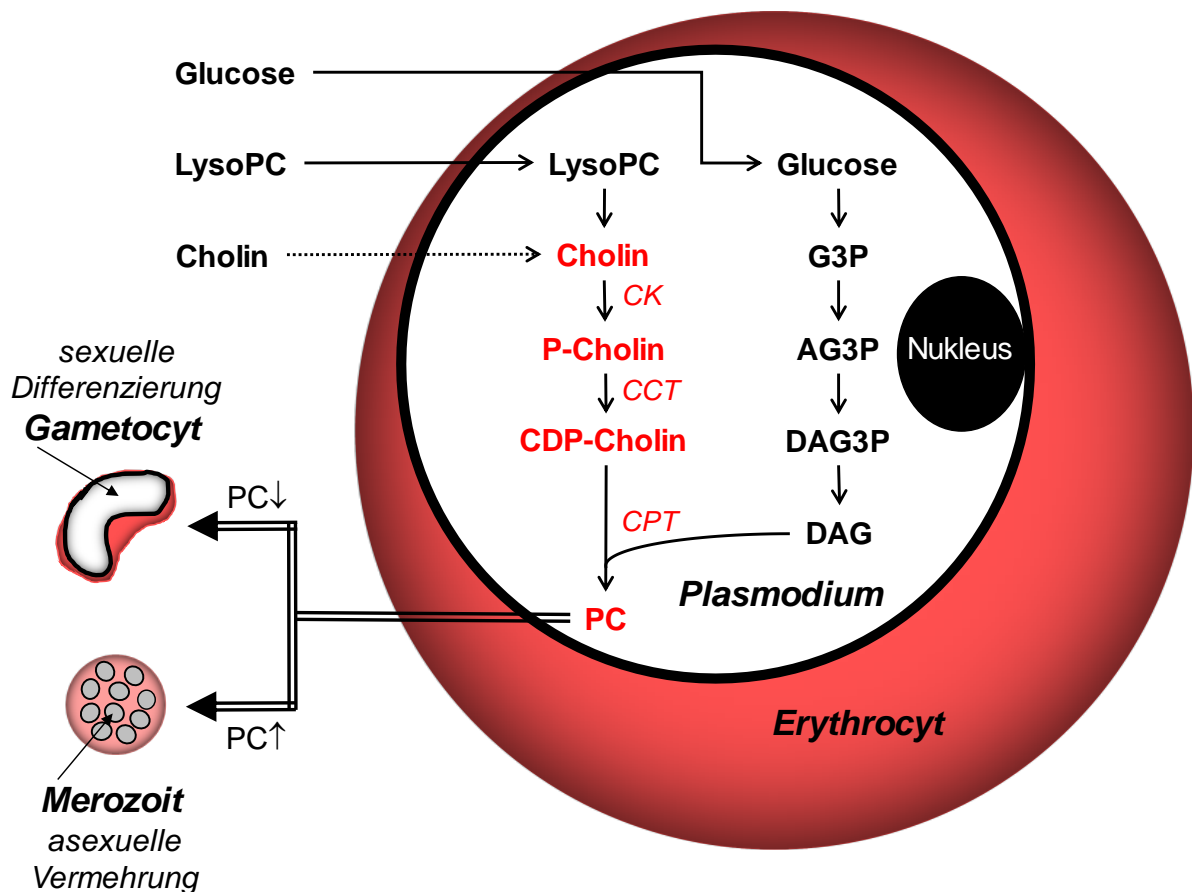
Die fundamentale Rolle, die LysoPC für das Überleben, die Differenzierung und die Übertragung von *P. falciparum* spielt, erweckt neue Hoffnungen für die Entwicklung neuer Maßnahmen zur Bekämpfung und Ausrottung der Malaria.

[1] WHO, World Malaria Report, <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259492/9789241565523-eng.pdf;jsessionid=A1D31E7819F00678A22EE2CADB626D28?sequence=1> (2017). – [2] N. M. B. Brancucci et al., *Cell* **171**, 1532 (2017).

*Priv.-Doz. Dr. Dietmar Steverding, Norwich, Großbritannien*



**Abb. 1.** Chemische Struktur von Lysophosphatidylcholin. Im Blut wird das Lipid durch das Enzym Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT) synthetisiert. Das Enzym wird in der Leber gebildet und kommt auf der Oberfläche von High-density Lipoproteinen (HDL) vor. LCAT überträgt einen Fettsäurerest von Lecithin (Phosphatidylcholin) auf Cholesterin unter Bildung von Lysophosphatidylcholin und Cholesterinester. Dabei verwendet das Enzym Lecithin und Cholesterin, das von Chylomikronen, Very low-density Lipoproteinen-Restkörpern und abgestorbenen Zellen stammt.



**Abb. 2.** Der Kennedy-Stoffwechselweg (rot) benötigt Cholin und Diacylglycerol (DAG) für die Synthese von Lecithin (Phosphatidylcholin, PC). Ist genügend PC vorhanden, vermehren sich die Malariaparasiten asexuell und bilden Merozoiten. Ist die Menge an PC limitiert, differenzieren sich die Malariaparasiten zu Gametocyten, die sich nur in Mücken weiter entwickeln können. Die Menge an PC wird durch die Verfügbarkeit von LysoPC reguliert. LysoPC, Lysophosphatidylcholin; P-Cholin, Cholinphosphat; CDP-Cholin, Cytidin-5'-diphosphocholin; CK, Cholinkinase; CCT, Cholinphosphat-Cytidylyltransferase, CPT, Cholin-Phosphotransferase; G3P, Glycerol-3-Phosphat; AG3P, Acylglycerol-3-Phosphat; DAG3P, Diacylglycerol-3-Phosphat; DAG, Diacylglycerol. Schema: D. Steverding verändert nach [2]