

# Experte für Parasit- Wirt-Beziehungen

**Im Laufe der Evolution haben sich einzellige Parasiten wie *Giardia lamblia* und *Toxoplasma gondii* bestens an die Lebensbedingungen in ihren Wirten angepasst. Der Molekular- und Zellbiologe Adrian Hehl erforscht die Eigenheiten dieser krankmachenden Einzeller und untersucht, wie die Parasiten mit ihren Wirten interagieren.**

Als leidenschaftlicher Segler wollte Adrian Hehl eigentlich Meeresbiologe werden. Doch es kam anders. Kurz nachdem er Mitte der 1980er-Jahre an der Universität Bern mit dem Biologiestudium angefangen hatte, zog ihn die Molekularbiologie in ihren Bann. «Dieses damals noch junge Forschungsgebiet, das sich rasant zu entwickeln begann, faszinierte mich ungemein», erzählt der heute 57-Jährige.

Statt Korallenriffe zu studieren, untersuchte Adrian Hehl in seiner Diplom- und Doktorarbeit am Institut für Mikrobiologie der Universität Bern, wie einzellige Parasiten ihre Oberflächen verändern, um das Immunsystem ihrer Wirte zu unterlaufen. Die Faszination für das Zusammenspiel von Parasit und Wirt hat ihn seither nie mehr losgelassen. Während seiner dreieinhalbjährigen Postdoc-Zeit an der Stanford University in Kalifornien studierte er nicht mehr nur einzelne Gene und ihre Produkte, sondern begann zu erforschen, wie sich das Parasit-Wirt-System im Laufe des Lebenszyklus verändert.

1998 wechselte Adrian Hehl ans Institut für Parasitologie der Universität Zürich. «Ich hatte von Anfang viel Forschungsfreiheit – die einzige Vorgabe war, den Parasiten *Giardia lamblia* zu studieren“, erzählt der Professor für Molekulare Parasitologie in seinem Büro auf dem Campus der Vetsuisse Fakultät in Zürich.

## Überlebenskünstler

*Giardia lamblia* wird vor allem über verseuchtes Trinkwasser in seiner Dauerform als Zyste von Menschen, Säugetieren und Vögeln aufgenommen. Im Dünndarm des Wirtes entledigt sich der Parasit sei-

ner «Verpackung» und es entstehen begeißelte Wachstumsformen mit zwei Zellkernen, die sich mit Haftscheiben ans Darmepithel festsetzen und Durchfall und Bauchkrämpfe auslösen können.

## 300 Millionen Erkrankungen pro Jahr

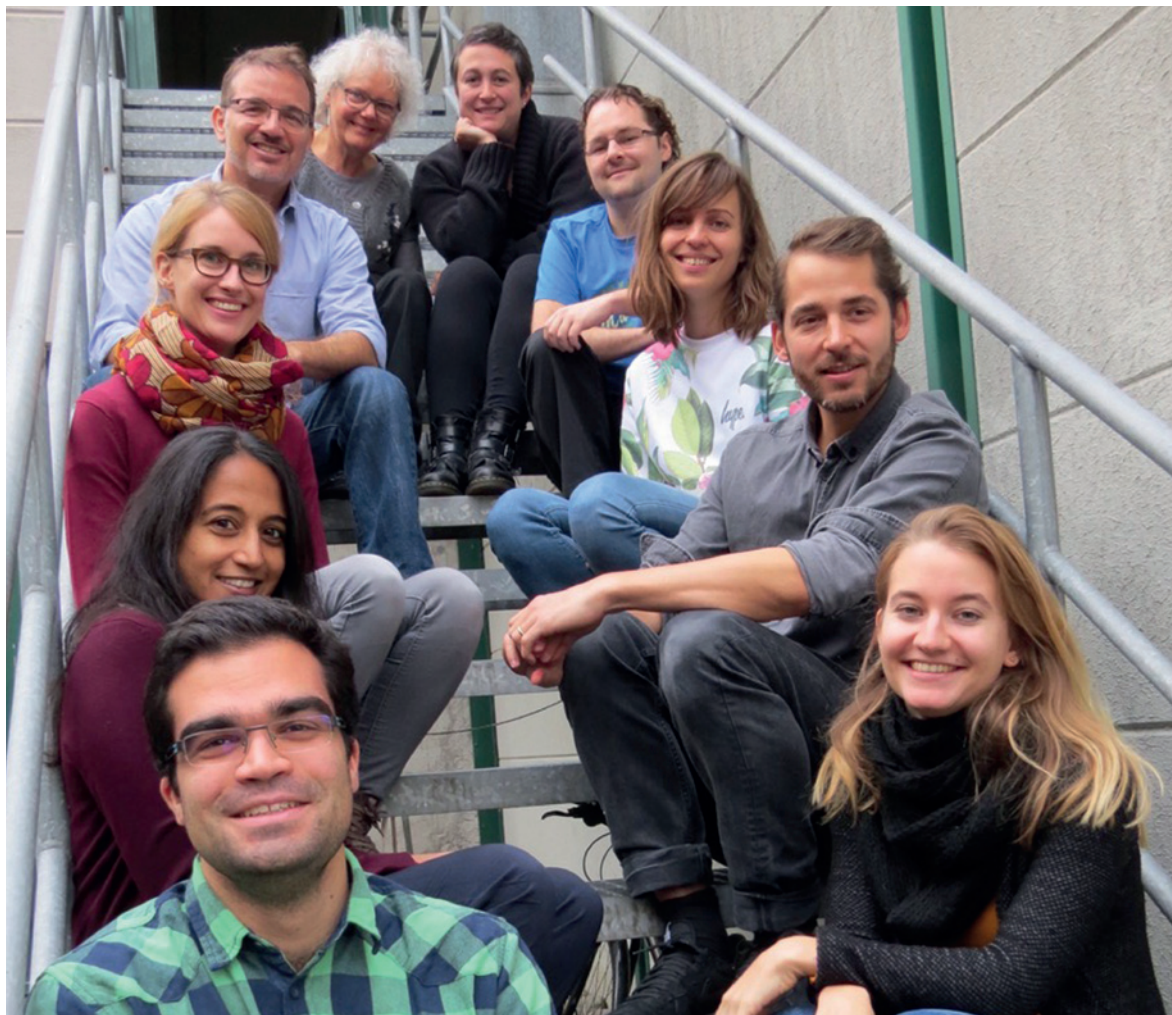
Gemäss Schätzungen der WHO erkranken pro Jahr weltweit rund 300 Millionen Menschen an Giardiose. Infizierte scheiden den Parasiten, der sich im letzten Teil des Dünndarms erneut eine Hülle zulegt, wiederum in Zystenform mit dem Kot aus, wo er wochen- bis monatelang in der Umwelt überleben kann. «Besonders problematisch ist der Erreger für Kinder in Entwicklungsländern, wo sauberes Trinkwasser nicht verfügbar ist», sagt Adrian Hehl.

In den letzten zwei Jahrzehnten erforschten Hehl und sein Team zelluläre Mechanismen und Maschinerien, die für die Ausbildung der verschiedenen Stadien im Lebenszyklus des Parasiten nötig sind. Dazu arbeiten Biologen, Veterinärmediziner und Informatiker zusammen. Sie studierten beispielsweise die Synthese von schützenden Biopolymeren während der Differenzierung, die Entstehung und Reifung von Zellorganellen und die Bildung der Zystenwand. «Parasiten überleben nur, weil sie genau «wissen», wie die Wirte, von denen sie leben, funktionieren», erklärt Adrian Hehl. «Indem wir diese Beziehung erforschen, können wir die Grundlagen für Impfungen oder Behandlungsmöglichkeiten entwickeln.»

## Minimaler Bauplan

Zudem hat Hehls Arbeitsgruppe auch wichtige Erkenntnisse gewonnen, welches die minimalsten Funktionen sind, die einer Zelle das Leben ermöglichen. Denn *Giardia lamblia* ist ein Meister der Reduktion und hat im Laufe der Evolution alles Überflüssige über Bord geworfen. So besitzt der Parasit zum Beispiel gewisse Zellorganellen wie den Golgi-Apparat und die Mitochondrien nicht mehr.

Hehl und andere Wissenschaftler haben dafür in *Giardia lamblia* eine neue Art von Zellorganellen beschrieben – die Mitosomen. «Mitosomen können als maximal vereinfachte Mitochondrien gelten», erklärt Adrian Hehl und fügt hinzu «für ei-



Der Molekularbiologe Adrian Hehl (oben links) untersucht mit seinem Team, wie Parasiten mit ihren Wirten interagieren.

nen Darmparasiten, der anaerob lebt eine durchaus genügende Ausstattung». Mitosomen verfügen einzig noch über Biosynthesepoteine für Eisen-Schwefel-Cluster. Solche Komplexe spielen bei Reduktions- und Oxidationsvorgängen in den Zellen eine zentrale Rolle, denn sie «schaufeln» Elektronen hin und her. Zudem haben die Zürcher Wissenschaftler zeigen können, dass das Protein Clathrin, welches für die Nahrungsaufnahme des Parasiten via Endocytose verantwortlich ist, in *Giardia lamblia* anders funktioniert als bei anderen Zellen. In *Giardia* fällt Clathrin nicht vom Vesikel ab und wird rezykliert, sondern bleibt mit der Vesikeloberfläche verbunden und sorgt für ein stabiles Gerüst.

Da *Giardia* zwei Zellkerne hat und damit jeweils vier Allele für jedes Gen hat, ist es für die Forschenden sehr schwierig, Proteine gezielt auszu-

schalten und so deren Funktion zu studieren. Dass dies aber möglich ist, hat die Gruppe vor kurzem in einer aufsehenerregenden Publikation erstmals beschrieben.

### Reduktive Evolution

Lange Zeit wurde *Giardia lamblia* als primitiver Eukaryot oder sogar als Bindeglied zu Bakterien angesehen. Genom-Analysen, an denen auch Hehl und sein Team beteiligt waren, haben aber gezeigt, dass viele der scheinbar primitiven Charakteristika, die der Parasit aufweist – etwa fehlende Organellen – auf eine sekundäre Reduktion zurückzuführen sind. Das heisst, sie sind in der Evolution nachträglich wieder verschwunden, weil der Einzeller dank seines parasitischen Lebensstils auf viele Maschinerien und Stoffwechselwege verzichten kann.

Der Bauplan des Parasiten umfasst nur noch gerade das, was er nicht vom Wirt direkt beziehen kann und selbst herstellen muss. Die Fachleute nennen diesen Vorgang «reduktive Evolution». Nicht zuletzt wegen dieser konsequenten Beschränkung auf das Wesentliche ist dieser Einzeller inzwischen in der Forschung zu einem begehrten Modellorganismus geworden, um mehr über die Grundlagen des Lebens zu erfahren.

### Wiederaufnahme der früheren Forschungsarbeit

In den letzten fünf Jahren hat Adrian Hehl seinen Forschungsschwerpunkt zunehmend wieder auf *Toxoplasma gondii* verlagert. Dieser einzellige Parasit, der die Toxoplasmose auslöst, ist ebenfalls weltweit verbreitet und ein Verwandter des Malaria-Erregers. Für Hehl bedeutet dies auch eine Wiederaufnahme seiner Forschungsrichtung als Postdoc. Bereits an der Stanford University hatte er mit *Toxoplasma gondii* gearbeitet. Gemäss Schätzungen dürfte bis zu einem Drittel der Weltbevölkerung mit *Toxoplasma gondii* infiziert sein, allerdings mit starken altersabhängigen und regionalen Schwankungen. Gesunde Menschen bemerken eine Toxoplasmose-Infektion meist gar nicht. Nur in wenigen Fällen treten Symptome wie zum Beispiel Fieber und Gliederschmerzen auf. Selten kommt es zu Entzündungen der Netzhaut des Auges.

Eine durchgemachte Toxoplasmose hinterlässt eine lebenslange Immunität. Allerdings verbleibt der Parasit dauerhaft im Organismus – in «schlafender» Form in Zysten in Muskeln und im Gehirn. Solche latent persistierenden Parasiten werden dann bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten (etwa durch HIV oder nach einer Organtransplantation) zu einer grossen Gefahr. Problematisch ist ausserdem auch eine erstmalige Infektion mit *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft, denn der Parasit kann in diesem Fall auf das Ungeborene übergehen und den Fötus schädigen oder sogar Aborte verursachen.

### Sexuelle Vermehrung des Parasiten nur im Katzendarm

*Toxoplasma gondii* hat einen komplexen Entwicklungszyklus. «Als Endwirte sind aber nur die Hauskatze und andere Mitglieder der Familie der Felidae bekannt», erklärt Adrian Hehl. Zusammen mit sei-

nem Team untersucht er, wie sich der Parasit in den Zellen des Dünndarm-Epithels von Hauskatzen zu erst ungeschlechtlich massiv vermehrt, bevor die Parasiten eine geschlechtliche Entwicklung einleiten und sich zu Oozysten entwickeln. Die Oozysten werden dann mit dem Katzenkot in die Umwelt ausgeschieden.

Ausserhalb des Katzenkörpers entwickeln sich die Oozysten innerhalb von zwei bis vier Tagen so weiter, dass sie in der Umwelt bis zu zwei Jahren überleben und infektiös bleiben können. Menschen und viele warmblütige Vertebraten, zu denen auch Nutztiere wie zum Beispiel Schweine, Schafe, Rinder und Hühner zählen, infizieren sich durch perorale Aufnahme von Oozysten, die von Katzen ausgeschieden werden oder durch Verzehr von ungenügend erhitztem Fleisch, das Toxoplasma-Zysten enthält.

### Fünf verschiedene Stadien der Entwicklung

Hehl und sein Team haben zu fünf verschiedenen Stadien der Entwicklung der Parasiten im Katzendarm RNA-Expressionsprofile erhoben. «Wir müssen mit RNA-Profilen arbeiten, denn für Proteinprofile kann der Parasit nicht genügend aufgereinigt werden», erklärt Adrian Hehl. Die Zürcher Forscher haben zwölf «heraufregulierte» Gene identifizieren können, die für die Entwicklung eines Impfstoffs vielversprechend sind.

Mit Hilfe von Genschere (CRISPR/Cas9 Strategie) haben sie bereits einen Lebendimpfstoff hergestellt, der in Katzen eine Immunität erzeugt und die sexuelle Entwicklung zu infektiösen Oozysten verhindern kann. Um künftig Tierversuche vermeiden zu können, arbeitet Hehls Gruppe nun intensiv daran, die Parasiten-Differenzierung ausserhalb der Katze studieren zu können. «Wir sind daran, Zellen des Dünndarmepithels in Kultur zu bringen und so einen «künstlichen Darm» zu schaffen, in dem wir die verschiedenen Stadien der Entwicklung studieren können», sagt der Molekular- und Zellbiologe.

Susanne Haller-Brem

Die Autorin ist Biologin und arbeitet als Wissenschaftsjournalistin.