



Studieretningsprojekt

2019/20

Fag:	
Bioteknologi A	
Kemi A	

Opgaveformulering:

Bekæmpelse af malaria

Du skal redegøre for malariaparasittens livscyklus. Du skal endvidere redegøre for udvalgte midler til bekæmpelse af malariaparasitten og deres virkning, hvor du fokuserer på den kemiske opbygning og udfører et relevant kemisk forsøg.

Diskuter hvilke fordele og ulemper der er i forbindelse med forebyggelse af malaria.

Diskuter og vurder, hvilke andre nutidige eller fremtidige metoder der kan anvendes til begrænsning af malaria. Inddrag vedlagte artikel.

Bilag: " Danske forskere er langt fremme med malariavaccine", Kristian Sjøgren, 13. september 2012, <https://videnskab.dk/krop-sundhed/danske-forskere-er-langt-fremme-med-malariavaccine>

Omfang: 15-20 normalsider

SRP - MALARIA



Kilde: <https://videnskab.dk/krop-sundhed/malaria>

Resumé

I denne opgave er der redegjort for malariaparasittens biologi og komplicerede livscyklus, som indebærer flere morfologiske ændringer i to værtsorganismer: mennesket og malariamyg. Herunder beskrives også, hvordan parasitten forårsager skadelig virkning på mennesket ved blandt andet at nedbryde hæmoglobin og ud fra ellers giftige frie hæmgrupper danne hæmozion. Derefter er der redegjort for lægemidlerne quinin og artemisinin's brug til bekæmpelsen af malaria infektioner i mennesker. Begge lægemidlerne menes at blokere for parasittens evne til at danne hæmozion, men deres præcise virkningsmekanismer er stadig ukendte. Da chalconer har vist sig at have en effekt på malariaparasitter og samtidig er nemme at syntetisere, er der forbindelse med opgaven udført et kemisk forsøg, hvor chalconet *trans*-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on er blevet fremstillet. Forsøget gav et udbytte procent på 27%. Afslutningsvis er der i opgaven blevet diskuteret og vurderet fremtidige muligheder for at forbygge malaria samt metodernes fordele og ulemper. Disse metoder er udviklingen af en malariavaccine og brugen af gene drives. Til trods for at der er ulemper såvel som fordele ved begge metoderne, udviser de begge potentiale til at blive det store gennembrud i malariaproblemet.

Indholdsfortegnelse

1.INDLEDNING	1
2.MALARIA TYPER.....	1
3.PARASITTENS BIOLOGI	2
4.MALARIAPARASITTENS LIVSCYKLUS	3
4.1.PARASITTENS LIVSCYKLUS I MENNESKET	3
4.2.PARASITTENS LIVSCYKLUS I MYGGEN	4
5.PARASITTEN I BLODET	5
6.SYGDOMMEN.....	7
7.LÆGEMIDLER I KAMPEN MOD MALARIA	8
7.1.QUININ	8
7.2.ARTEMISININ.....	9
8.CHALCONSYNTESE	11
8.1. ¹ H-NMR.....	16
8.2.IR-ANALYSE	17
8.3.KONKLUSION AF CHALCONSYNTESE	18
9.UNDVIGELSESMEKANISMER.....	18
10.FREMTIDIGE MULIGHEDER FOR AT BEGRÆNSE MALARIA.....	19
10.1.MALARIA - ET PROBLEM FOR DE FATTIGE.....	20
10.2.MALARIAVACCINE	21
10.3.CRISPR OG GENE DRIVE	22
11.KONKLUSION	24
12.LITTERATURLISTE.....	24
13.BILAG	28
13.1.BILAG 1	28
13.2.BILAG 2	31
13.3.BILAG 3	33
13.4.BILAG 4.....	34

1. Indledning

Malaria er en infektionssygdom, som udgør et af verdens største sundhedsproblemer. Hvert år rammes millioner af mennesker af sygdommen og især børn mister livet til den. Infektionen forårsages af parasitter, som overføres af myg fra menneske til menneske. Sygdommen kan i visse tilfælde være dødelig uden behandling. Til behandling og forebyggelse er der i mange år blevet brugt naturstoffer og udviklet nye syntetiske stoffer. Forskere arbejder på at forebygge malaria ved at udvikle en vaccine. Der er også blevet talt om, at lave genmodificerede myg, der er infertile, hvilket vil lede til udryddelsen af malariamyggen og forhåbentligt også malaria. I denne opgave er der redegjort for malariaparasittens komplicerede livscyklus. Derefter redegøres for lægemidlerne quinin og artemisinin's brug til bekæmpelsen af malaria infektioner i mennesker. I forbindelse med dette udføres et kemisk forsøg, hvor et simpelt malariamiddel syntetiseres. Afslutningsvis diskuteres og vurderes fremtidige muligheder for at forbygge malaria og i den forbindelse diskuteres også hvilke fordele der kan være ved metodernes brug, og hvilke komplikationer der kan være i samme forbindelse.

2. Malaria typer

Malaria er en infektionssygdom, som forårsages af encellede parasitter kaldet protozoer.

Malariaparasitten tilhører slægten *Plasmodium*. Der findes mere end 125 *Plasmodium*-arter, som snylter på pattedyr, men kun fire af arterne snylter på mennesker.¹ Disse er: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* og *Plasmodium ovale*. Fælles for de fire arter er deres livscyklus, som foregår i to forskellige værtsorganismer, nemlig mennesket og hunmyggen af slægten *Anopheles*.²

¹ Jakobsen, Palle Høy, 2012, s. 49

² Madsen, Lise Pentterm 2005, s. 55 + 57

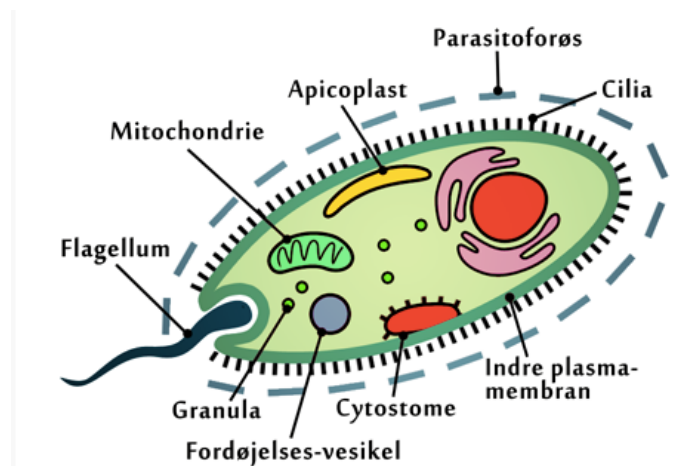
3.Parasittens biologi

Malariaparasitten gennemgår mange forskellige morfologiske stadier gennem sin livscyklus.

Malariaparasitten er en encellede eukaryot, som tilhører riget protozoer. På figur 1 ses opbygningen af protozoer. De kan dog være udstyret med forskellige strukturer afhængigt af, hvilket trin i deres livscyklus de befinder sig i. Protozoer indeholder en cellekerne og cytoplasma, som er omgivet af en lipidmembran.

Parasitterne gror og formerer sig i en parasitophorøs vakuole, som den danner inde i værtscellen. Den

parasitophorøse vakuole udgøres af det endoplasmatiske reticulum. Dette danner nogle rør-lignende strukturer som stikker ud i værtscellens cytosol. Den parasitophorøse vakuole beskytter parasitten mod værtscellens immunforsvars celler. Derudover indeholder protozoer også to andre særlige organeller, apicoplast og cytostoma. Cytostomaet bruges når parasitten skal trænge ind i værtscellen.³ Dette uddybes i afsnittet ”Parasitten i blodet”. Apicoplasten er det eneste organel i parasitten, som kan producere fedtsyrer, som den skal bruge for at trænge ind i lipidmembranerne i de røde blodlegemer.⁴



Figur 1: Figuren viser en protozoers organeller og membraner.
Kilde: www.biotechacademy.dk

Gennem det meste af sin livscyklus er malariaparasitten haploid. Den har således kun ét sæt kromosomer. Dog når parasitten et stadie i myggens tarm, hvor den er diploid og gennemgår meiotisk celledeling. Under meiosen sker der en overkrydsning af homologe kromosomer, hvilket medfører, at der dannes nye gensammensætninger. Dette tillader parasitten at tilpasse sig de forskellige forhold, som den bliver udsat for. En *Plasmodium*-parasit kan udvikle sig i myggene, hvis temperaturen er mellem 16 og 33 °C.⁵ Det er derfor vigtigt for parasitten at være tilpasningsdygtigt, hvis den skal kunne overleve.

³ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

⁴ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 74

⁵ Madsen, Lise Pentter, 2005, s.53 + 56

4. Malariaparasittens livscyklus

Malariaparasittens livscyklus foregår skiftevis i myggen og i mennesket. Livscyklussen omfatter forskellige morfologiske ændringer af parasitten. Myggen fungerer som en vektor for parasitten. Her modnes og udklækkes parasitten. Derefter overføres den til mennesket, hvor den lever og deler sig.⁶ En parasits livscyklus kan vare mellem 8 og 35 dage. Livscyklussen afhænger af temperaturen, *Plasmodium*-arten og hvilken art af *Anopheles*-myg, parasitten befinder sig i.⁷ I de to følgende afsnit et malariaparasittens livscyklus i de to værtsorganismer; mennesket og myggen.

4.1. Parasittens livscyklus i mennesket

Når en malariainficeret myg stikker et menneske, vil malariaparasitten blive sprøjtet ind i mennesket med myggens spyt. Myggens spyt indeholder sporozoitte, som er sporer af *Plasmodium*-parasitten. Sporozoitte vil i løbet af en halv time bevæge sig med blodet eller lymfesystemet hen til leveren. I leveren vil kun én parasit trænge ind i en levercelle. Når parasitten befinder sig i leveren vil den kunne modnes og dele sig ved ukønnet formering, hvor den omdannes til merozoitte. Merozoitte ophobes i levercellen, hvorefter cellen sprænger og merozoitte frigives til blodbanerne, hvor de optages af røde blodlegemer (erythrocytter). Tiden fra, at sporozoitte modnes til merozoitte og til, at levercellerne sprænger og frigiver merozoitte til blodbanerne varierer alt efter hvilken *Plasmodium*-art der er tale om. Eksempelvis vil parasitter af arten *P. falciparum* være i levercellerne i 5 ½ dage, mens parasitter af arten *P. malariae* vil befinde sig i levercellerne i 15 dage.⁸ Parasitter af arterne *P. vivax* og *P. ovale* kan ligge i dvale i leveren, hvor de kan ligge i hvile i op til 30 år.⁹ Mens parasitterne befinder sig i leveren, vil det inficerede individ ikke mærke noget til infektionen.¹⁰ Når levercellerne sprænges og merozoitte optages i de røde blodlegemer, vil merozoitte modnes og deles til at nyt parasit-stadie. Merozoitte omdannes til et ring-stadie og derefter trophozoitte, som er den skadelige form af parasitten, da det er den som nedbryder blodlegemer (Se afsnittet ”Parasitten i blodet”). Parasitten på trophozoit-stadiet deler sig igen, hvor den omdannes til skizonter. Inde i blodlegemerne deler skizonterne sig ved ukønnet formering, hvilket danner nye merozoitte.¹¹ De nye merozoitte akkumuleres i

⁶ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

⁷ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 56

⁸ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 55

⁹ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

¹⁰ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 55-56

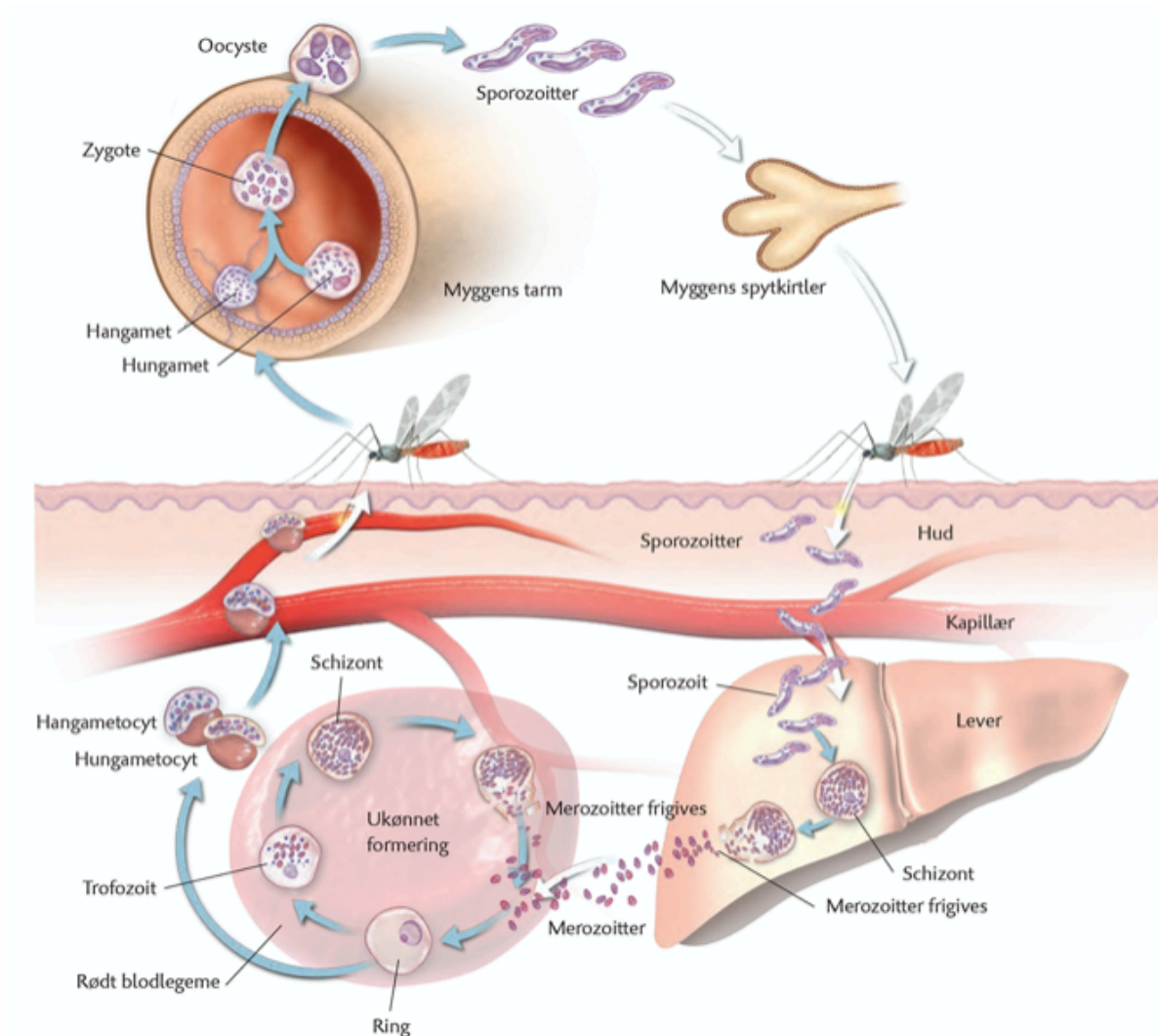
¹¹ Jakobsen, Palle Høj, 2005, s.50

blodlegemerne, som til sidst sprænger og parasitterne frigives ud i blodbanen, hvor de kan inficere nye blodlegemer og formeringen fortsætter således i en cyklus. Inde i de røde blodlegemer kan merozoitterne også udvikle sig til et kønnet stadie, kaldet gametocytter. Det er dette parasit-stadie, som forårsager, at myggene bliver inficeret af malariaparasitten. På figur 2 under afsnittet ”Parasittens livscyklus i myggen” ses en illustration af hele parasittens livscyklus.

4.2. Parasittens livscyklus i myggen

Når en hunmyg stikker og suger blod fra et inficeret menneske, suges også de dannede gametocytter op. I myggen begynder en ny cyklus. Hun- og hangametocytterne transporteres til myggens tarm, hvor de differentieres til hun- og hangameter. Hun- og hangameterne vil smelte sammen, og der sker altså en befrugtning, hvor der dannes en diploid zygot. Efter befrugtningen udvikles zygoten til en oocyst, som sætter sig på ydersiden af myggens tarm. Når oocysten deler sig første gang sker det ved en meiosisk deling. Efterfølgende forekommer mitotisk celledeling, hvorved der dannes flere tusinde sporozoitter. Ophobningen af sporozoitter leder til, at oocysterne sprænger og sporozoitterne bevæger sig til sidst op i myggens spytkirtler. I spytkirtlerne er sporozoitterne således klar til at inficere et nyt menneske, når myggen stikker næste gang.¹² Figur 2 viser den netop beskrevne livscyklus af malariaparasitten i både mennesket og myggen.

¹² Jakobsen, Palle Høy, 2012, s. 50



Figur 2: Figuren viser hele malariaparasittens livscyklus. Kilde: Jakobsen, Palle Høy, 2012,, figur 42, s. 51.

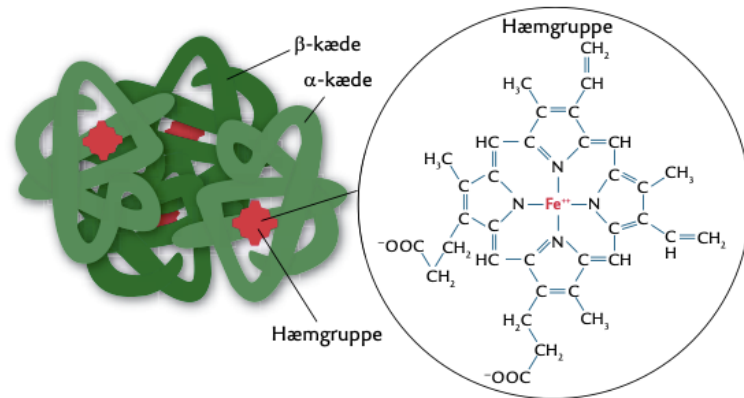
Malariaparasittens er altså en encellede eukaryot, hvis livscyklus foregår skiftevis i mennesket og i myggen. Mennesket fungere kan sige at fungere som et leve og reproduktionssted, mens myggen fungere som befrugtnings og udviklings sted. Gennem sin livscyklus gennemgår parasitten en række morfologiske ændringer, hvilket giver den mulighed for at tilpasse sig forskellige miljøer.

5.Parasitten i blodet

Malariaparasitten er mest skadelig, når den trænger ind i de røde blodlegemer, da det er her, at den er i det stadie, hvor den indtager næring¹³. I følgende afsnit vil der blive forklaret, hvordan parasitten anskaffer sig næring. Næringen er essentiel for parasittens overlevelse, og dette får den ved at nedbryde hæmoglobiner. Hæmoglobin A, som er den dominerende form for hæmoglobin i

¹³ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

voksne mennesker, er et protein i de røde blodlegemer, hvis kvaternære struktur består af fire subunits. De fire subunits opdeles i to forskellige typer: 2 α -peptidkæder og 2 β -peptidkæder. α -kæderne består af 141 aminosyrer og β -kæderne består af 146 aminosyrer. Hver polypeptidkæde i hæmoglobin er bundet til en hæmgruppe. På figur 3 ses en illustration af hæmoglobins opbygning med hæmgrupperne. Hæmgruppen gør, at oxygen kan



Figur 3: Figuren viser opbygningen af hæmoglobin. Det ses, at hver subunit er bundet til en hæmgruppe. Kilde: Blidstrup, Bodil Blem, 2016, figur 20, s. 61

transporteres med hæmoglobin rundt i kroppen. Hæmgruppen består af et organisk molekyle, protoporphyrin, og en jern(II)-ion. Jern(II)-ionen er komplekst bundet til de fire nitrogenatomer, som har et frit elektronpar, i protoporphyrin. Hæmoglobinproteinet er bundet til hæmgruppen via aminosyren histidin fra α - og β -peptidkæderne. Disse histidiner binder til jern(II)-ionen. Når ilt bindes til hæmgruppen sker dette også på jern(II)-ionen. Oxygen er ikke lige så stærkt bundet, da det skal kunne afgives i cellerne.¹⁴

Når malariaparasitten er i trophozoit-stadie, vil den begynde at nedbryde de røde blodlegemer. Processen sker det ved, at cytotomaet (jævnfør afsnittet "Parasittens biologi") danner en invaginering.¹⁵ Invagineringen frigives som en transportvesikel, der indeholder værtscellens cytoplasma og hæmoglobin. Transportvesiklen smelter sammen med fordøjelsesvacuolen, hvor proteaser vil nedbryde hæmoglobinen. Når hæmoglobin nedbrydes, frigives aminosyrer og hæmgrupper. Aminosyrerne bruges af parasitten til dens egen proteinsyntese. Jern(II)-ionerne i hæmgrupperne bliver oxideret til jern(III)-ioner. Disse jern(III)-hæmgrupper er giftige for parasitten, da de kan ødelægge membranen og proteiner. Malariaparasitten er dog i stand til at omdanne frie hæmgrupper til hæmozion ved at bringe to hæm-molekyler til at reagere med

¹⁴ Bidstrup, Bodil Blem, 2016. s. 60-61

¹⁵ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

hinanden og altså dermed danne en dimer. Hæmozion er en krystallinsk forbindelse, som er ugiftig for parasitten.¹⁶

6.Sygdommen

Ved en infektion forårsaget af malariaparasitten vil der opstå en række sygdomsmønstre. Dette afsnit fokuserer på de forskellige sygdomsmønstre, som kommer til udtryk, når et individ bliver inficeret af malaria.

Som beskrevet i afsnittet ”Parasittens livscyklus i mennesket” vil malariaparasitten i skizont-stadiet dele sig ukønnet, indtil det røde blodlegeme, som den befinder sig i, sprænger. Når de røde blodlegemer sprænger, frigives nogle signalstoffer, kaldet cytokiner, som aktiverer immunforsvaret (Se afsnittet ”Undvigelsesmekanismer” for uddybelse af immunforsvaret). Immunforsvaret vil forsøge at dræbe parasitten ved at forøge kroppens temperatur. Dette vil derfor betyde, at patienten vil opleve voldsomme feberanfald, hver gang store mængder af røde blodlegemer sprænger.¹⁷ Anfaldenes varighed og hyppighed varierer alt efter, hvilken *Plasmodium*-art man er inficeret af, men de vil typisk vare 6-8 timer og komme hver anden til tredje dag. Grundet ødelæggelsen af mange røde blodlegemer, vil patienter opleve blodtab under infektionen. *P. falciparum* forårsager den farligste form for infektion, da den er i stand til at udtrykke nogle proteiner på sin overflade, hvilket gør, at den kan sætte sig fast på kapillærerne og dermed danne blodpropper. Hvis kapillærerne i hjernen blokeres, opstår der iltmangel i hjernen, og patienten kan blive sendt i koma og i sidste ende dø. Andre organer kan også påvirkes af iltmangel, hvilket blandt andet kan lede til metaboliske forstyrrelser.¹⁸

Malaria sygdommen skelnes i to kategorier: Kompliceret og ukompliceret malaria. Kompliceret malaria, også kaldet alvorlig malaria, forekommer når infektionen forårsager livstruende komplikationer. Dette er altså typisk forårsaget af *P. falciparum* og bør behandles omgående, da det ubehandlet kan have fatale konsekvenser. Ukompliceret malaria kan i lande, hvor malaria ikke er udbredt, blive forvekslet med influenza eller en forkølelse, da de udviser samme symptomer.¹⁹

¹⁶ Fong, Kim Y, 2013

¹⁷ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1510836432615-8d2d7495-a03e7636-697fe2e0-aa0d>

¹⁸ Jakobsen, Palle Høy, 2012, s. 54-55

¹⁹ <https://www.cdc.gov/malaria/about/disease.html#uncomplicated>

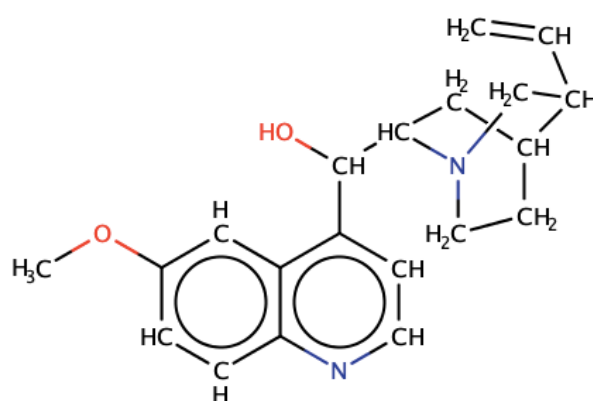
7. Lægemidler i kampen mod malaria

Der er i mange år blevet brugt og udviklet forskellige lægemidler i kampen mod malaria. Et vigtigt element i udviklingen af lægemidler imod infektionssygdomme er naturstoffer. Naturstoffer er organiske forbindelser som dannes af planter, dyr og mikroorganismer, som bruges og dannes gennem organismens metabolisme. Naturstofferne skelnes i to kategorier: de primære metabolitter og de sekundære metabolitter. De primære metabolitter findes i alle levende organismer og er essentielle for organismernes vækst, formering og overlevelse. Disse er blandt andet kulhydrater, proteiner, lipider og nucleinsyrer. Sekundære metabolitter af samme slags findes kun i få arter og bruges primært til at påvirke omgivelserne med. Dette kan være farvestoffer, feromoner, duftstoffer og toksiner.²⁰ De sekundære metabolitter fra især planter har haft en stor betydning for udviklingen af lægemidler til bekæmpelsen af malaria.²¹

Der er forskel på hvilke stoffer, der bruges til behandlingen af malaria, alt efter hvilken type malaria der forårsager infektionen, og hvem der skal behandles. Desuden er der forskel på lægemidlerne alt efter, om patienten er barn, voksen, eller gravid. I de næste afsnit vil opbygningen og virkningen af lægemidlerne quinolin og artemisinin blive redegjort for. Der findes mange andre lægemidler og kombinationer af lægemidler til behandlingen af malaria, men disse er fravalgt at blive beskrevet i opgaven.

7.1. Quinin

Quinin er et naturstof, som bruges mod malariainfektioner, og det var det første naturstof, som blev påvist til at have en virkning på malariaparasitten. Stoffet udvindes fra kinabark fra træet *Cinchona* og bruges både til behandling af malaria hos gravide i det første trimester og kompliceret malaria.²² Quinin har molekylformlen $C_{20}H_{24}N_2O_2$, og dets strukturformel ses på figur 4. Stoffet er en alkaloid – altså en sekundær metabolit – som indeholder cykliske strukturer og basiske nitrogenatomer.²³ Quinin består af et bicyklisk aromatisk quinolin-skellet og



Figur 4: Figuren viser strukturformlen for quinolin (MarvinSketch).

²⁰ Kristiansen, Kim Rongsted, 2008, s. 118-119

²¹ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 60

²² WHO, 2015, s. 262

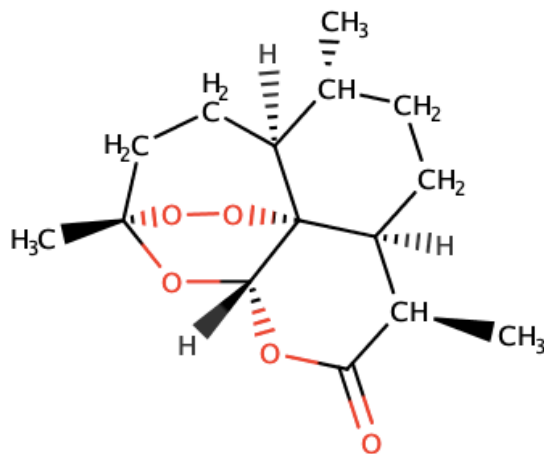
²³ Kristiansen, Kim Rongsted, 2008, s.136

af en tricyclisk alifatisk forbindelse. Både den bicykliske og den tricycliske forbindelse indeholder en tertiær amin. Da elektronegativitetsforskellen mellem nitrogen og carbon er 0,5, så er bindingerne på grænsen mellem polære og upolære. Det ses ydremere, at der er indgået en alken, som er upolær, grundet elektronegativitetsforskellen på 0, hvilket også gælder for de andre bindinger mellem to carbonatomer. I quinin indgår også den funktionelle gruppe alkohol i form af en sekundær alkohol. Gruppen er polær, da den har en elektronegativitetsforskel på 1,4. Desuden indeholder stoffet også en ethergruppe, som også er polær. Stoffet er således upolært, da kun er få polære grupper, og der skal 4 upolære grupper til at ”ophæve” en polær.

Selvom quinin har været brugt i mange år, er der stadig tvivl om, hvad stoffets eksakte virkningsmekanisme er. Man mener dog, at stoffet virker ved at forhindre malariaparasitten i at danne hæmozoin ud fra frie hæmgrupper, og derved dræbes parasitten, da hæm er giftigt for den.²⁴ Grundet en lille forskel i den terapeutiske og skadelige virkning, og malariaparasittens udvikling af resistens over for stoffet, bruges det sjældent og næsten kun til kompliceret malaria.²⁵ Man har ud fra quinolin-skellet forsøgt at syntetisere en række quinin-analoger, hvilket blandt andet har medført dannelsen af stoffet chloroquin, som også er blevet brugt meget til bekæmpelsen af malaria.

7.2.Artemisinin

Et andet naturstof der bruges til bekæmpelse af malaria er Artemisinin som udvindes af kinesisk bynke, *Artemisia annua*. Figur 5 viser artemisininens struktur. Stoffet er meget effektivt til behandling af malaria. Stoffet indeholder en peroxidbro, hvilket er væsentligt for dets virkning mod malaria. Desuden består de funktionelle grupper af en esther og en ether. Molekylet er en sesquiterpenlakton. Altså en terpenoid bestående af tre isopren-molekyler og en lakton ring, altså en ring, hvor i der indgår en esther. Molekylet er upolært.



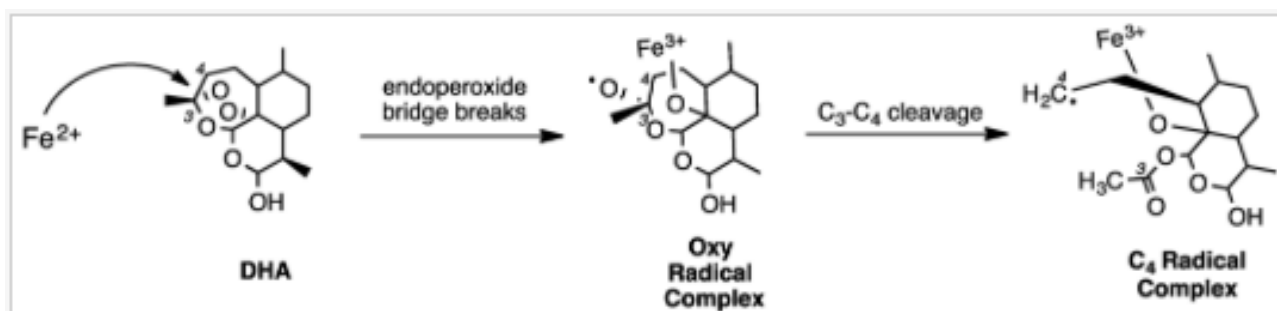
Figur 5: Figuren viser artemisininens strukturformel

Artemisinin er dog ikke et optimalt lægemiddel, da det har en meget lille vandopløselighed. Man har dog fremstillet forskellige derivater af stoffet, som er mere vandopløselige. Stoffet er meget effektivt til at slå en infektion ned, og dræber malariaparasitten i alle stadier. Lægemidlet bruges

²⁴ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 61

²⁵ WHO, 2015, s. 263

derfor til behandling af kompliceret malaria²⁶ Men alligevel ses hyppige tilbagefald. Man ved endnu ikke hvorfor, men det er muligvis fordi, det ikke slå alle parasitterne ihjel. Man bruger derfor stoffet eller dets derivater i kombination med andre lægemidler.²⁷ Kombinationerne kaldes ACT (Artemisinin-combined therapies). Artemisinins virkningsmekanisme er ikke helt klar, men der findes flere hypoteser. En hypotese er, at artemisinin ligesom quinolin blokerer for dannelsen af hæmozoin. Her menes peroxidbroen at spille en rolle. Hypotesen understøttes af, at der er lavet artemisinin derivater uden en peroxidbro, som ingen antiparasitær effekt har vist. Blokeringen formodes at ske, da jern(II)-ionen i hæmgruppen aktivere peroxidbroen. Når peroxidbroen aktiveres, brydes bindingen mellem de to oxygenatomer. Når dette sker dannes et oxygen-centreret frit radikal på artemisinin. Herefter brydes den kovalente binding mellem det 3. og 4. carbonatom i ringen. Dette danner således et carbon-centeret frit radikal. På figur 6 ses artemisinin derivatet dihydroartemisinin, DHA, og hvordan der formodes, at frie jern(II)-ioner tilsat *in vitro*, aktiverer peroxidbroen.



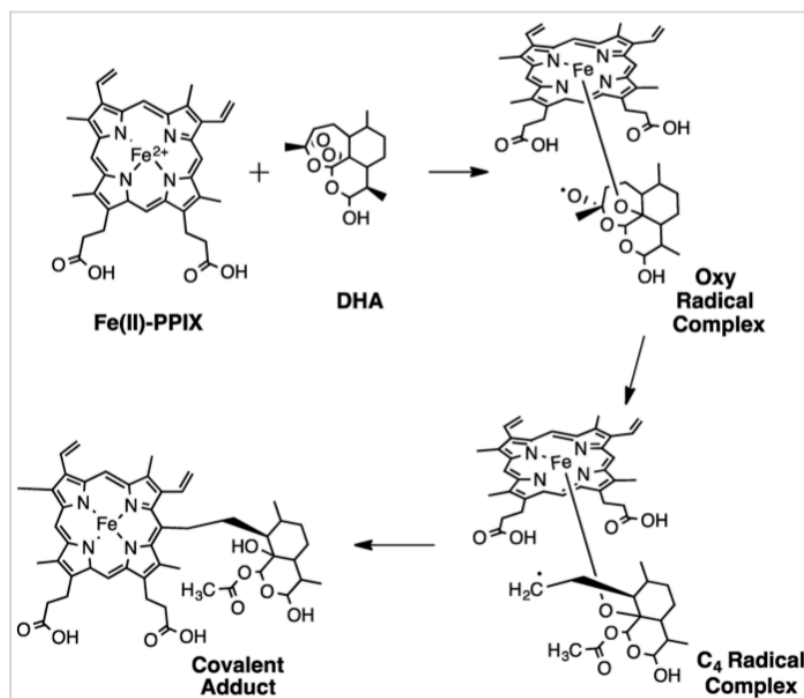
Figur 6: Figuren viser, hvordan det formodes, at jern(II)-ioner aktivere dihydroartemisinin og gør det til et reaktivt frit radikal.
Kilde: Heller, Laura E., 2019, Figur 4

Det dannede radikal vil kunne alkylere hæm og dermed forhindre dannelsen af hæmozoin.²⁸ Dette er vist på figur 7.

²⁶ Cui, Liwang, 2009

²⁷ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 64

²⁸ <https://www.mdpi.com/2414-6366/4/2/89/html>



Figur 7: Figuren viser reaktionen mellem dihydroartemisinin, DHA, og en hæmgruppe.
Kilde: Heller, Laura e., 2019, figur 6

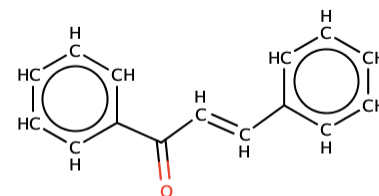
Da frit hæg, som tidligere nævnt er giftigt for parasitten, vil dette altså dræbe dem. Aktiveringen af peroxidgruppen vil også danne andre frie radikaler såsom $\text{OH}^\bullet$, som kan oxidere lipider og derved ødelægge parasittens membran.²⁹

Udover at være bekæmpende kan lægemidler også bruges som forbyggende midler mod malaria. Dette gives især til rejende, som vil besøge lande, hvor smitterisikoen for malaria er stor. Blandt forbyggende lægemidler er Malarone, som er en kombination af stofferne atovaquon og proguanil.³⁰ Der vil ikke blive gået mere i dybden med disse stoffers virkning i denne opgave.

8.Chalconsyntese

I forbindelse med denne opgave er den 5. og 6. marts 2020 på Odder Gymnasium blevet udført et kemisk forsøg, hvori stoffet trans-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on er blevet syntetiseret ved en aldolkondensation.

Der findes mange forskellige chalconforbindelser, som alle indeholder chalconskelettet 1,3-diphenylprop-2-en-1-on, hvis strukturformel er vist på figur 8. Chalconforbindelserne har vist at have en antiparasitær effekt, men dette uddybes heller ikke i denne opgave. Chalconskeletter er nemme

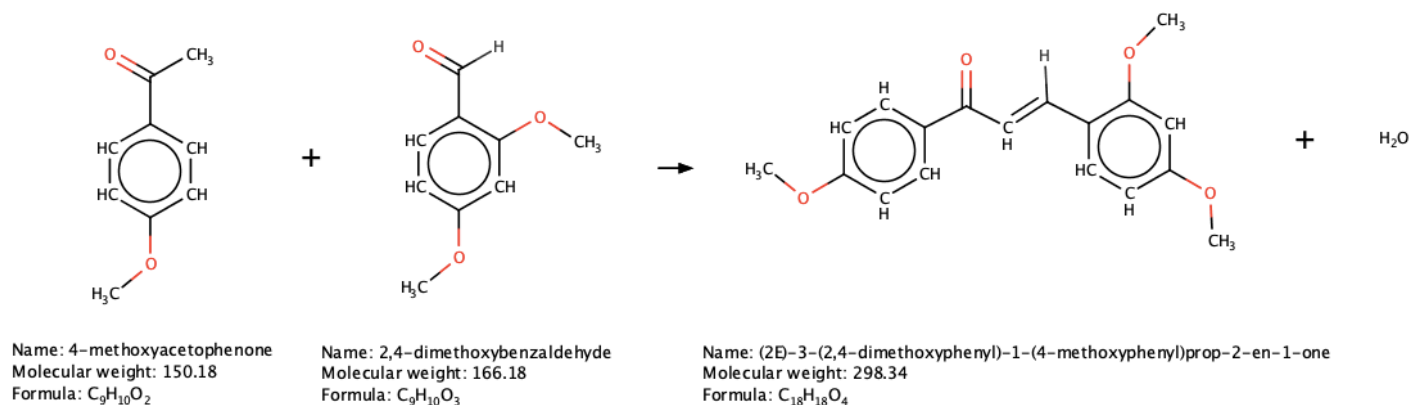


Figur 8: Figuren viser strukturformlen for chalconskelettet

²⁹ Christensen, Lars Porskjær, 2012, s. 186

³⁰ <https://min.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/100>

at syntetisere. Det er vigtigt for lægemiddelsindustrien, at enten kunne syntetisere naturstofferne, eller få gær- og bakterieceller til at producere det, da det vil være mindre tidskrævende end at lave planter og udvinde det fra planter.³¹ Formålet ved forsøget var at fremstille chalconen trans-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on ud fra 4-methoxyacetophenon og 2,4-dimethoxybenzaldehyd. På figur 9 er reaktionen vist.



Figur 9: Figuren viser reaktionen af chalconsyntesen

De to reaktanter, 4-metoxyacetophenon og 2,4-dimethoxybenzaldehyd, er begge upolære, men 2,4-dimethoxybenzaldehyd er mere polært grundet en ekstra ethergruppe. Produktets trans-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on er mere upolært end de to reaktanter.

Forsøget er udført ud fra øvelsesvejledningen fra "Kend kemien 2", som er vedlagt i bilag (bilag 1), hvor en selvproduceret tegning over forsøgets fremgangsmåde også er vedlagt. I øvelsesvejledningen fremgår også anvendt udstyr. Øvelsesvejledningens fremgangsmåde er flugt, dog med følgende modifikationer:

1. Reaktionsblandingen henstod i 4 timer, da der ikke før dette tidspunkt var observeret en reaktion. Dette ledte til, at der blev lavet yderligere tre TLC-analyser efter 2 ½, 3 og 4 timer.
2. Efter første sugfiltrering henstod den frafilterede reaktionsblandning yderligere 17 timer
3. Den første prøve omkrystalliserede i 17 timer
4. Den anden prøve omkrystalliserede i 3 timer

³¹ Christensen, Lars Porskjær, 2012, s.190

Grundet disse modifikationer, endte forsøget med forskellige to forskellige prøver. I det følgende vil udregningen for det teoretiske udbytte blive vist.

I skema 1 ses hvilke mængder af reaktanterne det blev brugt i forsøget.

Skema 1: Tilsatte mængde af reaktanter

Reaktant	Kemikalie	Mængde
1	4-methoxyacetophenon	1,569 g
2	2,4-dimethoxybenzaldehyd	1,663 g

Til udregningen af det teoretiske udbytte benyttes formelen

$$n = \frac{m}{M}$$

hvor n er stofmængde (målt i mol), m er masse (målt i gram), og M er molarmassen (målt i gram pr. mol).

Molarmassen for de stoffer, som indgår i reaktionen, er vist på figur 9. Stofmængderne beregnes.

Her vises et eksempel med 4-methoxyacetophenon, hvis molekylformel er $C_9H_{10}O_2$. Resultaterne af de øvrige udregninger indskrives i et skema 3 neden for.

$$n_{C_9H_{10}O_2} = \frac{m_{C_9H_{10}O_2}}{M_{C_9H_{10}O_2}}$$

$$n_{C_9H_{10}O_2} = \frac{1,569 \text{ g}}{150,18 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}$$

$$n_{C_9H_{10}O_2} = 0,01045 \text{ mol}$$

Stofmængden af 4-methoxyacetophenon er $0,01045 \text{ mol}$.

Da 2,4-dimethoxybenzaldehyd er den begrænsende faktor, vil produktet have samme stofmængde som denne reaktant. Massen af produktet, $C_{18}H_{18}O_3$, udregnes.

$$m_{C_{18}H_{18}O_3} = n_{C_{18}H_{18}O_3} \cdot M_{C_{18}H_{18}O_3}$$

$$m_{C_{18}H_{18}O_3} = 0,0100 \text{ mol} \cdot 298,34 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$m_{C_{18}H_{18}O_3} = 2,986 \text{ g}$$

Det teoretiske udbytte af syntese skal dermed være 2,986 g.

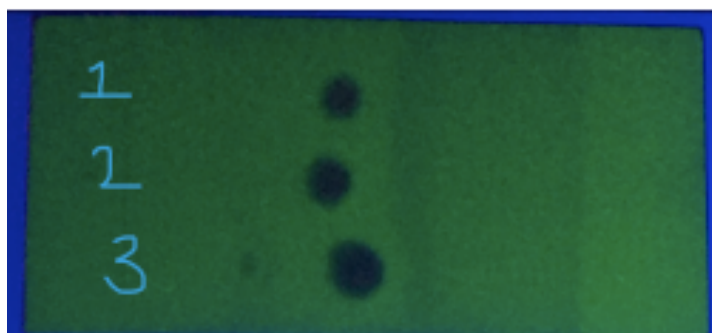
Alle resultater er indskrevet i skema 2 (dog ikke for vand, da dette er på gas form og dermed ikke er relevant for det endelige resultat).

Skema 2: Teoretisk udbytte af chalconsyntese

	$C_9H_{10}O_2$ (s)	+	$C_9H_{10}O_3$ (s)	→	$C_{18}H_{18}O_3$ (s)	+	$H_2O(g)$
m	1,569 g		1,663 g		2,986 g		-----
M	$150,18 \frac{g}{mol}$		$166,18 \frac{g}{mol}$		$298,34 \frac{g}{mol}$		-----
n	0,01045 mol		0,0100 mol		0,0100 mol		-----

Forsøget blev fulgt med TLC-analyser, og da både reaktanterne og produktet er upolære, er der også brugt en upolær løbevæske (se bilag 1). På figur 10 ses den første TLC-analyse.

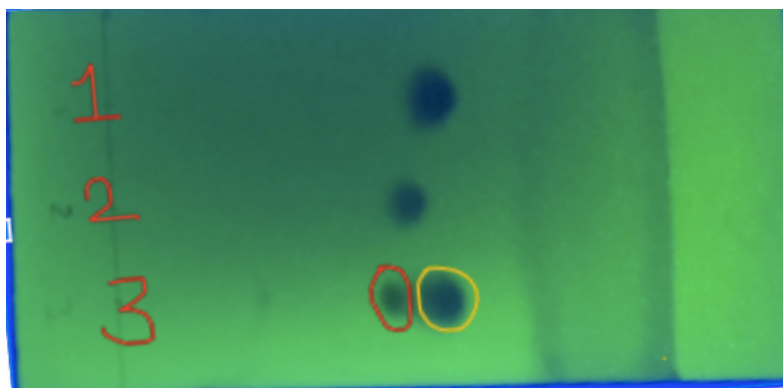
Der ses tre prikker, hvor prik 1 er 4-methoxyacetophenon, prik 2 er 2,4-dimethoxybenzaldehyd.



Figur 10: På billedet ses en TLC-analyse af reaktionsblandingen og referencestofferne ved forsøget start. Prik 1: 4-methoxyacetophenon. Prik 2: 2,4-dimethoxybenzaldehyd. Prik 3: Reaktionsblandning

Disse to prikker bruges som referenceprikker. Prik 3 er reaktionsblandingen. Da prikkerne er store, er det svært at få et ordenligt indtryk af, hvor langt de hver især er løbet, men ud fra viden om deres polaritet brude prik 1 vandre længere end prik 2, hvilket også er tilfældet. Efter som prik 3 er reaktionsblandingen ved forsøgets start, er der altså både reaktant 1 og 2 i blandingen, og det brude derfor ikke vandre længere en reaktant 1. Dog ses det på figur 10 at prik 3 er meget stor, så det er svært at vurdere, om den er vandret længere end reaktant 1, eller om den blot har en større diameter.

Efter 4 timer sås en tydelig adskillelse af produktet. Dette ses på figur 11, hvor de to prikker er markeret med en rød og en gul cirkel. Da produktet af reaktionen er mere upolær, end de to reaktanter, forventes det at det også dette er vandret længere end begge reaktanterne.



Figur 11: Billedet en TLC-analyse af reaktionsblandingen og referencestofferne efter 4 timer.. Prik 1: 4-methoxyacetophenon. Prik 2: 2,4-dimethoxybenzaldehyd. Prik 3: Reaktionsblandning

Det ses som at prikken, som har vandret længst fra reaktionsblandingen (gul), har vandret cirka lige så langt som reaktant 1. Dette indikere derimod, at den gule prik er reaktanten og den røde er produktet. For at underbygge denne hypotese vendes blikket mod udregningen af det teoretiske udbytte (Skema 2). Her ses det, at den begrænsende faktor er reaktant 2. Dette betyder, at der stadig vil være noget af reaktant 1 tilbage, når reaktant 2 er opbrugt, og den røde prik vil derfor være produktet. Dette går dog imod, at produktet er mere upolært end de to reaktanter og derfor antages det, at produktet er prikken markeret med gul.

Ved forsøgets afslutning blev produktet afvejet. Skema 2 viser mængderne af produkterne i prøve 1 og 2, hvor prøve 1 er prøven, som omkrystalliserede i 17 timer, og prøve 2 er prøven, som omkrystalliserede i 3 timer.

Skema 3: Udbytte af chalconsyntese

Prøve	Mængde
1	0,025 g
2	0,775 g

Som udregnet tidligere i opgaven var der teoretiske udbytte 2,986 g, hvilket er højere end det praktiske udbytte. Nedenfor udregnes det procentvise udbytte.

$$\%vis\ udbytte = \frac{\text{praktisk udbytte}}{\text{teoretisk udbytte}} \cdot 100\%$$

$$\%vis\ udbytte = \frac{0,025\text{ g} + 0,775\text{ g}}{2,986\text{ g}} \cdot 100\%$$

$$\%vis\ udbytte = 27\%$$

Der er således opnået et udbytteprocent på 27%.

Udbyttet af det endelige produkt blev noget lavere end forventet. Dette kan skyldes flere forskellige faktorer. Blandt andet tabes noget af produktet hver gang det sugefiltreres og overføres til et nyt bægerglas. Det kan også ses på TLC-pladerne, at det er noget reaktant tilbage. Reaktionen er derfor ufuldstændig, og dette har dermed betydning for det endelige udbytte.

For at vurdere produktets renhed, kan der bruges forskellige analysemetoder:

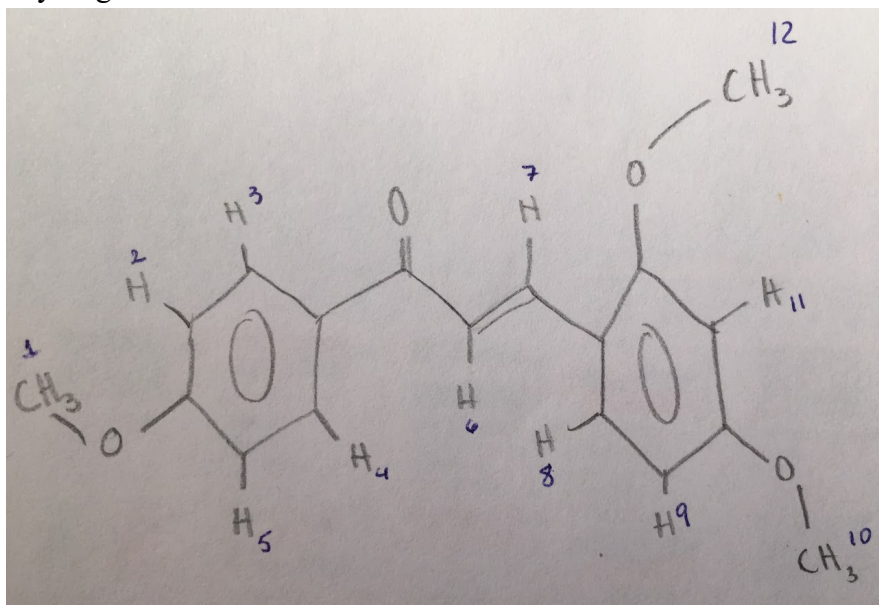
- Smeltepunkts analyse
 - Et urent stof vil have et lavere smelte punkt end det rene stof
- ^1H -NMR-analyse
 - Analyse kan bruges til at vurdere, stoffets struktur
- IR-analyse
 - Analysen kan bruges til at vurdere, hvilke funktionelle grupper, som indgår i stoffet

Produkterne blev den 6/3-20 sendt til ^1H -N MR og IR analyse på Aarhus Universitet, Institut for Kemi, for at se, hvor rene de dannede stoffer er. Da resultaterne under opgavens tilblivelse ikke er kommet, vil der i de følgende afsnit blive forklaret, hvordan de forventede spektre vil se ud.

8.1. ^1H -NMR

Når der laves en ^1H -NMR-analyse af et stof, vil man ud fra spektret kunne vurdere stoffets struktur.

På figur 12 ses strukturformlen for det dannede produkt. Hvert hydrogenatom eller gruppe af hydrogenatomer har fået til delt et nummer fra 1 til 12.



Figur 12: Figuren viser strukturformlen for produktet, trans-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on.

Af strukturformlen fremgår det, at der er 6 forskellige hydrogenatomer på molekylet. H-atomerne inddeles i grupper med bogstaverne a til f, for at danne et overblik og give en bedre forståelse af skema 5, som viser det forventede tilordninger af et ^1H -NMR-spektre af produktet vil se ud.

Grupperne af hydrogenatomer er:

a) 1, 10 og 12

b) 2, 5 og 9

a) 3, 4 og 8

b) 11

c) 6

a) 7

De kemiske skift er opskrevet ud fra viden om de forskellige atomers elektronegativitet og ^1H -NMR korrelationsdiagrammet som ses i bilag 4.

Skema 4: Forventede tilordning af ^1H -NMR-spektret for produktet

Gruppe	Kemisk skift	Integral	Multiplicitet	Kobling	Tilordning
a	Mellem/lav (1-4)	9	triplet	2	-CO-CH ₃
b	Høj (6-9)	3	dublet	1	-CO-CH=CH-
c	Høj (6-9)	3	dublet	1	-CO-CH=CH-CO
d	Høj (6-9)	1	singlet	0	-O-C=CH-C-O
e	Høj/Mellem (4-6)	1	dublet	1	-CH-CH-C=O
f	Høj/Mellem (4-6)	1	dublet	1	O=C-CH=CH-C-

8.2. IR-analyse

På figur 12 er strukturformen for produktet vist. Når der laves en IR-analyse af et stof, vil IR-spektret vise absorptionsbånd af molekylets forskellige vibrationer. Der laves et skema med hvilket funktionelle grupper, der er i produktet og frekvensen, hvor de forskellige vibrationer opstår.

Skema 5: Forventede IR-absorptioner af produktet

Frekvens (tabelværdi)	Intensitet	Tilordning	Funktionelgruppe
1080-1020 cm ⁻¹	Stærk	C-O stræk	Ether
1470-1370 cm ⁻¹	Svag/medium	C-H bøj	(Alkan)
1600-1575 cm ⁻¹ , 1500-1450 cm ⁻¹	Medium	C=C stræk	Aromat
1670-1600 cm ⁻¹	Svag/medium	C=C stræk	Alken

1715 cm ⁻¹	Stærk	C=O stræk	Keton
3000-2800 cm ⁻¹	Stærk/medium	C-H stræk	(Alkan)
3100-3000 cm ⁻¹	Stærk/medium	C-H stræk	Alken/aromat

8.3. Konklusion af chalconsyntese

Af forsøget kan det konkluderes, at der er blevet syntetiseret et stof. Det vides dog ikke, hvor rent stoffet er, da der ikke er kommet svar fra Aarhus Universitet. Af forsøge lykkedes det at få en udbytteprocent på 27%.

9. Undvigelsesmekanismer

Når en fremmede mikroorganisme trænger ind i et menneske aktiveres immunforsvaret, som vil forsøge af nedbryde mikroorganismen hurtigst muligt, så den ikke volder skade på individet. Dog har malariaparasitten indtil flere mekanismer, som gør at både immunforsvaret og lægemidlers virkning kan nedsænkes eller helt udeblive. I det følgende afsnit vil immunforsvarets funktion blive beskrevet, hvorefter nogle af malariaparasittens undvigelsesmekanismer vil blive forklaret.

Immunforsvaret består af to dele; det medfødte immunforsvar og det adaptive immunforsvar. Det medfødte immunforsvar – også kaldet det uspecifikke forsvar – omfatter en række fagocytotiske celler såsom makrofager. Det adaptive immunforsvar – også kaldet det specifikke forsvar – består af B-lymfocytter, T-lymfocytter og antistoffer. Det adaptive immunforsvar øger sin effektivitet, hver gang et individ inficeres af en patogen.³² Når et individ vaccineres, sprøjtes svækkede eller døde patogener mikroorganismer ind i kroppen. Mikroorganismerne udtrykker nogle antigener på overfladen, som immunforsvaret kan genkende som værende fremmede. Dette sætter gang i en immunrespons, hvor makrofager i første omgang udstiller mikroorganismens antigener på en receptor kaldet MHC II. Samtidigt udskilles nogle signalstoffer, cytokiner, som både kan aktivere komplementsystemet, andre makrofager og T-hjælpeceller. T-hjælpecellerne er den del af det adaptive immunforsvar. Cellerne har en T-celle-antigenreceptor, TCR, og et CD4-protein. Disse to komponenter kan bindes til makrofagernes MHC II-receptorerne. Ved bindingen udskilles andre cytokiner, som aktiverer B-lymfocytter. Når B-lymfocytterne aktiveres deler de sig til forskellige slags celler: B-huskeceller og plasmaceller. Plasmacellerne producerer antistoffer, som kan binde sig til patogenerne og dermed pacificere den sygdomsfremkaldende mikroorganisme. B-

³² Jakobsen, Palle Høy, 2012, s.14-15

huskecellerne husker de fremmede antigener, hvilket gør, at næste gang et individ bliver udsat for samme patogen, vil produktionen af antistoffer ske hurtigere end første gang. Dette betyder, at den fremmede mikroorganisme uskadeliggøres, inden individet bliver sygt.³³

Malariaparasitten befinder sig det meste af sin livscyklus i menneskets røde blodlegemer. De røde blodlegemer udtrykker ikke MHC-receptorer på deres overflade.³⁴ Dette gør altså, at parasitten kan gemme sig for makrofager og T-lymfocytter og giver dem derfor mulighed for at overleve og udvikle sig i masse vis.

I forbindelse med kortlægningen af *P. falciparums* genom i 2002 blev en familie af gener, døbt ”var”, opdaget. Malariaparasitten har 14 kromosomer og fordelt på disse, er 50-60 forskellige *var*-gener. *Var*-generne koder for forskellige varianter af proteinet kaldet Plasmodium falciparum Erythrocyte Membran Protein 1 (PfEMP1). Proteinerne er adhæsionsproteiner og er vigtige for parasitten. Proteinets udtrykkes på overfladen af de røde blodlegemer og gør, at blodlegemerne kan binde sig til kapillærerne. Dette forhindrer blodlegemerne og dermed også parasitten i cirkulere rundt i blodbanerne, og parasitten undgår derfor også milten, hvor indicerede røde blodlegemer ellers ville blive opdaget og nedbrudt af makrofager.³⁵ Udover at parasitten kan udtrykke mange forskellige variationer af PfEMP1, kan den også variere, hvilke former for proteiner den udtrykker. Proteinets fungerer som antigener for det inficerede individs immunforsvar. Dette medfører, at immunforsvaret tager lang tid om at bekæmpe parasitten, da det skal igangsætte en lang kæde af reaktioner for at danne antistoffer til de nye antigener. Denne antigenvariation gør det vanskeligt at udvikle en vaccine, som kan beskytte fuldstændigt. Dette vil blive diskuteret senere i opgaven.

10. Fremtidige muligheder for at begrænse malaria

Forskere arbejder hele tiden på at begrænse malaria ved både at udvikle midler til at bekæmpe allerede malariainficerede patienter og ved at udvikle midler til at forebygge udbredelsen af parasitten. I dette afsnit vil fremtidige metoder til forebyggelse af malaria blive diskuteret. Herunder vil også fordele og ulemper ved de forskellige metoder blive diskuteret.

³³ Bidstrup, Bodil Blem, 2016, s.23-26

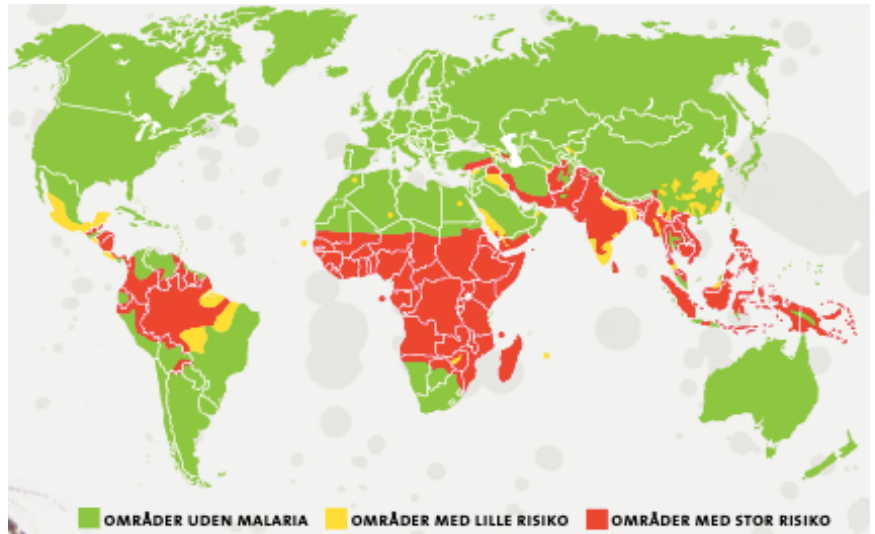
³⁴ www.biotechacademy.dk

³⁵ Lauridsen, Julie Aaberg - www.biotechacademy.dk

10.1. Malaria - et problem for de fattige

Da malariaparasitten kun kan udvikle

sig i *Anopheles*-myggen, hvis temperaturen er mellem 16 og 33 °C er det begrænset, hvor i verden parasitten er udbredt. På figur 13 ses et kort over det område, hvor malaria udgør en risiko. Som det ses på kortet, udgør store dele af det afrikanske kontinent et område med stor smitte risiko. Befolkningerne i de fleste afrikanske lande lever i fattigdom. Her er det et problem at få råd til midler i mod malaria og mange vil



Figur 13: Figuren viser, hvor i verden der er risiko for blive smittet med malaria. Kilde: Det medicinerede menneske figur 3.1, s. 54

spare på den medicin, de får eller køber. Dette betyder, at når et individ er symptomfrit, vil det holde op med at tage medicin, også selv om infektionen ikke er blevet bekæmpet endnu. Dette er et problem, da de vil give parasitterne mulighed for at danne modstandsdygtighed og dermed blive resistente overfor det pågældende lægemiddel. Dette er altså en stor udfordring, når det kommer til at bekæmpe malaria. Et andet problem, der hæmmer kampen mod malaria, er medicinalindustriens tankegang. Det er langt mere attraktivt at forske i og udvikle lægemidler til sygdomme, der er udbredte i vesten, da medicinalindustrien på den måde øger sin chance for stor økonomisk overskud.³⁶ Ifølge WHO var der i 2018 228 millioner tilfælde af malaria på verdensplan. Dette ledte til 405.000 døde, hvoraf 272.000 var børn under 5 år. Afrika udgjorde 93% af smitte tilfældene og af antal døde 94% afrikanere.³⁷ Behovet for at udvikle midler, der kan forebygge malaria er derfor stort. Etisk vil det således være en stor fordel at forebygge og bekæmpe malaria, men kigger man på det populationsmæssigt, vil opstå et problem. Vi er allerede mange mennesker på jorden, og tallet stiger efterhånden, som teknologien udvikler sig, hvilket leder til, at børnedødeligheden falder. Befolkningstallet stiger mest i Afrika og ved at udvikle midler til at forebygge malaria, vil der blive langt flere, der overlever. Dog viser erfaring, at når et land udvikler sig på alle parametre – økonomisk, uddannelsesmæssigt, sundhedsmæssigt – vil kvinder føde færre

³⁶ Madsen, Lise Pentter, 2005, s. 58

³⁷ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

børn.³⁸ Derfor skal man på samme tid med begrænsningen af malaria også sørge for at give landene mulighed for at udvikle sig på ovennævnte punkter.

10.2.Malariavaccine

Forebyggelse af malaria kan gøres på flere måder. I det følgende vil en potentiel malariavaccine og dens fordele og ulemper blive diskuteret og vurderet.

Når man vaccinerer, sker der en mild stimulering af immunforsvaret. Immunforsvaret “lærer den fremmede mikroorganismer at kende”. B-huskeceller vil huske antigenerne på den fremmede organisme, og næste gang et individ inficeres med samme mikroorganisme, vil produktionen af antistoffer, som kan pacificere den givne mikroorganisme, gå væsentlig hurtigere. Det vil altså være en fordel for især folk, som bor i områder, hvor smitterisikoen for malaria er høj at få en vaccine, som dermed sikrer, at de bliver immune over for parasitten. Men udviklingen af en vaccine er en lang og omkostningsfuld proces. I artiklen ”Danske forskere er langt fremme med malariavaccine” af Kristian Sjøgren (13/9-12, www.videnskab.dk) fremhæves, at danske forskere, ledet af seniorforsker Michael Theisen, har arbejdet på en malariavaccine, som har været 20 år undervej. Vaccinen skal få kroppen til at danne antistoffer mod to af overfladeproteiner, som malaria parasitten udtrykker, når den er i merozoit-stadiet og altså befinder sig blodet, hvor den efterfølgende kan trænge ind i røde blodlegemer (Se afsnittet ”Parasittens livscyklus i mennesket”). Selvom forskerne har arbejdet på vaccinen i 20 år, er der stadig langt til, at den potentielt kan bruges. Når lægemidler udvikles skal de gennem fire testfaser. Faserne kan varer mellem ét og fire år og er meget omkostningsfulde. Vaccinen var, da artikel blev skrevet i 2013, i fase to, hvilket betyder, at den blev testet på et bestemt antal personer og i dennes tilfælde 2000 afrikanske børn i Gabon, Ghana, Burkina Faso og Uganda. På trods af at vaccinen var nået så langt i udviklingen, vidste forskerne på det givne tidspunkt ikke om vaccinen overhovedet ville have en indvirkning på udviklingen af malaria. Forsøgene i fase to koster op mod 70 millioner af kroner. Hvis vaccinen så viser sig, at have en tilstrækkelig indvirkning, vil den kunne gå videre til fase tre. Igen skal forskerne finde økonomisk støtte til at videreudvikle vaccinen. Vaccinen skal ikke blot vise antiparasitær effekt, den skal også gøre det i et omfang, så det nytter noget. Ifølge Michael Theisen, ville han ”[...] svæve på en lyserød sky,” hvis vaccinen viste at kun give en beskyttelse på

³⁸ Hoffmann, Thomas, 2018

60%. Hvis man sammenligner det med poliovaccinen, så udøver den efter 3 doser en beskyttelse på 99% til 100%.³⁹ Michael Theisen ønske om 60% beskyttelse er altså væsentlig lavere. Dette kan skyldes, at vaccinen netop kun befandt sig i fase to, og der derfor var mulighed for at videreudvikle den i de senere faser. Desuden har det vist sig, at det er meget svært at udvikle en malariavaccine, hvilket også kan ses, da kun er få potentielle vacciner, som er nået til fase to. Som beskrevet i afsnittet “Undvigelsesmekanismer” kan parasitten udtrykke mange forskellige proteiner, som immunforsvaret opfatter som antigener, men disse antigener bliver hele tiden varieret. Dette er således en udfordring, når det kommer til udviklingen af en malariavaccine, da parasitten jo kan ændre sine antigener, og det derfor kan være svært at finde ud af, hvad vaccinen skal ramme.⁴⁰ Det formodes, at den vaccine, som omtales i artikel “Danske forskere er langt fremme med malariavaccine” kaldes GMZ2. Som også skrevet i artiklen skal vaccinen få kroppen til at producere antistoffer mod to proteiner, som udtrykkes af parasitten i meroziot-stadiet. Målet med vaccinen er denne immunitet over for parasitten i meroziot-stadiet inden den trænger ind i de røde blodlegemer, og dermed “gemmer” sig for immunforsvaret.⁴¹ GMZ2-vaccinen viste sig ikke at virke og projektet er derfor blevet lukket ned.⁴² Dog har samme seniorforsker, Michael Theisen, opstartet et nyt projekt, der omhandler en ny vaccine. Vaccinen er såkaldt “altruistisk” vaccine. Formålet med den er få det vaccinerede individ til at producere antistoffer mod parasitten, når den befinder sig i malariamyggene.⁴³ Antistofferne skal ramme et proteinet Pfs48/45, som er kritisk for parasittens kønnet formering.⁴⁴ Parasitten vil derfor blive dræbt inde i myggen, og myggen vil derfor ikke kunne fortsætte den onde infektion cirkel. Dette vil være en fordel, da der i myggen kun er ca. 200 parasitter i modsætningen til mennesker, hvor de hurtigt kan udvikle sig til flere tusinde. Vaccinen er dog stadig kun i de kliniske faser, så idet virkningen af vaccinen kun er testet *in vitro*, vides det altså ikke, om den virker *in vivo*.⁴⁵

10.3.CRISPR og gene drive

En anden mulig metode, der kan bruges til at forbygge malaria, er gene drives. Forskere arbejder på, hvordan man ved hjælp af CRISPR-teknologi kan igangsætte gene drives i malariamyg, som til

³⁹ <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/hcp/effectiveness-duration-protection.html>

⁴⁰ Frank, Lone, 2020, 11:25-11:42

⁴¹ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1511966459322-064fb075-85ffe2e0-aa0d>

⁴² Frank, Lone, 2020, 38:50-39:10

⁴³ <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2019/18-millioner-euro-fra-eu-til-udvikling-af-malarivaccine>

⁴⁴ Frank Lone, 2020, 10:55-11:18 + 27:50-28:17

⁴⁵ Frank Lone, 2020, 24:23-24:48

sidst medfører, at denne myggepopulation kollapse. ⁴⁶ Gene drives har til formål at fremme nedrivningen af nogle specifikke alleler. Dette gøres ved, at i et laboratorium dyrke nogle myg, som indeholder generne for gene drivet. Dette består af genet for Cas9-proteinet, gensekvensen som skal agere som gRNA for Cas9 og nogle sekvenser i hver ende, som er homologe med det sted, man vil lave et brud. Gene drivet indsættes i stamceller til hunmyggenes kønsceller og er recessivt. Dette betyder, at laboratoriemyggen ikke bliver berørt af gene drivet, men det gør deres afkom derimod. Hvis laboratoriemyggen slippes fri og får afkom med en "vildtype-myg" vil afkommet få en allel fra hver forældre og dermed være heterozygot. Men da den ene allel indeholder et gene drive vil dette blive aktiveret og Cas9-proteinet vil ved hjælp af gRNA finde den sekvens på vildtype-allelen som er homolog med gene drive-sekvensens ender. Cas9 vil lave et dobbeltstrengs brud, og cellens reparationsmekanismer (HDR) vil reparere bruddet med gene drivet som skabelon. Herved bliver myggen homozygot og dermed infertil. ⁴⁷ Gene drive metoden menes, at kunne udrydde malariamyggen på 1-2 år. ⁴⁸ Dette vil være en stor fordel, når man ser på tallene af inficerede og døde hvert år. Ved at bruge metoden, vil man hurtigt efter at have implementeret den kunne se en tydelig forskel. Dog er der en række risici i brugen af metoden. Blandt andet ved man ikke præcist, hvilken effekt det vil have, at udrydde en hel art. Man ved heller ikke om parasitten vil mutere og dermed kunne leve i en anden myggeart.

På baggrund af viden om gene drive metoden og en potentiel malariavaccine vurderes de begge til at være mulige løsninger til fremtidig forebyggelse og bekæmpelse af malaria. Taget den ene metode i betragtning af den anden, vil man ved at bruge gene drive metoden kunne redde mange liv på kort tid, da den vurderes til at kunne udrydde malariamyggen på 1-2 år. I modsætningen til dette vil udviklingen af en effektiv vaccine tage mindst 15 år og muligvis mere. Dog ved man ikke, hvilke konsekvenser det at få for økosystemer at udrydde en hel myggeart. Her vil det altså være en fordel at bruge den tidligere omtalte altruistiske vaccine, da den vil dræbe malariaparasitten i myggen men ikke selve myggen. Dog beskytter den altruistiske vaccine ikke direkte de individer, der bliver vaccineret, og det vil derfor være fordelagtigt at lave en vaccine, som både forbygger infektioner, og dræber parasitten i myggen.

⁴⁶ <http://www.etiskraad.dk/etiske-temaer/genteknologi/undervisning-til-gymnasieskolen/gene-drive/biologitekst>

⁴⁷ <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/crispr-cas9/#1542922504885-707105ea-af07>

⁴⁸ Jakobsen, Rasmus Kragh, 2017

11. Konklusion

Som afslutning på opgaven er der en række konklusioner der kan drages. Malaria er en infektionssygdom forårsaget af parasitten af slægten *Plasmodium*. Parasitten har to værtsorganismer, mennesker og myggen af slægten *Anopheles*, hvori den gennemgår en kompliceret livscyklus, som indebærer en række morfologiske ændringer. Parasitten nedbryder det inficerede individs røde blodlegemer og dermed også hæmoglobin. Når dette sker omdanner den frie hæmgrupper til krystallet hæmozion. Der er opdaget og udviklet indtil flere lægemidler, som vil forhindre denne mekanisme. Disse lægemidler er blandt andet quinin og artemisinin, som begge blokerer for parasittens evne til at omdanne frie hæmgrupper til hæmozion. Da chalcon-skeletter har vist sig både at være nemme at syntetisere og have en effekt på malariaparasitten, er der blevet udført en chalconsyntese, som førte til dannelsen af 0,8 g trans-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-1-on, hvilket var en udbytte procent på 27%. Renheden af produktet vides ikke, da svar fra ¹H-NMR- og IR-analyser fra Aarhus Universitet stadig venter.

Malaria er et stort sundhedsproblem især i fattige lande. Forskere arbejder derfor på at udvikle nye metoder, der kan forebygge, bekæmpe og begrænse malaria. Forebyggende metoder er blandt andet ved udviklingen af en malariavaccine og ved at udrydde malariamyggen med gene drive-teknologi. Til trods for at der er ulemper såvel som fordele ved begge metoderne udviser de begge potentiale til at blive det store gennembrud i malariaproblemet.

12. Litteraturliste

Blidstrup, Bodil Blem og Benthe Schou, *Biotechnologibogen 4*, Nucleus, 2016

Christensen, Lars Porskjær m.fl, *BioteK 2. Anvendt bioteknologi*, L&R Uddannelse, 2012

<https://www.kemifokus.dk/wp-content/uploads/sites/7/DAK1-2001-s14-17.pdf> (besøgt: 7/3-20)

Cui, Liwang og Xin-zhuan Su, "Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin", ncbi.nlm.nih.gov, 7. oktober, 2009

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778258/> (Besøgt: 11/3-20)

Fong, Kim Y og David W Wright, "Hemozion and antimalarial drug discovery", ncbi.nlm.nih.gov, august, 2013

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928194/> (besøgt: 8/3-20)

Heller, Laura E. og Paul D. Roepe, "Artemisinin-Based Antimalaria Drug therapy: Molecular Pharmacology and evolving Resistance", www.mdpi.com, 4. juli , 2019

<https://www.mdpi.com/2414-6366/4/2/89/htm#B29-tropicalmed-04-00089> (besøgt 13/3-20)

Hoffmann, Thomas, "Skal vi bremse overbefolkning for at redde verden?", 11. juli, 2018

<https://videnskab.dk/kultur-samfund/skal-vi-bremse-overbefolkning-for-at-redde-verden> (Besøgt: 13/3-20)

Hoffmann, Thomas, "Sådan laver man ny medicin", videnskab.dk, 15. januar 2011

<https://videnskab.dk/miljo-naturvidenskab/sadan-laver-man-ny-medicin> (Besøgt: 12/3-20)

Jakobsen, Palle Høy og Ib Christian Bygbjerg, *Immunologi - globale udfordringer og infektionssygdomme*, Nucleus, 2012

Jakobsen, Rasmus Kragh, "Gene drive: Forskere vil udslette malaria med kontroversiel teknologi", videnskab.dk, 25. april 2017

<https://videnskab.dk/krop-sundhed/gene-drive-forskere-vil-udslette-malaria-med-kontroversiel-teknologi> (Besøgt:

Kristiansen, Kim Rongsted, *Aurum. Kemi for gymnasiet 3*, L&R Uddannelse, 2008

Madsen, Lise Penter og Rolf Haugaard Nielsen, *Det medicinerede menneske*, Danmarks Farmaceutiske Universitet, 2005

WHO, *Guidelines for the treatment of malaria – 3rd edition*, 2015, s. 267

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf?sequence=1
(besøgt: 9/3-20)

Internet

cdc.gov, "Malaria"

<https://www.cdc.gov/parasites/malaria/> (Besøgt: 11/3-20)

cdc.gov, "Vaccines and Preventable Diseases"

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/hcp/effectiveness-duration-protection.html> (Besøgt: 15/3-20)

Deichmann, Marcus m.fl, "CRISPR/CAS9 – Den genteknologiske revolution", biotechacademy.dk

<https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/crispr-cas9/#1542922504885-707105ea-af07> (Besøgt: 15/3-20)

Etiskraad.dk, "1-2-3 gene drive! Sådan gør man"

<http://www.etiskraad.dk/etiske-temaer/genteknologi/undervisning-til-gymnasieskolen/gene-drive/biologitekst> (Besøgt: 15/3-20)

Lauridsen, Julie Aaberg m.fl, "Malaria", Biotechacademy.dk

<https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/malaria/#1511966459322-064fb075-85ffe2e0-aa0d> (besøgt 4/3-20)

min.medicin.dk, "Malaria",

<https://min.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/100> (Besøgt: 13/3-20)

ssi.dk, "18 millioner euro fra EU til forsøg med nye malariavacciner udviklet på SSI"

<https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2019/18-millioner-euro-fra-eu-til-udvikling-af-malarivaccine> (Besøgt: 15/3-20)

who.int, "Malaria",

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (Besøgt: 14/3-20)

Andet materiale

Frank Lone, ”24 spørgsmål til professoren – Den omvendte vaccine”, 30. januar 2020,
weekendavisen.dk

<https://www.weekendavisen.dk/2020-5/24spørgsmaal/den-omvendte-vaccine> (Besøgt 15/3-20)

13.Bilag

13.1.Bilag 1

Chalconsyntese:

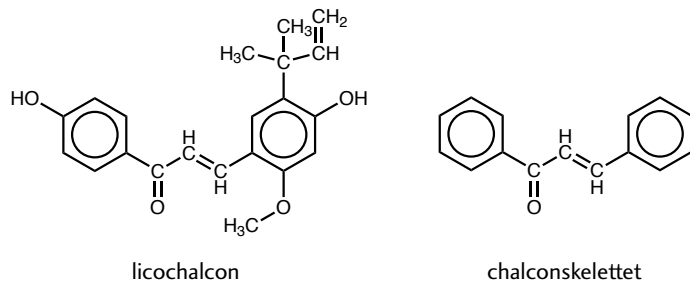
Chalconsyntese

Kapitel 9: Medicin

Problemstilling



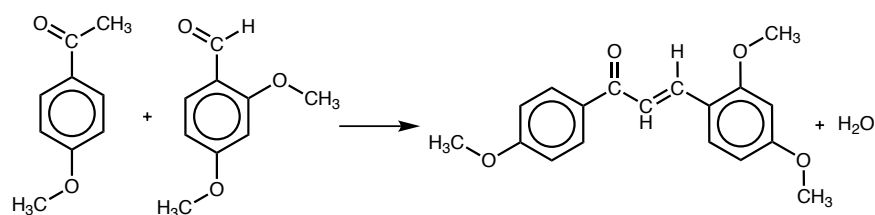
I 1972 blev noget kinesisk plantemedicin undersøgt for virkning mod malariaparasitter. Man fandt, at plantemedicinen havde en hæmmende virkning på malariaparasitten, og det virksomme stof blev isoleret og strukturoklaret. Stoffet var licochalcon, som indeholder det karakteristiske chalconskelet, 1,3-diphenylprop-2-en-1-on



Der arbejdes nu med udvikling af nye lægemidler mod malaria, med udgangspunkt i licochalcones struktur.

Chalconer findes i mange planter, hvor de ofte bidrager til at give planterne farve.

Vi vil fremstille chalconen *trans*-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on ud fra 4-methoxyacetophenon og 2,4-dimethoxybenzaldehyd ved en speciel type kondensation, som kaldes en aldolkondensation



**Forarbejde**

1. Undersøg, hvilke R- og S-sætninger der gælder for de stoffer, I skal arbejde med.
2. Forklar de systematiske navne for reaktanterne og produktet.
3. Når natriumhydroxid blandes med ethanol, sker der en overførsel af hydroner, en hydronolyse. Skriv reaktionsskemaet.
4. Forklar, at reaktionen, der fører til dannelsen af chalconen, kan karakteriseres som en kondensation.
5. Vurder stoffernes blandbarhed med ethanol ud fra molekylstrukturer.
6. Begrund, ud fra chalconens struktur, at stoffet er gult, dvs. at stoffet absorberer lys i det synlige område.

Udførelse

1 g natriumhydroxid opløses i 50 mL ethanol i en konisk kolbe.

1,50 g 4-methoxyacetophenon blandes med 1,66 g 2,4-dimethoxybenzaldehyd og opløses i 50 mL ethanol i et bægerglas. Natriumhydroxidopløsningen tilsættes under omrøring. Et urglas lægges over bægerglassets munding og blandingen henstilles, mens reaktionen forløber.

Reaktionen følges ved TLC, idet der udtages prøver med 30 minutters intervaller, indtil reaktionen er løbet til ende. Reaktanterne påføres som referencestoffer.

1. TLC-analyse

Løbevæske hældes i chromatografkarret til en væskehøjde på ca. 1/2 cm, hvorefter låget lægges på karret, så luften i chromatografkarret mættes med dampe fra løbevæsken.

Klip en 6 cm bred og 8 cm lang kiselgelplade og tegn med blyant en startlinje 1 cm oppe fra en af de korte sider. Marker 3 punkter på startlinjen adskilt 1,5 cm fra hinanden.

Opløs ca. 0,1 g 4-methoxyacetophenon og 2,4-dimethoxybenzaldehyd i 5 mL løbevæske i hvert sit reagensglas.

Opløsningerne påføres hver sit markerede punkt på startlinjen med hver sit hårrør. Dyp hårrøret i opløsningen, og lad det derefter berøre et punkt på startlinjen, indtil der ses en lille våd plet med en diameter på ca. 2 mm.

Med hårrør udtages en prøve fra reaktionsblandingen, som på samme måde sættes på et punkt på startlinjen. Påsætning af stofferne gentages et par gange, men pletterne skal tørres, fx med hårtørre, før hver gentagelse.

Apparatur*Fælles*

- vægt
- chromatografkar med låg
- UV-lampe

Hvert hold

- konisk kolbe, 100 mL
- bægerglas, 50 mL, 150 mL
- måleglas, 50 mL
- urglas
- to små reagensglas
- hårrør
- varmeplade
- spatel
- »5549« kiselgelplader med fluorescens-indikator, 60 F
- büchnertragt med filtrerpapir og sugokolbe
- vandluftpumpe

Kemikalier

- 4-methoxyacetophenon
- 2,4-dimethoxybenzaldehyd
- natriumhydroxid
- ethanol
- løbevæske (toluen: ethyl-ethanoat, 9:1)

Sikkerhed

Kisgelpladen anbringes forsigtigt i chromatografkarret, så startlinjen er ca. 1/2 cm over løbevæsken. Læg låget på, og lad løbe-væsken trække ca. 7 cm op af pladen.

Kisgelpladen tages op, tørres og betragtes under en UV-lampe. Når der ikke længere ses rester af reaktanterne i de udtagne prøver af reaktionsblandingen, er reaktionen forløbet til ende. Det tager 1-2 timer.

Hvis produktet ikke er udfældet efter 2 timer, eller hvis produktet fremkommer som en olieagtig substans, fjernes ethanol ved indampning, og krystaldannelsen kan efter afkøling hjælpes på vej ved at skrabe med en glasspatel på glassets inderside.

2. Omkrystallisering

Krystallerne isoleres ved sugefiltrering og overføres til et bægerglas. Der tilsættes 15 mL ethanol, og krystallerne opløses under opvarmning. Blandingen henstår til langsom afkøling i et døgn, mens produktet udfældes.

Chalconkrystallerne isoleres ved sugefiltrering, lufttørres og vejes.

Bortskaffelse

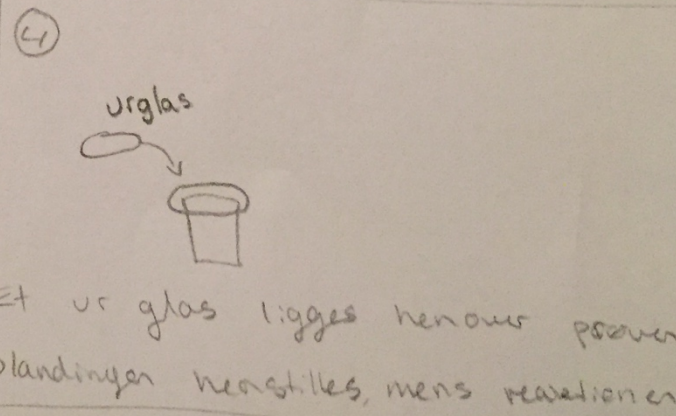
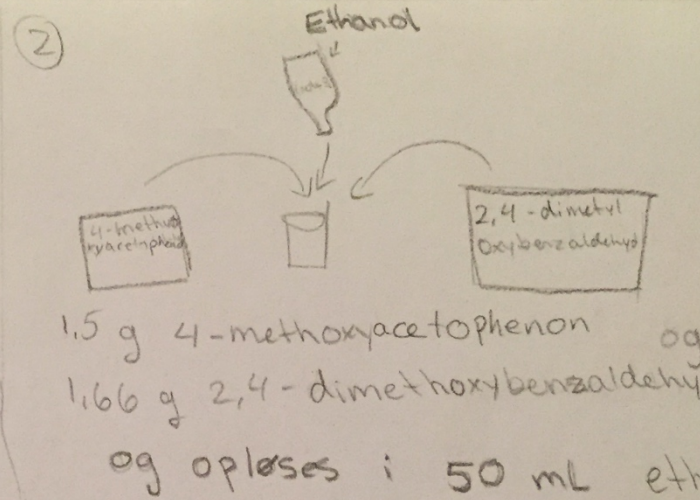
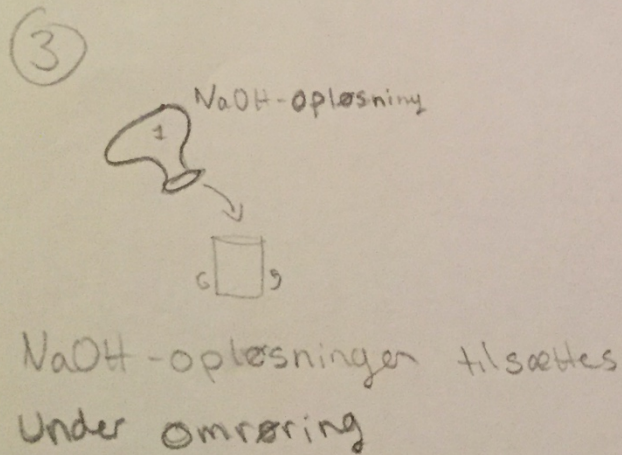
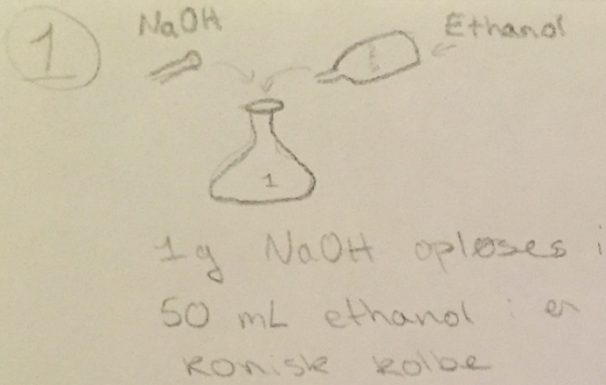
Opløsningerne hældes i dunken til organisk affald. Krystallerne opsamles i beholderen til kemikalieaffald på fast form.

Resultater

Masse af omkrystalliseret produkt		
Masse af urglas	Masse af urglas og produkt	Masse af produkt

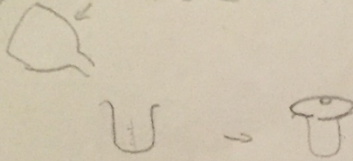
Efterbehandling

1. Tegn skitser af TCL-pladerne og forklar iagttagelserne på pladerne.
2. Forklar, hvordan omkrystallisering kan fjerne urenheder, herunder evt. biprodukter.
3. Gør rede for, at reaktanterne er tilsat i ækvivalente mængder.
4. Beregn det teoretiske udbytte og udbytteprocenten ved syntesen. Kommenter udbyttets størrelse og diskuter, hvilke proceduretrin der kan give anledning til et reduceret udbytte.



TLC - Analyse

① løbevæske

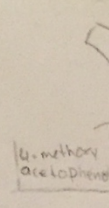


låg

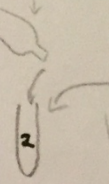
Løbe væske holdes i
Kromatografikaret $\frac{1}{2}$ cm
låget lægges på

②

Løbevæske

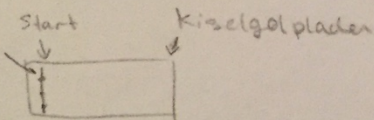
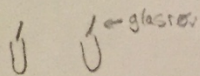


Løbevæske



0,1 g 4-methoxyacetophenon og 2,4-dimethoxybenzaldehyd
opløses i 5 ml løbevæske i hvert sit reagensglas

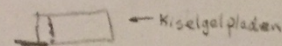
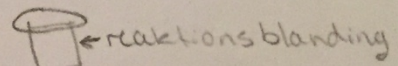
③



Opløsningerne påføres på hvert
sit markerede punkt på startlinjen.
Skal dannes en plet med 2 mm diameter

④

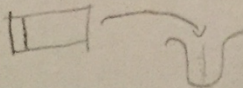
glasrør



En prøve fra reaktionsblandingen påføres på pladen

⑤

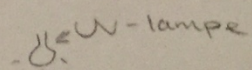
Kiselgelplade



Kiselgelpladen anbringes i chromatografikaret
og væske lades løbe ca. 7 cm op

⑥

Kiselgelplade

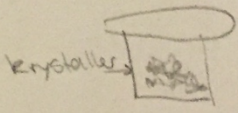


Kiselgelpladen tages op, tørres og betragtes
Under en UV-lampe

TRIN 4, 5 og 6 gentages hvert 30. minut, indtil reaktionen er løbet
til ende. (Når der ikke længere ses rester af reaktanterne)

Omkrystallisering

①



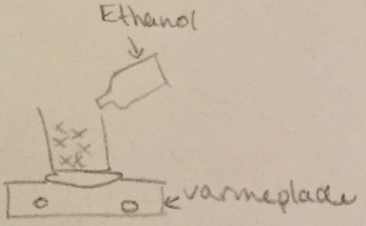
Reaktioner foreløber efter afkøling

②



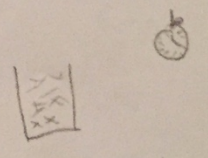
Krystallerne isoleres ved sugefiltrering og overføres til et bægerglas

③



Der tilsættes 15 mL ethanol. Krystallerne opløses under opvarmning

④



Blandingen henstår til langsom afkøling i et dø mens produktet udfældes

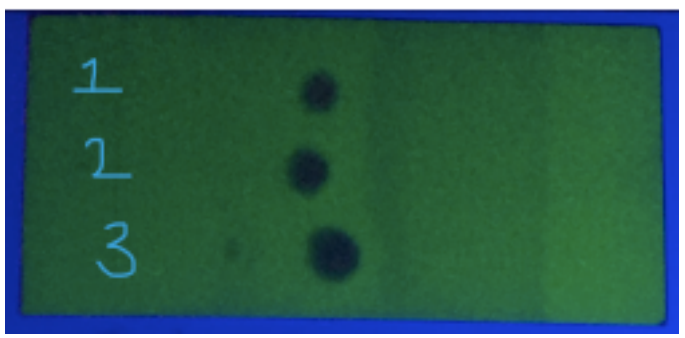
⑤



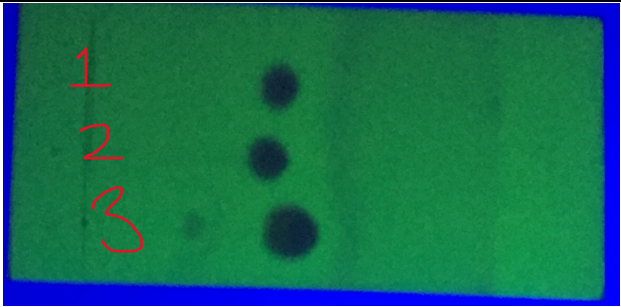
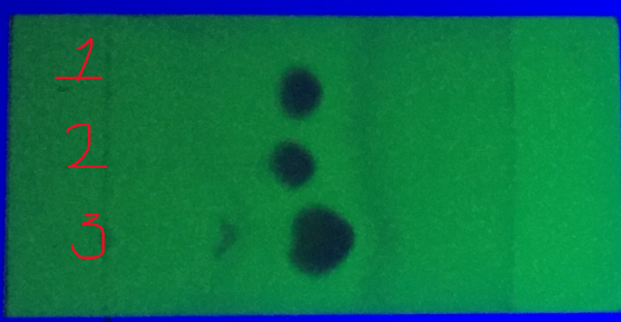
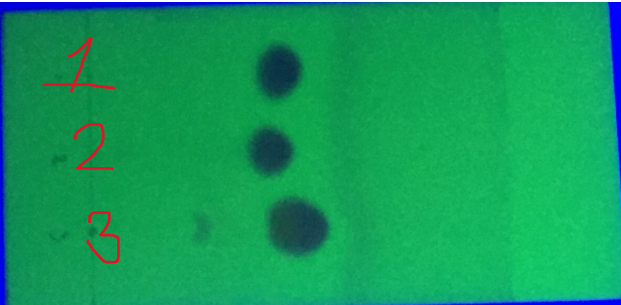
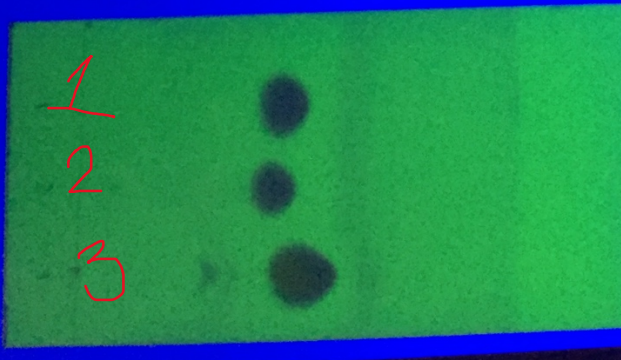
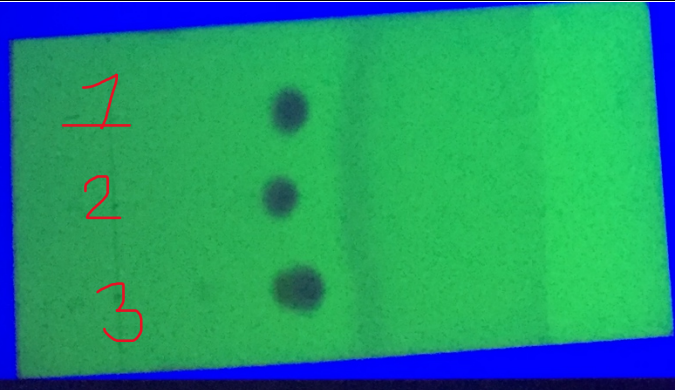
Chalconkrystallerne isoleres ved sugefiltrering, lufttørres og vejes

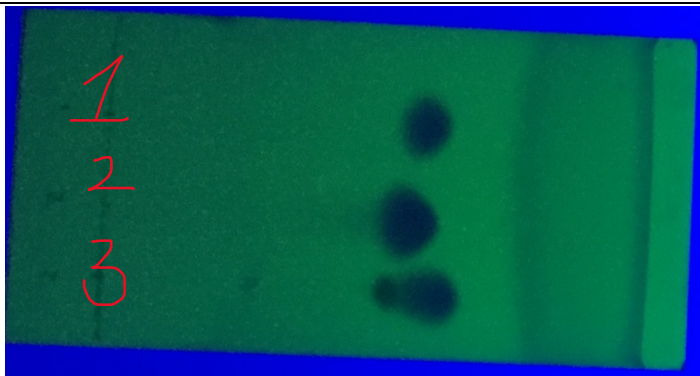
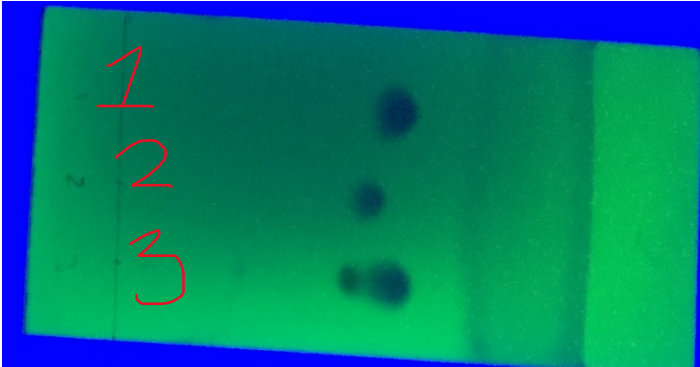
13.2. Bilag 2

Billeder af TLC-pladerne

Tid	TLC-plade
0 timer	

SRP

30 min	
1 time	
1 ½ time	
2 timer	
2 ½ time	

3 timer	
4 timer	

13.3.Bilag 3

Artikel : Danske forskere er langt fremme med malariavaccine”

[Krop & Sundhed](#)[Kultur & Samfund](#)[Naturvidenskab](#)[Teknologi & Innovation](#)

Danske forskere er langt fremme med malariavaccine

Danske forskere tester i øjeblikket en vaccine mod malaria. Resultatet af deres tests kan afgøre fremtiden for flere hundrede tusinde børn, der årligt dør af sygdommen.



Danske forskere er tæt på at færdigudvikle en vaccine mod malaria. Vaccinen testet i øjeblikket på 2.000 afrikanske børn. Hvis resultaterne er gode, kan vaccinen være med til at redde flere hundredtusinde menneskeliv. (Foto: Colourbox)

Kristian Sjøgren
Journalist

13 september 2012

MOLEKYLÆRBIOLOGI

GENETIK

SUNDHED

MEDICIN

SYGDOMME

DYR

Malaria er en af menneskehedens største plager. 200 millioner smittede om året og 650.000 døde taler deres tydelige sprog. Specielt børn er hårdt ramt.

I kampen mod malaria er danske forskere med helt fremme. Blandt den håndfuld potentielle vacciner, der er nået til fase to-forsøg, er et dansk-udviklet præparat, som indtil videre har vist lovende resultater.

Bag vaccinen står seniorforsker Michael Theisen fra Statens Serum Institut. Han har brugt omkring 20 år på at bringe sig tæt på grænsen til et medicinsk gennembrud.

Netop nu bliver vaccinen **testet i fase to**, hvor Michael Theisen får mulighed for at se, om hans mange års forskning munder ud i en reel vaccine.

»Resultatet af vores forsøg får vi senere i år. Hvis resultatet viser, at vores vaccine blot giver 60 procents beskyttelse mod malaria, vil jeg svæve på en lyserød sky,« siger Michael Theisen.

Med 60 procents beskyttelse vil der stadig være meget arbejde tilbage, men vaccinen vil have vist sit potentiale.

Vaccinen har været 20 år under vejs

Midt i halvfemserne fik Michael Theisen den idé at udvikle en vaccine, der skulle få kroppen til at danne antistoffer mod to proteiner, der sidder på overfladen af malariaparasitten i merozoit-stadiet (se faktaboks), inden den trænger ind i de røde blodlegemer.

Blodscreeninger viste, at immune mennesker har højere antistofniveauer mod netop de to proteiner i forhold til folk, der ikke er immune.

Efterfølgende har Michael Theisen brugt mange år i laboratoriet på at udvikle en vaccine.

Her har han designet proteiner, som får kroppens immunforsvar til at reagere ved at producere de omtalte antistoffer, og forsøg i reagensglas har vist, at antistofferne er i stand til at slå malariaparasitten ihjel.

»Efter vi havde brugt mange år på at arbejde med vaccinen i laboratoriet, kunne vi endelig begynde at lave kliniske forsøg på mennesker. Her har vi gennemført fase 1A, hvor vi har testet for bivirkninger på voksne europæere, fase 1B, hvor vi har testet for bivirkninger på voksne afrikanere og fase 1B - børn, hvor vi har testet efter bivirkninger på børn.«

Fakta

Malariaparasittens livscyklus

Sporozoitten er den encellede form, som malariaparasitten er i, når den først kommer ind i blodet via et myggestik.

Merozoit er det stadie, der dannes, når malariaparasitten formerer sig i leveren og begynder at inficerer de røde blodlegemer.

Tropozoit-stadiet dannes, når malariaparasitten modnes inde i de røde blodlegemer.

Den kønnede stadie kaldes **gametocyt**-stadiet. Her kan myg optage parasitten fra blodet og bringe den videre til det næste offer.

Du kan læse mere om stadierne i artiklen **Hvornår kommer**

»Vi har endnu ikke testet om vaccinen virker på mennesker, men det er vi i gang med nu i fase 2, hvor vi tester, om vaccinen har indvirkning på udviklingen af malaria blandt 2.000 afrikanske børn i Gabon, Ghana, Burkina Faso og Uganda. Ret beset ved vi ikke endnu, om vi efter 20 år har udviklet en vaccine, der virker. Det får vi først svaret på i løbet af i år,« fortæller Michael Theisen.

kuren mod malaria?.

Succes i fase to vil lede til fase tre

Hvis forsøgene, der koster i omegnen af 70 millioner kroner at gennemføre, viser, at vaccinen yder beskyttelse mod malaria, så skal Michael Theisen finde midler til at føre forsøget videre i fase tre. Får Michael Theisen de nødvendige midler til udføre fase tre-forsøg, venter der yderligere ti års arbejde med at teste vaccinen og markedsføre den.

»Fra fase to til et færdigt produkt går der minimum yderligere ti år. Det kan muligvis gøres hurtigere, men offentlige forskningsinstitutioner er sjældent gearet til det. Det er industrien til gengæld, så det er midler herfra, som skal bringe forskningen i mål,« fortæller Michael Theisen.

Amerikanerne er længst fremme

Kun ganske få projekter har opnået, hvad Michael Theisen har opnået – at få en potentiel malaria-vaccine testet i fase 2. Blandt den håndfuld projekter, der har været i fase to, er de fleste faldet til jorden, da deres resultater ikke har været tilfredsstillende.

Kun ét præparat har indtil videre klaret sig igennem nåleøjet og er kommet til fase tre. Det er en vaccine, der er udviklet af GlaxoSmithKline, som er støttet med midler fra den amerikanske flåde og hær.

Vaccinen angriber malaria i lever-stadiet og forventes at komme på markedet i 2014, men udfordringen for den vaccine er, at den ikke virker hver gang.

Resultaterne på GlaxoSmithKlines vaccine RTS,S viser, at vaccinen kun beskytter mod malaria i 50 procent af tilfældene.

»50/50 chance er ikke godt nok, men lidt beskyttelse er bedre end ingenting. Personligt vil jeg ikke turde tage til et malariaområde med kun den vaccine, men for folk, der bor i malariaområder, er det bedre end ingenting. Målet er selvfølgelig en vaccine, der beskytter 100 procent,« siger Michael Theisen.

Fakta

I artiklen '**Hvornår kommer kuren mod malaria?**' kan du læse om baggrunden for, hvorfor det er så svært at udvikle en vaccine mod den frygtelige sygdom.

Vi har talt med to forskere, der fortæller om deres malaria-forskningsprojekter og kommer med et bud på, hvornår vi kan forvente, at en vaccine kommer på markedet.

Kilder

- Michael Theisens profil (KU)
- A Randomized Controlled Phase Ib Trial of the Malaria Vaccine Candidate GMZ2 in African Children, PLOS one, doi:10.1371/journal.pone.0022525

Tilmeld dig Videnskab.dk's nye, gratis nyhedsbrev
om krop & sundhed

Tilmeld

... Eller følg os på Facebook, Twitter eller Instagram.

Videnskab.dk Podcast



Lyt til vores **seneste podcast** herunder eller via en podcast-app på din smartphone.



Brainstorm



SUBSCRIBE

13.4.Bilag 4

Korrelationsdiagram fra Pedersen, Steen Utterup og Bent Rasmussen, *Spektroskopi – Molekylernes fingeraftryk*, Kemi Forlaget, 2004

Figur 26, s. 29

