Universiteit
Leiden
The Netherlands

The effect of parasitic co-infections on immune responses in Gabon : particular emphasis on malaria and helminths

Ateba Ngoa, U.

Citation
Ateba Ngoa, U. (2016, July 7). *The effect of parasitic co-infections on immune responses in Gabon : particular emphasis on malaria and helminths*. Leiden. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/40905

Version:	Not Applicable (or Unknown)
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/40905

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

The handle http://hdl.handle.net/1887/40905 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ateba Ngoa, U.
Title: The effect of parasitic co-infections on immune responses in Gabon : particular emphasis on malaria and helminths
Issue Date: 2016-07-07

Addendum

NEDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE
ACKNOWLEDGEMENTS

Nederlandse samenvatting

Eerdere onderzoeken, hoewel weinig in aantal, wijzen op een effect van helminthen (parasitaire wormen) op malariaziekteverschijnselen en op de afweerreactie tegen *Plasmodium spp* in gecoïnfecteerde personen. Echter zoals besproken in het eerste hoofdstuk van dit proefschrift, is het nog onduidelijk hoe consistent dit effect is tussen verschillende studiegebieden en wat de immunologische basis ervan is. Het onderzoek dat hier gepresenteerd wordt is er op gericht om het effect van helminthen op de afweerreactie tegen de malaria parasiet *Plasmodium* beter te begrijpen in gecoïnfecteerde personen in endemische landen. Dit proefschrift bevat data van studies die zijn verricht in landelijke en semi-stedelijke gebieden in Lambaréné (Gabon), waar malaria en helminthen veelvuldig voorkomen. We kozen voor een multidisciplinaire aanpak, zoals aangegeven in hoofdsuk twee, om de onderzoeksvragen te beantwoorden.

Antilichamen zijn van bijzonder belang gebleken voor de afweer tegen *Plasmodium spp*. en kunnen worden beïnvloed door helminthen. In hoofdstuk 3 hebben we een longitudinale studie opgezet om te bepalen in hoeverre *S. haematobium* infectie het fenotype en functie van B-cellen in chronisch geïnfecteerde kinderen beïnvloedt. Ten tweede hebben we de vraag behandeld of de verwijdering van de *S. haematobium*-parasiet met Praziquantel-behandeling de geobserveerde veranderingen kon herstellen. We vonden dat de verdeling van B-cellen anders was in *S. haematobium* geïnfecteerde personen, aangezien zij een hogere frequentie van geheugen-B-cellen hadden, tezamen met een verlaagde frequentie van naïeve B-cellen, in vergelijking met ongeïnfecteerde controle personen. Deze verandering door schistosomen omvatte ook de functie van B-cellen: de cellen waren meer geactiveerd na stimulatie, maar prolifereerden minder en produceerden minder TNF-α. Het is interessant om op te merken dat deze veranderingen gedeeltelijk hersteld waren na Praziquantel-behandeling. Hoewel we hier niet konden nagaan wat het effect was

van de door schistosome veroorzaakte veranderingen in B-cel functie en fenotype op anti-malaria-afweer, zijn er enkele studies die de hypothese onderschrijven dat *Plasmodium*-specifieke humorale afweer verzwakt kan zijn door helminthen. We hebben besloten deze vraag te beantwoorden in een epidemiologische studie beschreven in hoofdstuk 4. Deze studie was cross-sectioneel en bestond uit 287 personen van 6 tot 50 jaar oud. Deze individuen waren óf geïnfecteerd met *Plasmodium falciparum* alleen óf gecoïnfecteerd met *Plasmodium falciparum* en *Schistosoma haematobium*, *Loa loa* of *Mansonelle perstans*. Totaal IgG tegen seksuele en aseksuele stadia van *P. falciparum* is gemeten en vergeleken tussen beide groepen. Het belangrijkste resultaat dat we beschrijven was een significante afname van antilichamen tegen het *P. falciparum* seksuele stadium antigen *Pfs*48/45 in malaria- en schistosome-geïnfecteerde personen (maar niet met *L loa* of *M. perstans*). De door schistosoma veroorzaakte imuunmodulatie reikte niet tot Pfs230, een ander *P. falciparum* antigen van het seksuele stadium, of tot andere antigenen van aseksuele-stadia die waren getest. Dit is de eerste keer dat het effect van helminthen op de humorale afweerreactie tegen antigenen van seksuele stadia van *P. falciparium* zijn onderzocht. Onze bevindingen roepen vragen op over het effect van helminthen op malariaoverdracht, wat een nieuw onderzoeksveld behelst.

In gebieden waar veel helminth infecties voorkomen, begint de blootstelling aan helminthen al in de baarmoeder. Er is bewijs dat er transplacentaire overdracht plaatsvindt van filaria parasieten en antigenen van geïnfecteerde moeders naar de foetus. Bovendien is er aangetoond dat de nakomelingen van moeders die een helminthen infectie hadden tijdens de zwangerschap, een hoger risico lopen om later in hun leven geïnfecteerd te worden met deze parasieten. Uit immuno-epidemiologische studies is gebleken dat de immuuncellen van pasgeborenen afkomstig van moeders die geïnfecteerd zijn met filaria, minder sterk reageren op filaria antigenen in *in-vitro* experimenten. Het mechanisme van deze verminderde afweerreactie is

nog niet volledig bekend. Het is echter bekend dat de tolerantie voor helminthen in chronisch geïnfecteerde personen voornamelijk veroorzaakt wordt door de inductie van een krachtig netwerk van regulatoire cellen. Het is echter nog niet eerder onderzocht of de activatie van deze regulatoire cellen al in de baarmoeder plaatsvindt. Hoofdstuk 5 richt zich op dit vraagstuk. Voor deze studie, verricht in Lambaréné (Gabon), zijn dertig zwangere vrouwen onderzocht waarvan de helft was geïnfecteerd met filariaparasieten. We hebben de frequenties van de verschillende $CD4^+$ T cel subpopulaties gemeten in de immuun cellendie werden geïsoleerd uit de navelstreng van de pasgeborenen. Daarnaast is er onderzocht of er een relatie is tussen Th1 of Th17 cel subpopulaties en de regulatoire T cellen. We tonen aan dat de frequenties van $CD4^+$ T cel subpopulaties gelijk is in pasgeborenen van filaria-geïnfecteerde en ongeïnfecteerde moeders. Echter, in de pasgeborenen van filaria-geïnfecteerde moeders bleek er een negatieve correlatie te zijn tussen regulatoire T cellen en zowel de Th1 als Th17 $CD4^+$ T cel subpopulaties. Dit wijst erop dat er activering van regulatoire T cellen in de baarmoeder optreedt in moeders met een helmintheninfectie en dat deze cellen in staat zijn om cellulaire afweerreacties te onderdrukken.

Nader onderzoek naar het effect van helminthen op de cellulaire afweerreacties tegen *Plasmodium spp.* werd verricht in de studie beschreven in hoofdstuk 6. Deze studie biedt informatie over de aangeboren en verworven afweerreacties in schoolkinderen die geïnfecteerd zijn met *P. falciparum*, met of zonder gelijktijdige *S. haematobium* infectie. In plaats van de individuele cytokines te analyseren, zoals vaak wordt beschreven in immuno-epidemiologische studies, hebben we gekozen voor een meer globale aanpak om het patroon van cytokine responsen te onderzoeken. We hebben gevonden dat een *P. falciparum* infectie leidt tot een toename in aangeboren en verworven afweerreacties, terwijl personen met een *S. haematobium* infectie een toename in chemokines laten zien en een afname in pro-inflammatoire markers. Er was echter geen effect van de *S.*

haematobium infectie op de afweerreactie van kinderen met een *P. falciparum* infectie, dit geldt zowel voor de aangeboren aspecifeke als de verworven specifieke component van het afweersysteem. Hoewel deze studie een mogelijk effect van *S. haematobium* op de afweerreactie van *P. falciparum*-geïnfecteerde kinderen uitsluit, is het van belang om te erkennen dat de huidige studies rondom dit onderwerp tot nu toe tegengestelde resultaten hebben opgeleverd.

In hoofdstuk 7 hebben we een meta-analyse uitgevoerd waarin we alle studies samenvatten die het effect van helminthen op *plasmodium spp*. gerelateerde afweerreacties hebben onderzocht, en we hebben geanalyseerd welke factoren verantwoordelijk zijn voor de uiteenlopende resultaten. We tonen aan dat wanneer we alle studies samenvoegen, geen enkele onderzochte immuun parameter beïnvloed wordt door helminthen. Meer gespecialiseerde analyses laten echter zien dat dit resultaat verklaard kan worden door verschillende helminth soorten, eerdere blootstelling aan helminthen, het gelijktijdig voorkomen van meerdere helminth soorten en de immunologische analyses die zijn gedaan. Deze meta-analyse toont het belang aan van gestandaardiseerde studie ontwerpen en protocollen in immuno-epidemiologische studies.

Dit proefschrift heeft meer inzicht gegeven in de complexe interactie tussen helminthen en malaria in de menselijke gastheer en deze bevindingen wordt samengevat in hoofdstuk 8. Daarnaast beschrijven we in dit hoofdstuk hoe deze interactie in de toekomst verder onderzocht kan worden.