



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infection and morbidity in a co-endemic focus: Integrated study of epidemiological, micro-geographical and immunological patterns

Meurs, L.

Citation

Meurs, L. (2014, October 9). *Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infection and morbidity in a co-endemic focus: Integrated study of epidemiological, micro-geographical and immunological patterns*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29089>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/29089>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29089> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Meurs, Lynn

Title: Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infection and morbidity in a co-endemic focus: Integrated study of epidemiological, micro-geographical and immunological patterns

Issue Date: 2014-10-09

Samenvatting

(Dutch summary)

Hoofdstuk één biedt achtergrondinformatie over schistosomiasis. Dit is een chronische parasitaire worminfectie die wereldwijd bij meer dan tweehonderd miljoen mensen voorkomt, vooral in Afrika ten zuiden van de Sahara. Volwassen mannetjes- en vrouwtjeswormen kunnen jarenlang in innige omhelzing in de menselijke bloedcirculatie voortleven. Hier produceren zij ontelbare *Schistosoma*-eitjes die door de gastheer worden uitgescheiden. Als deze eitjes in zoetwater terechtkomen, komen ze uit en kunnen de larven een bepaalde slakkensoort infecteren. Via deze tussengastheer vermenigvuldigt de parasiet zich, komt hij weer in het water terecht, en kan hij vervolgens de mensen via de huid penetreren en infecteren als zij in contact komen met het besmette water. In de menselijke bloedstroom begint de parasitaire levenscyclus dan weer van voor af aan. In endemische gebieden leidt een *Schistosoma*-infectie niet altijd tot direct zichtbare ziektesymptomen. Afhankelijk van factoren zoals het aantal herinfecties en de immunestatus van de gastheer, kunnen er soms pas maanden tot jaren na een eerste infectie klinische symptomen optreden. Deze zijn het gevolg van de ophoping van (een deel van) de door de worm geproduceerde eitjes in de organen van de gastheer. De immunoreactie van de gastheer tegen deze eieren leidt op haar beurt tot een geleidelijke fibrotisering van het orgaanweefsel rondom de eitjes. In endemische gebieden ontstaat er zo sluipenderwijs het typische ziektebeeld van chronische schistosomiasis. Schistosomiasis kan door verschillende *Schistosoma*-soorten veroorzaakt worden. *Schistosoma mansoni* en *Schistosoma haematobium* zijn de meest voorkomende. Volwassen *S. mansoni*-wormen leven in de venen van het mesenterium waar hun eitjes deels via de stoelgang worden uitgescheiden en zich deels in de lever ophopen. Volwassen *S. haematobium*-wormen daarentegen, leven voornamelijk in de venen van de urinewegen, waar hun eitjes via de urine worden uitgescheiden, of zich ophopen in de aangrenzende organen, bijvoorbeeld in de wand van de urineblaas. In die delen van Afrika waar mensen van het besmette water afhankelijk zijn omdat er geen alternatieve waterbronnen zijn, en onder slechte hygiënische omstandigheden leven, komt schistosomiasis vaak voor. Door de geografische overlap van *S. mansoni* en *S. haematobium* is de kans groot dat mensen beide soorten dragen (coïnfectie) in plaats van één van de twee (monoinfectie). Paradoxaal genoeg weten we maar heel weinig over dit soort coïnfecties, en dit is een groot hiaat in onze kennis van schistosomiasis. Het voornaamste doel van dit proefschrift was dan ook om meer over deze *Schistosoma*-coïnfecties te weten te

komen. Hiertoe voerden we een uitgebreide transversale studie uit in twee aangrenzende Wolofdorpen op een schiereiland in Lac de Guiers. Dit gebied ligt in het noorden van Senegal en is co-endemisch voor *S. mansoni* en *S. haematobium*.

Hoofdstuk twee beschrijft de epidemiologische infectiepatronen van de studiebevolking in deze beide dorpen (n=857). *Schistosoma mansoni*- en *S. haematobium* infecties werden bepaald door middel van microscopische detectie van parasitaire eieren in de stoelgang en urine. Deze kwamen respectievelijk in 61% en 50% van de mensen voor. De meeste infecties waren coinfecties (53%). Deze infecties waren zwaarder (hogere eitellingen) dan de respectievelijke monoïnfecties. Acht procent van de geïnfecteerde mensen had een afwijkend patroon van eiuitscheiding. Meestal werd bij hen *S. mansoni* in de urine teruggevonden in plaats van in de stoelgang, terwijl *S. haematobium* via de normale weg werd uitgescheiden. Dit kan deels verklaard worden door het feit dat vrouwelijke *S. mansoni*- en mannelijke *S. haematobium* wormen onderling kunnen paren ('heterologe paring'). Dit komt vaker voor dan andersom (*S. haematobium* vrouwtjes met *S. mansoni* mannetjes). In zulke gevallen bepaalt het vrouwtje het eifentype en het mannetje de locatie van de eiproductie. Globaal gezien vertoonden *S. mansoni* en *S. haematobium* infecties eenzelfde demografische verdeling (volgens leeftijd, geslacht en dorp). Uit een meer gedetailleerde analyse bleek wel dat de leeftijdscurve voor *S. haematobium* infectie scherper daalde na de puberteit dan die van *S. mansoni*. Dit zou er misschien op kunnen wijzen dat *S. haematobium* een sterkere immuunrespons uitlokt dan *S. mansoni*.

Hoofdstuk drie gaat in op de epidemiologische patronen van *S. mansoni*-specifieke leverfibrose en *S. haematobium*-specifieke afwijkingen aan de urineblaas. Een deel van de studiebevolking (n=403) werd onderzocht door middel van echografisch onderzoek met behulp van een gestandaardiseerd protocol. We observeerden meer blaas- dan leverafwijkingen (83% versus 27%). Waarschijnlijk heeft dit er mee te maken dat het langer duurt voordat *S. mansoni*-specifieke morbiditeit tot uiting komt. Dit zagen we ook terug in de infectie- en morbiditeitspatronen over de leeftijd. Deze toonden een verschil van >10 jaar tussen de leeftijd waarop *S. mansoni*-infectie en -morbiditeit pieken in deze populatie. Een dergelijk verschil kon voor *S. haematobium* niet waargenomen worden. Het zou er ook op kunnen wijzen dat *S. haematobium* immunogener is dan *S. mansoni*, zoals we al eerder suggereerden. Er kon geen statistische associatie aangetoond worden tussen *Schistosoma*-infectie en *S. mansoni*-specifieke leverfibrose op individueel niveau. Voor *S. haematobium*-specifieke morbiditeit werd een dergelijke associatie wel gevonden. Mensen met zwaardere *S. haematobium* infecties hadden een significant verhoogd risico op deze afwijkingen dan mensen met lichtere infecties. Daarbij leek de aanwezigheid van *S. mansoni* in coinfecties juist te beschermen tegen *S. haematobium*-specifieke blaasafwijkingen. Dit effect was het meest uitgesproken bij mensen met *S. mansoni*-eitjes in de urine in plaats van in de stoelgang, en dus mogelijk

het gevolg van de hierboven beschreven directe interacties tussen *S. mansoni* en *S. haematobium* in mensen met coinfecties in de vorm van heterologe wormparing.

In **hoofdstuk vier** brengen we infectie- en ziektepatronen nog beter in kaart door de bovenstaande klassieke epidemiologische analyses met spatiële clusterdetectie te combineren, in één van de twee bovengenoemde dorpen (n=599). We stelden vast dat *S. mansoni*- en *S. haematobium*-infecties in verschillende delen van het dorp clusterden. Dit kwam overeen met de watercontactpatronen die de mensen rapporteerden (door middel van vragenlijsten): mensen uit de *S. mansoni*-cluster hadden watercontact op andere plaatsen dan mensen uit de *S. haematobium*-cluster en vice versa. *Schistosoma haematobium*-specifieke blaasafwijkingen waren geografisch homogeen verdeeld over het dorp. Daar staat tegenover dat mensen die aangrenzend aan de druktbezochte watercontactplaats woonden (<100 m), statistisch gezien zes keer meer risico hadden op een ernstiger vorm van *S. mansoni*-specifieke leverfibrose dan mensen die verder weg woonden. Dit suggereert dat de cumulatieve blootstelling aan *Schistosoma*-eitjes in de loop van het leven misschien wel de belangrijkste etiologische factor is in de ontwikkeling van chronische schistosomiasis.

Hoofdstuk vijf schetst vervolgens de immuunrespons van de menselijke gastheer tegen volwassen *S. mansoni*- en *S. haematobium*-wormen en tegen hun eieren, in relatie tot *S. mansoni*- en *S. haematobium*-infectie (n=200). Om de verworven immuunrespons in beeld te brengen, kwantificeerden we verschillende cytokine responsen (IL-10, IL-5, IFN- γ , TNF- α en IL-2) in bloedculturen 72 uur na stimulatie met worm- en eiantigenen. *Schistosoma haematobium*-antigenen bleken significant hogere cytokineresponsen op te wekken dan *S. mansoni*-antigenen. Dit suggereert dat de eerste soort meer immunogeen zou zijn, en is in overeenstemming met de bovengenoemde epidemiologische observaties: 1) dat de leeftijdscurve voor *S. haematobium*-infectie na de puberteit scherper daalde dan die van *S. mansoni*, en 2) dat *S. haematobium*-specifieke blaasafwijkingen vaker voorkwamen dan *S. mansoni*-specifieke leverafwijkingen. Er konden geen andere immunologische verschillen tussen *S. mansoni* en *S. haematobium* aangetoond worden. Antigenen van beide soorten induceerden eenzelfde soort immuunrespons, onafhankelijk van het feit of de mensen van wie de bloedmonsters afkomstig waren met *S. mansoni* of *S. haematobium* geïnfecteerd waren. Het is welbekend dat *Schistosoma*-infecties de verworven immuunrespons onderdrukken en in de richting van een Th2-respons sturen. Dit wordt een gemodificeerde Th2-respons genoemd, en dit type respons werd hier voor beide *Schistosoma*-soorten aangetoond. Hoewel deze studie nog geen afdoende bewijs geeft, leken er op het eerste gezicht dus geen aanwijzingen te zijn voor immunologische interacties tussen de twee *Schistosoma*-soorten, bijvoorbeeld in de vorm van immunologische kruisreacties.

Hoofdstuk zes gaat dieper in op de responsen van het aangeboren immuunsysteem die ten grondslag liggen aan de bovengenoemde *Schistosoma*-specifieke, verworven immuunresponsen. Hiertoe bestudeerden we een andere populatie, namelijk een groep van Gabonese schoolkinderen (n=30) uit een gebied waar alleen *S. haematobium* voorkomt. Omdat het onderzoek naar het aangeboren immuunsysteem nog erg pril is, richtten wij ons op de tot nu toe best beschreven responsen, die van de zogenaamde ‘Toll-like’ receptoren (TLR’s). Tegen de verwachting in vonden we dat de TLR-responsen (TLR2 en TLR4) van de geïnfecteerde kinderen juist meer pro-inflammatoir waren dan die van de niet-geïnfecteerde kinderen, terwijl hun verworven responsen wel de kenmerkende immunosuppressie lieten zien. Dit toont aan dat er in ieder geval geen algemene onderdrukking van het immuunsysteem optreedt in schistosomiasis. Tegelijkertijd roept het de vraag op welk mechanisme dan wel bepalend is voor de gemodificeerde Th2-respons die zo kenmerkend is voor schistosomiasis.

Hoofdstuk zeven sluit af met een algemene discussie en een kritische evaluatie van alle bevindingen. We concluderen dat de multidisciplinaire aanpak in dit proefschrift tot nieuwe inzichten in schistosomiasis heeft geleid. Dit was met enkel conventionele methoden niet mogelijk geweest. Ons onderzoek bracht een aantal nieuwe aanknopingspunten voor verder onderzoek naar de etiologie van *Schistosoma*-specifieke morbiditeit in co-endemische gebieden aan het licht. Er zouden meer van dergelijke studies gedaan moeten worden om te bepalen in hoeverre de hier beschreven resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere populaties. De huidige strategie om schistosomiasis te bestrijden is gebaseerd op massabehandeling met het medicijn praziquantel. Deze staat in schril contrast met de zeer focale verspreiding van schistosomiasis. Zelfs binnen één dorpje zijn er grote verschillen in infectie en ziekte waar te nemen. Verder geven onze onderzoeksresultaten aanleiding om te veronderstellen dat een dergelijke behandeling in co-endemische gebieden bepaalde infectie- en immunologische evenwichten kan verstoren, en daardoor negatieve gevolgen zou kunnen hebben op de volksgezondheid. Voor een effectievere ziektebestrijding zouden er nieuwe strategieën ontwikkeld moeten worden die wel rekening houden met de geografisch zeer focale ziektepatronen. Ook is meer inzicht nodig in de onderliggende mechanismen van coinfecties met verschillende *Schistosoma*-soorten, teneinde succesvolle strategieën te ontwikkelen om de ziekte op termijn uit te kunnen bannen.