



Universiteit
Leiden
The Netherlands

To IMAGE or to IMAGINE: visualization of parasite migration as a means to support (malaria) parasite vaccine development

Korne, C.M. de

Citation

Korne, C. M. de. (2023, November 2). *To IMAGE or to IMAGINE: visualization of parasite migration as a means to support (malaria) parasite vaccine development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3655877>

Version: 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/1887/3655877>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Samenvatting van dit proefschrift getiteld: 'Afbeelden of inbeelden - Visualisatie van de bewegingspatronen van parasieten als manier om de ontwikkeling van anti-parasitaire (malaria) vaccins te ondersteunen'.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van kwantitatieve, op beeldvorming gebaseerde instrumenten om de beweging van parasieten onder verschillende omstandigheden te kunnen bestuderen. Het doel van dit soort beeldvorming is om de ontwikkeling van anti-parasitaire vaccins te ondersteunen. Deze vaccins zijn hard nodig om de wereldwijde ziektelast die veroorzaakt wordt door parasitaire infecties te verminderen.

Ontwikkeling van het analyse-instrument SMOOT

Als kwantitatief analyse-instrument voor het bestuderen van de bewegingspatronen van malaria parasieten (genaamd sporozoïeten) op een glasoppervlak en in menselijke huid hebben we het softwareprogramma SMOOT (*Sporozoite Motility Orienting and Organizing Tool*) ontwikkeld. Met behulp van SMOOT kon de motiliteit ('beweeglijkheid') van sporozoïeten gedetailleerd en op een kwantitatieve manier in kaart gebracht worden, waarmee nieuwe factoren geïdentificeerd konden worden die de motiliteit van sporozoïeten beïnvloeden. Dat leverde de volgende resultaten op:

- Er is een complex samenspel tussen verschillende (macro)moleculen die de motiliteit van sporozoïeten reguleert (hoofdstuk 1).
- Verzwakking van sporozoïeten door middel van bestraling belemmert het vermogen van sporozoïeten om hun draaiingshoek, snelheid en richting te variëren; er gaat bewegingsvariabiliteit verloren (hoofdstuk 2).
- De toedieningsroute van sporozoïeten, via een muggenbeet (de natuurlijke manier) of via een injectie in de huid met een injectiespuit, veroorzaakt verschillen in de huid. Die verschillen zijn zichtbaar in de verspreiding van sporozoïeten door de huid, in het aantal hematomen, in de weefselstructuur van de huid en (mogelijk als indirect gevolg van de andere verschillen) in de migratiepatronen van de sporozoïeten (hoofdstuk 3).
- Het was al bekend dat antistoffen tegen het meest voorkomende eiwit op de buitenkant van sporozoïeten (CSP) de motiliteit van sporozoïeten kunnen remmen. Echter, de hoeveelheid antistoffen die nodig is om de motiliteit van sporozoïeten op een glasoppervlak te remmen, is veel hoger dan verwacht op basis van de maximale hoeveelheid antistoffen die theoretisch gezien kan binden aan CSP. In een humaan huidmodel is de benodigde hoeveelheid antistoffen nog hoger. Daar komt nog bij dat een subgroep van sporozoïeten ongevoelig lijkt te zijn voor het effect van de antistoffen tegen CSP (hoofdstuk 4).

Ontwikkeling van een hybride tracer voor sporozoïeten

In hoofdstuk 5 hebben we de migratiepatronen van sporozoïeten onderzocht in een muismodel. We hebben hiervoor een hybride *tracer* ontwikkeld waarmee levende sporozoïeten tegelijkertijd zowel fluorescent als radioactief gelabeld kunnen worden. Op deze manier konden we traceren hoe sporozoïeten zich na injectie door de muis verspreidden. De resultaten lieten onder andere zien dat levende sporozoïeten beter in staat zijn om van de longen naar de lever te migreren dan dode sporozoïeten.

Belang voor het malariavaccinonderzoek

Het is voor sporozoïeten van levensbelang dat ze in staat zijn om zich voort te bewegen door het lichaam van hun gastheer. Daardoor zijn factoren die het vermogen van sporozoïeten om te bewegen beïnvloeden een mogelijk doelwit voor (vaccin-geïnduceerde) immuniteit. In dit proefschrift is het zichtbaar maken van bewegingspatronen van parasieten ingezet om inzichten te verwerven die de ontwikkeling van anti-parasitaire vaccins kunnen ondersteunen. De bevindingen uit hoofdstuk 1, die aantonen dat verschillende (macro) moleculen de motiliteit van sporozoïeten reguleren, en de observaties uit hoofdstuk 3, die de invloed van de toedieningsroute op de migratiepatronen van sporozoïeten laten zien, suggereren bijvoorbeeld dat het vermogen van vaccin-sporozoïeten om de lever te bereiken verbeterd kan worden door het optimaliseren van de vaccinformulering en het ontwikkelen van een toedieningsmethode die toediening door de mug nabootst. Op deze manier zou de werkzaamheid van vaccinkandidaten tegen malaria die gebaseerd zijn op het gebruik van verzwakte sporozoïeten verbeterd kunnen worden. De resultaten uit hoofdstuk 2, die aantonen dat verzwakking door middel van bestraling de motiliteit van sporozoïeten aantast, en uit hoofdstuk 5, die laten zien dat levende sporozoïeten beter in staat zijn om zich van de longen naar de lever te verplaatsen dan dode sporozoïeten, geven aan dat er een optimaal evenwicht gevonden moet worden tussen enerzijds voldoende verzwakking van de vaccin-sporozoïeten om de veiligheid van het vaccin te waarborgen en anderzijds zo min mogelijk verzwakking zodat de sporozoïeten hun levenscyclus ver genoeg kunnen doorlopen om immuniteit op te wekken. Verder kan de kwantitatieve analyse van de antistofconcentraties die nodig zijn om de motiliteit van sporozoïeten te remmen (hoofdstuk 4), helpen om de meest effectieve antistoffen te selecteren voor verder klinisch onderzoek naar malariavaccinkandidaten die gebaseerd zijn op de werking van specifieke antistoffen tegen sporozoïeten.

Bredere toepasbaarheid van beeldvormingstechnologie binnen de parasitologie

Hoofdstuk 6 laat zien dat de concepten die in hoofdstuk 1-5 gebruikt zijn om de bewegingspatronen van malaria parasieten te bestuderen ook breder inzetbaar zijn binnen de parasitologie. In dat hoofdstuk hebben we een hybride tracer gebruikt om huidinvasie door de parasitaire wormen *Schistosoma mansoni* en *Necator americanus* te

onderzoeken. We hebben dus deze parasitaire wormen zowel fluorescent als radioactief gelabeld, zodat we ze vervolgens konden volgen terwijl ze menselijke huid binnendrongen. Deze opzet maakt het mogelijk om huidinvasie door parasitaire wormen in real-time en op een kwantitatieve manier te onderzoeken en zo tot nieuwe inzichten te komen in de mechanismen achter huidinvasie. Daarnaast kan deze methode ook gebruikt worden om de effectiviteit van nieuwe interventies te testen die als doel hebben om parasitaire huidinvasie te blokkeren. Dit proefschrift sluit af met een overzicht van de mogelijkheden die nieuwe beeldvormingstechnologie biedt om de ontwikkeling van nieuwe diagnostische methoden, medicijnen, vaccins en voorzorgsmaatregelen voor de bestrijding van parasitaire infecties te versnellen (hoofdstuk 7). Dit overzicht benadrukt de mogelijkheden die er zijn om de huidige diagnostische methoden, die gebaseerd zijn op het gebruik van microscopie, te verbeteren en uit te breiden met radiologische beeldvorming. Daarnaast wordt de analyse van migratiepatronen van parasieten in het lichaam van hun gastheer belicht als een mogelijke manier om de effectiviteit van nieuwe anti-parasitaire strategieën te meten en om inzichten te verwerven voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen.