



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The immune divide: factors influencing immune variation and differences in vaccine responses

Pyuza, J.J.

Citation

Pyuza, J. J. (2025, November 25). *The immune divide: factors influencing immune variation and differences in vaccine responses*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4283867>

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/1887/4283867>

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



Appendices

Nederlandse Samenvatting:

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was het onderzoeken van de factoren die samenhangen met variaties in het immuunsysteem en verschillen in vaccin responsen bij Tanzaniaanse volwassenen, met behulp van geavanceerde technologieën zoals single-cell-analyse via massa cytometrie en 16S rRNA-sequencing. Om dit te bereiken voerden we een literatuurstudie en drie verschillende veldonderzoeken uit (twee cross-sectionele studies en één studie met longitudinale follow-up).

Allereerst voerden we een literatuurstudie uit, gevolgd door twee cross-sectionele studies. De eerste van deze twee richtte zich op het evalueren van de prevalentie en diagnostische nauwkeurigheid van hulpmiddelen die worden gebruikt voor de diagnose van schistosomiasis in een landelijke omgeving. Deze studie betrof meer dan 500 schoolgaande kinderen en leverde cruciale inzichten op in de prevalentie van de ziekte in Tanzania en in de effectiviteit van diagnostische methoden in een omgeving met beperkte middelen. De tweede cross-sectionele studie had als doel de immunologische profielen van personen uit landelijke en stedelijke gebieden te vergelijken en factoren te identificeren die bijdragen aan immuunvariatie. In deze studie werden deelnemers geworven uit vier verschillende locaties - twee landelijke en twee stedelijke - waar bloed-, ontlastings- en urinemonsters werden verzameld. Gedetailleerde vragenlijsten registreerden individuele leefstijlfactoren zoals sociaal-economische status, dieet en omgevingsblootstelling, wat hielp bij het verduidelijken van de intrinsieke en extrinsieke oorzaken van immuunvariatie.

Een derde studie, een longitudinale cohortstudie, resulteerde al in twee wetenschappelijke artikelen. Deze studie betrof de follow-up van personen uit twee van de geselecteerde onderzoekslocaties, één landelijke en één stedelijke. In totaal werden 185 deelnemers geworven, gelijkmatig verdeeld tussen landelijke en stedelijke gebieden. Om de factoren te onderzoeken die de vaccinrespons beïnvloeden, werd beide groepen het gele koorts-vaccin toegediend. Biologische monsters (bloed, ontlasting, urine) werden verzameld op meerdere tijdstippen: vóór de vaccinatie en op dag 2, 7, 14, 28, 56, 90 en 178 na vaccinatie. Daarnaast werd gedetailleerde informatie over de leefstijl verzameld via vragenlijsten, met gegevens over sociaal-economische factoren, dieet en andere relevante variabelen. Geavanceerde single-cell-technologie, zoals massacytometrie, hielp bij het in kaart brengen van immuun-cel profielen

met hoge resolutie, terwijl 16S rRNA-sequencing inzicht bood in de samenstelling van het microbioom.

Belangrijkste bevindingen per hoofdstuk:

Hoofdstuk 1: Hier introduceerden we de factoren die samenhangen met variaties in het immuunsysteem en de verschillen in immuunresponsen op vaccins. Daarnaast beschreven we de belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift, de onderzoeksopzet, de geografische gebieden waar de studies zijn uitgevoerd, en de onderzochte populaties. In **Hoofdstuk 2** bespraken we de aanzienlijke uitdaging die hypo-responsiviteit op vaccins vormt voor de wereldwijde volksgezondheid, met name door de variabiliteit in effectiviteit van vaccins tussen verschillende populaties en geografische regio's. Dit probleem is vooral zichtbaar in landen met een laag of midden inkomen, waar vaccins tegen ziekten zoals malaria, tuberculose (Tb) en rotavirus vaak een verminderde immunogeniciteit en effectiviteit laten zien in vergelijking met landen met een hoog inkomen. We identificeerden meerdere bijdragende factoren aan deze hypo-responsiviteit, waaronder blootstelling aan micro-organismen en parasieten (zoals HIV, CMV, malaria, parasitaire wormen, en omgevings mycobacteriën), variaties in het microbioom (zoals faagdiversiteit en commensale bacteriën), en de aanwezigheid van pro- en anti-inflammatoire metabolieten (bijvoorbeeld flavonen). We onderzochten mogelijke immunologische mechanismen achter verminderde vaccin responsen, waaronder pre-existente immuniteit, persisterende immuunactivatie, immuun uitputting, en veranderingen in weefsel micro-omgevingen, zoals in de lymfeklieren. Ook bespraken we potentiële strategieën om vaccin responsen te verbeteren, zoals het aanpassen van adjuvantia, het wijzigen van vaccinatie regimes, het verminderen van ontstekingsreacties, en het gebruik van monoklonale antilichamen gericht tegen Th2-cytokines en Treg-cellen.

Hoofdstuk 3: We onderzochten de prevalentie van schistosomiasis bij scholieren in het Mwanga-district, Tanzania, na bijna twee decennia van Mass Drug Administration (MDA) met praziquantel. Hiervoor gebruikten we de Up-Converting Particle Lateral Flow Circulating Anodic Antigen (UCP-LF CAA) test, bekend om zijn hoge gevoeligheid. Daarnaast onderzochten we de Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen (POC-CCA) test en de microhematurie-dipstick als diagnostische hulpmiddelen. Onze bevindingen toonden een prevalentie van schistosomiasis van 20,3% op basis van de UCP-LF CAA-test, wat een nauwkeuriger weergave van de ziektelast gaf dan de POC-CCA- en microhematurie-tests.

Onze studie benadrukte de aanhoudende overdracht van schistosomiasis ondanks langdurige MDA-inspanningen en de noodzaak van verbeterde diagnostische tools voor veldgebruik.

Hoofdstuk 4: We onderzochten de relatie tussen leefstijlfactoren en cellulaire immuunprofielen bij gezonde Tanzaniaanse volwassenen. De leefstijlscores waren gebaseerd op huishoudelijke bezittingen, woonsituatie en dieetgeschiedenis. We vonden significante verschillen in immuuncel frequentie tussen landelijke en stedelijke deelnemers. Landelijke deelnemers vertoonden hogere frequenties van Th2-cellen, atypische geheugen-B-cellen, en CD4+ T-effector geheugencellen. Leefstijlfactoren bleken een significante invloed te hebben op cellulaire immuunprofielen, onafhankelijk van de geografische locatie. **Hoofdstuk 5:** We vergeleken de immunogeniciteit van het gele koorts-vaccin in landelijk en stedelijk Moshi. Immunogeniciteit werd functioneel gemeten met een neutralisatietest, en titers van antilichamen tegen niet-structureel eiwit 1 (NS1) werden gemeten met ELISA. **Hoofdstuk 6:** We onderzochten de samenstelling van het darmmicrobioom bij Tanzaniaanse volwassenen uit landelijke en stedelijke gebieden in relatie tot de antilichaamrespons op het gele koorts-vaccin. We vonden significante verschillen in microbiota samenstelling tussen de twee groepen. Landelijke deelnemers vertoonden een grotere microbiële diversiteit, wat deels werd verklaard door dieetverschillen. **Hoofdstuk 7:** We bespraken de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, met aandacht voor de factoren die bijdragen aan variaties in het immuunsysteem en verschillen in immuunresponsen op vaccins. Tot slot presenteerden we toekomstperspectieven en de algemene conclusies van dit onderzoek.