



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel methods to expedite schistosome development

Koopman, J.P.R.

Citation

Koopman, J. P. R. (2026, January 29). *Novel methods to expedite schistosome development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4290057>

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/1887/4290057>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Schistosomiasis is een parasitaire infectie met *Schistosoma* wormen. Wereldwijd zijn ruim 150 miljoen mensen geïnfecteerd en schistosomiasis is dan ook één van de belangrijkste verwaarloosde tropische ziekten. Besmetting vindt plaats door contact met zoet water waarin de infectieuze larven, ofwel cercariën, leven. De cercariën kunnen via de huid het lichaam binnendringen en komen vervolgens via de longen terecht in de bloedvaten rond de darmen (voor *Schistosoma mansoni*) of in de urinewegen/genitaliën (*Schistosoma haematobium*). Hier worden wormparen gevormd door mannelijke en vrouwelijke wormen, welke eieren produceren die via ontlasting of urine worden uitgescheiden. De acute fase van de infectie presenteert zich als een lokale huiduitslag (cercariële dermatitis) en het acute schistosomiasis syndroom. Dit is een systemische afweerreactie met griepachtige symptomen. De chronische fase van de infectie levert echter de meeste gezondheidsproblemen op, doordat eieren vast komen te zitten in weefsel en daar ontstekingen veroorzaken. Schistosomiasis wordt op grote schaal behandeld met praziquantel, wat heeft geleid tot een afname in infecties. Een verdere afname lukt echter niet, omdat praziquantel niet werkt tegen onvolwassen wormen en de kans op herinfectie groot is. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft als doel gesteld om vóór 2030 schistosomiasis uit te roeien als volksgezondheidsprobleem. Een vaccin kan daarbij helpen, maar op dit moment is er nog geen vaccin geregistreerd dat werkzaam is tegen schistosomiasis. Dit komt doordat vaccins tegen parasieten ingewikkeld zijn. Parasieten hebben allerlei slimme methodes ontwikkeld om te ontsnappen aan ons immuunsysteem. Ook is er slechts weinig onderzoeksgeld beschikbaar is voor de ontwikkeling van een vaccin tegen schistosomiasis, net als voor meer verwaarloosde tropische ziekten. Desondanks worden er op dit moment vier vaccinkandidaten getest in klinische studies. Om vaccinontwikkeling te versnellen, kunnen gecontroleerde humane infecties ingezet worden. Dit zijn experimentele infecties van gezonde deelnemers met een ziekteverwekker onder gecontroleerde omstandigheden. Doordat iedereen op een vast moment wordt blootgesteld, kan een vaccin in relatief korte tijd met weinig proefpersonen worden getest op werkzaamheid (effectiviteit). Voor een groot aantal infectieziekten worden deze gecontroleerde humane infectiemodellen reeds gebruikt en hebben zo een belangrijke bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van vaccins. Ook hebben deze modellen geleid tot nieuwe inzichten in de pathofysiologie van infectieziekten. Een gecontroleerd infectiemodel voor schistosomiasis kan daarom van toegevoegde waarde zijn. In dit proefschrift beschrijven we de ontwikkeling van een gecontroleerd infectiemodel met schistosomen. Omdat eiproduktie een gezondheidsrisico

met zich meebrengt voor studiedeelnemers, gebruikten we alleen mannelijke of vrouwelijke cercariën voor infectie. Hierbij werd de ultragevoelige circulerende anodische antigeen (CAA) test gebruikt om de infectie in bloed te detecteren. Na infectie werden deelnemers behandeld met praziquantel.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de allereerste gecontroleerde infectie met mannelijke *Schistosoma mansoni* (*Sm*) cercariën. We zagen dat blootstelling aan 20 cercariën leidt tot detecteerbare infectie in 82% (9/11) van de deelnemers en dat acute schistosomiasis frequent voorkomt, ook zonder eiproductie.

Nadat dit infectiemodel met mannelijke cercariën succesvol was opgezet, wilden we een soortgelijk model ontwikkelen voor vrouwelijke cercariën. Dit geeft de mogelijkheid om de gastheer-pathogeen interacties te vergelijken. Daarnaast kunnen vaccins dan ook in beide modellen getest worden. Dit kan relevant zijn, omdat in diermodellen één van de vaccinkandidaten (*Sm*-p80) beter lijkt te werken tegen vrouwelijke schistosomen.

In **hoofdstuk 3** laten we zien dat gecontroleerde infecties met vrouwelijke *Sm* cercariën leidde tot vergelijkbare klachten en immuunreacties als bij mannelijke infecties, maar dat deze infecties minder gevoelig waren voor praziquantel. Ondanks herhaalde behandeling met praziquantel en alternatieve behandeling met artemether-lumefantrine bleef infectie detecteerbaar in vier (uit 13) deelnemers. Drie daarvan hebben de infectie spontaan geklaard. Door deze verminderde praziquantelgevoeligheid is het gebruik van dit infectiemodel met vrouwelijke cercariën helaas beperkt.

Tot dusver zijn deze studies uitgevoerd in deelnemers die nooit eerder met schistosomen in aanraking zijn gekomen. Zoals al eerder is aangetoond voor andere infectieziekten, kan de effectiviteit van vaccins verschillen tussen endemische en niet-endemische populaties. Dit kan te maken hebben met eerdere blootstelling aan schistosomen, eerdere behandelingen tegen schistosomen, andere infecties, omgevingsfactoren en andere factoren. Daarom worden gecontroleerde infectiestudies steeds vaker in endemische gebieden uitgevoerd. Samen met het MRC/UVRI & LSHTM Uganda Research Unit werken we aan het opzetten van gecontroleerde infectiemodel in Oeganda, waar schistosomiasis endemisch is. In aanloop hiernaartoe voerden we in **hoofdstuk 4** een risicoanalyse uit. We brachten hier de verschillende risico's in kaart, zoals de import van slakken en schistosomen vanuit het LUMC of het risico op natuurlijke infecties tijdens de studie. Tevens opperden we maatregelen die de risico's zoveel mogelijk kunnen beperken.

In **hoofdstuk 5 en 6** laten we zien hoe we het infectiemodel kunnen inzetten om vaccinontwikkeling te versnellen. Allereerst wilden we uitzoeken hoe bescherming tegen herinfectie werkt. In endemische gebieden wordt namelijk gezien dat de prevalentie van schistosomiasis afneemt met leeftijd, wat wijst op natuurlijke bescherming. Daarnaast is het mogelijk om in diermodellen hoge bescherming op te wekken na immunisatie met bestraalde, verzwakte *Schistosoma* parasieten. In beide situaties lijkt IgG mogelijk een belangrijke rol te spelen, wat ook wordt opgewekt bij gecontroleerde infectie met schistosomen (CHI-S). In **hoofdstuk 5** zagen we dat twee keer blootstellen en behandelen niet leidde tot bescherming, ondanks toenames in IgG, maar dat klinische tolerantie snel optrad: in de deelnemers die meerdere keren werden blootgesteld, nam het aantal symptomen direct na de eerste infectie af. Daarnaast werden in deze studie vijf deelnemers per ongeluk blootgesteld aan vrouwelijke cercariën bij de tweede blootstelling, waardoor bij de derde infectie met mannelijke cercariën mogelijk wormparen zijn gevormd met eiproductie tot gevolg. Deze deelnemers hadden meer eosinofielen, CCL23, CCL4 en TNF, en hogere IgG SEA antistoffen. **Hoofdstuk 6** beschrijft het studieprotocol voor de CHI-S studie waarin het Sm-p80 + GLA-SE schistosomiasis vaccin getest wordt.

Wanneer vaccinkandidaten potentie laten zien in fase II studies, zullen ze vervolgens voor effectiviteit getest worden in grotere fase III studies. In **hoofdstuk 7** bespreken we de immunologische factoren waarmee deze vaccinkandidaten te maken kunnen krijgen, zoals eerdere blootstelling aan schistosomen, eerdere praziquantel behandeling en andere infecties. Wat de invloed hiervan gaat zijn op vaccinreacties is voorsnog onduidelijk, maar het erkennen van deze factoren helpt om vaccinstudies zo goed mogelijk te ontwerpen (**hoofdstuk 8**). Zo moet er een relevante uitkomstmaat gekozen worden en worden nagedacht over het integreren van behandeling met praziquantel. Mogelijk is het ook van belang om verder te kijken dan het directe effect van vaccinatie op het individu en moet het indirecte effect van vaccinatie ten gevolge van minder transmissie ook onderzocht worden.

Ten slotte vatten we in **hoofdstuk 9** de belangrijkste bevindingen van de CHI-S-studies samen die in korte tijd veel hebben bijgedragen aan onze kennis over de vroege fase van *Schistosoma* infecties. Daarnaast kan CHI-S, met alleen mannelijke cercariën, nu worden gebruikt om vaccinkandidaten te evalueren. Om de wetenschappelijke waarde van CHI-S te maximaliseren, hebben we stappen geïdentificeerd die het infectiemodel optimaliseren en het uitvoeren ervan in endemische gebieden mogelijk te maken. Door uitgebreide samenwerking en data-integratie zullen we *Schistosoma* infecties op een nieuwe

manier kunnen benaderen, wat hopelijk zal leiden tot fundamentele nieuwe inzichten die bijdragen aan vaccinontwikkeling. Dit werk stelt ons hopelijk in staat om de ontwikkeling van het vaccin te versnellen met als eindresultaat een werkzaam en geregistreerd vaccin tegen schistosomiasis.