



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Malaria vaccinology: from the development of a new malaria vaccine to the ethics of clinical trial participation

Lamers, O.A.C.

Citation

Lamers, O. A. C. (2026, September 10). *Malaria vaccinology: from the development of a new malaria vaccine to the ethics of clinical trial participation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309511>

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/1887/4309511>

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

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en het testen van de genetisch verzwakte malariaparasiet GA2. Daarnaast werden de motivatie en het besluitvormingsproces van vrijwilligers, die aan vaccinonderzoek deelnamen, onderzocht.

Malaria

Malaria is een ernstige ziekte die door de *Plasmodium* parasiet wordt veroorzaakt en door vrouwelijke *Anopheles* muggen wordt overgedragen.

Er zijn vijf soorten *Plasmodia* die bij mensen tot malaria kunnen leiden: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* en *Plasmodium knowlesi*. *Plasmodium falciparum* (Pf) is veruit de meest voorkomende en virulente soort en dus ook het onderwerp van deze scriptie.

De parasieten worden door muggen in de huid geïnjecteerd, migreren vervolgens naar de lever waar ze na ongeveer zeven dagen merozoïten produceren. Deze komen dan in de bloedbaan waar ze rode bloedcellen infecteren. Terwijl het leverstadium asymptomatisch is, wordt het bloedstadium door de typische symptomen van malaria, zoals koorts en malaise, gekenmerkt.

Ondanks de vele pogingen om de ziekte uit te roeien, komt malaria nog steeds veel voor: in 2023 alleen waren er 263 miljoen ziekte- en 597.000 sterfgevallen. Kinderen onder de vijf jaar en zwangere vrouwen zijn het meest getroffen. Hoewel de incidentie van malaria over de laatste decennia geleidelijk is gedaald, komt het sinds 2019 weer vaker voor. De negatieve effecten van de SARS-CoV-2-pandemie op preventieve maatregelen, in combinatie met de toenemende resistentie van parasieten tegen antimalaria medicatie en van muggen tegen insecticiden, zijn mogelijke verklaringen voor deze bevindingen.

Als het ambitieuze WHO-doel om malariasterfte met 90% terug te dringen in 2030 bereikt moet worden, zijn er nieuwe en effectievere bestrijdingsstrategieën nodig. Een goedwerkend vaccin zou niet alleen de symptomen van malaria kunnen verminderen, maar ook de transmissie van de ziekte kunnen onderbreken. Op deze manier zou een vaccin de doorslaggevende stap kunnen zijn voor de uitroeiing van malaria.

Vaccins tegen malaria

De enige twee WHO-goedgekeurde malaria vaccinkandidaten zijn RTS,S/A01 (merknaam Mosquirix) en R21, allebei gebaseerd op het grootste en meest voorkomende eiwit op het oppervlak van de parasiet. De bescherming van RTS,S/A01 varieert tussen 30% en 50% bij zuigelingen en kinderen en neemt in de loop van de tijd af. De werkzaamheid van R21 is iets hoger en ligt na één jaar tussen 68% en 75%. Ondanks deze veelbelovende resultaten is er momenteel echter onvoldoende bewijs om te concluderen dat R21 op de lange termijn beter werkt dan RTS,S/A01.

Een ander type vaccin tegen malaria zijn levend verzwakte parasieten, die in onderzoekssettings tot 100% bescherming kunnen bieden. Levende parasieten kunnen op verschillende manieren verzwakt worden, zoals door straling, toediening van medicijnen of genetische modificatie.

Door straling verzwakte parasieten overleven 24-48 uur in de mens en zijn veilig, maar hebben hoge doseringen nodig om effectief te zijn en de resultaten blijven suboptimaal in endemische gebieden. Parasieten die samen met medicijnen worden toegediend hebben tot nu toe de hoogste effectiviteit bereikt, maar hebben ook het nadeel dat ze wel degelijk symptomen kunnen veroorzaken aangezien ze meestal pas in het bloedstadium door de medicatie gedood worden.

Het verschil in effectiviteit tussen door bestraling of door medicatie verzwakte parasieten, laat zien dat hoe langer de levenscyclus van de parasiet in de gastheer is, hoe sterker de reactie van het immuunsysteem en hoe beter de bescherming tegen malaria zal zijn. Genetisch verzwakte parasieten zijn een derde soort levend vaccin dat potentieel de voordelen van de eerder genoemde immunisatie strategieën kan combineren zonder de nadelen ervan. Het idee is dat, door genetische verzwakking, parasieten zo gemaakt kunnen worden dat de levenscyclus op elk moment onderbroken kan worden, dus ook aan het einde van het leverstadium en voor het bereiken van het bloedstadium.

Gecontroleerde humane infecties

Het testen van zowel nieuwe antimalaria middelen als ook vaccinkandidaten tegen de ziekte gebeurt vaak door middel van gecontroleerde humane malaria infecties. Hierbij worden gezonde vrijwilligers aan de beten van vijf geïnfecteerde malariamuggen blootgesteld en vervolgens nauwlettend gecontroleerd om ze tijdig te behandelen en symptomen te beperken.

Door de effectiviteit van een nieuw middel in een vroeg stadium door een gecontroleerde humane infectie te onderzoeken, is het mogelijk om tijd en geld te besparen. Ook kunnen gecontroleerde humane infecties nuttig zijn wanneer geen adequate dierlijke modellen bestaan of wanneer de incidentie van een ziekte te laag is om conventioneel onderzoek uit te voeren.

GA2 parasiet

GA2 is een nieuwe genetisch verzwakte parasiet, die in het late leverstadium dood gaat: hij mist het *mei2* gen, waardoor de vorming van merozoïten aan het einde van het leverstadium voorkomen wordt. Na uitgebreide preklinische testen (**Hoofdstuk 5**), is GA2 voor het eerst in mensen onderzocht, zoals in **Hoofdstuk 1** beschreven. De beschermende werking van GA2 werd ook met die van een eerder ontwikkelde parasiet, GA1, en een placebo, oftewel nep-immunisatie, vergeleken. GA2 bleek veilig en had

weinig bijwerkingen. Ook de beschermende werking van GA2 was veelbelovend. Na drie toedieningen van 50 GA2-geïnfekteerde muggenbeten, waren 8/9 (89%) van de GA2-geïmmuniseerde deelnemers tegen een gecontroleerde humane malaria infectie beschermd, terwijl dit maar in 1/8 (13%) en 0/3 (0%) van de GA1- en nep-geïmmuniseerde deelnemers het geval was. Deze resultaten zijn later ook door een tweede studie, beschreven in **Hoofdstuk 6**, bevestigd. Zelfs wanneer een lagere dosering van de GA2 parasiet, namelijk een eenmalige blootstelling van 50 muggenbeten, wordt gebruikt om gezonde deelnemers te vaccineren blijft de effectiviteit tegen malaria 90%.

Op immunologisch gebied, hadden GA2-geïmmuniseerde deelnemers significant meer cytokine-producerende CD4⁺ en V δ 2 $\gamma\delta$ T cellen, wat wijst op een rol van deze cellen in bescherming tegen malaria.

In **Hoofdstuk 2** wordt de GA2 dan in een breder perspectief geplaatst waarbij de ontwikkeling van genetisch verzwakte parasieten wordt samengevat. Het grootste verschil tussen GA2 en zijn voorlopers is dat deze parasiet zijn ontwikkeling aan het einde van het leverstadium onderbreekt. Toekomstig onderzoek zal zich dan ook met name op genetisch verzwakte parasieten richten die een langere ontwikkeling doormaken.

Het belang van deelnemers voor klinisch onderzoek

Geen van het dusver beschreven onderzoek zou mogelijk geweest zijn zonder gezonde vrijwilligers. Er is veel ethische discussie rondom de deelname van gezonde vrijwilligers aan klinisch onderzoek omdat zij geen voordeel hiervan ervaren met uitzondering van een vergoeding. Het argument wat vaak aangedragen wordt is dat deelnemers financieel gemotiveerd zijn en dus de risico's van het onderzoek mogelijk over het hoofd zouden kunnen zien. Om deze redenen zijn in **Hoofdstuk 3** de motivaties en het besluitvormingsproces van deelnemers van klinisch onderzoek geanalyseerd. De focus lag specifiek op de motivaties van deelnemers van SARS-CoV-2 vaccinatie studies. Het bleek dat deze doelgroep vooral aan onderzoek deelnam om anderen te helpen en aan de wetenschap bij te dragen. Hoewel in eerdere studies soortgelijke motivaties ook al naar voren waren gekomen, was dit nooit in deze mate. We hebben een model ontwikkeld dat deze verschillen probeert te verklaren. Er zijn drie factoren die van invloed kunnen zijn op iemands bereidwilligheid om aan een klinische studie deel te nemen: de beloning, de kosten van niets doen en het risico van het onderzoek. Zolang de eerste twee opwegen tegen de derde, zal de beslissing om aan een studie deel te nemen positief uitvallen, negatief als het omkeerde waar is. De pandemie was een uitzonderlijke situatie, waarbij de beloning van deelname niet alleen financieel was, maar ook het toegevoegde voordeel had dat mensen eerder gevaccineerde konden worden. Tevens waren de kosten van niets doen hoog, gezien de hele maatschappij onder de beperkingen van lockdowns leed.

Het risico van deelname werd over het algemeen als laag ingeschat. De opsomming van bescherming tegen de ziekte in de vorm van een vaccinatie en het perspectief op het opheffen van lockdowns woog dus op tegen het relatief lage risico van participatie.

Concluderend, biedt dit model een hulpmiddel om de motivaties van deelnemers van klinische studies te analyseren die gebaseerd op de externe omstandigheden kunnen variëren.

Hoofdstuk 4 is een opiniestuk over de ethische verschillen tussen gecontroleerde human infecties en fase 1 studies. We beargumenteren dat er ethisch gezien geen verschil is tussen deze soorten onderzoek. Hoewel deelnemers van gecontroleerde humane infecties soms meer symptomen kunnen ervaren, zijn deze makkelijker te voorspellen en beter te behandelen. First-in-human fase 1 studies behouden, ondanks uitgebreid preklinisch onderzoek, altijd een mate van onzekerheid en de kans op ernstige bijwerkingen.

Wat gecontroleerde humane infectie studies van fase 1 klinische studies onderscheid, is dat er een kans op besmetting van niet-deelnemende derden is. Om deze redenen moeten vrijwilligers van gecontroleerde humane infecties soms in quarantaine blijven totdat ze behandeld zijn.

We identificeren de kans op besmetting van derden dus als een mogelijk verschil tussen gecontroleerde humane infectie studies en traditionele fase 1 klinische studies. Derhalve presenteren wij ook een samenvatting van de meest belangrijke vragen die beantwoord moeten worden om een gecontroleerde humane infectie op een veilige manier te laten verlopen.
