

Een exploratieve studie naar functionele immuniteit tegen verschillende malaria levensstadia in emigranten die natuurlijk blootgesteld zijn aan *P. falciparum*

Gepubliceerd: 14-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

In deze studie willen we immuniteit tegen *P. falciparum* malaria in volwassen Westerlingen onderzoeken en vergelijken met reeds verzamelde gegevens. Hiervoor zullen we functionele immuniteit tegen *P. falciparum* sporozoïten, leverstadia en seksuele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Protozoa-infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38663

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMEX

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria immuniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Europese Unie Marie Curie Fellowship

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Emigranten, Immuniteit, Plasmodium falciparum

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- a. Functionele transmissieblokkerende immuniteit in de standaard membraanvoedingsassay (SMFA)
- b. Reductie van sporozoiet invasie van geïsoleerde immuunglobulinen (IgG)
- c. Cellulaire immuunrespons (o.a. productie van interferon-gamma) na in vitro stimulatie met malariaparasieten.
- d. Antistof repertoire tegen een panel van seksueel stadium, bloedstadium en leverstadium malaria-eiwitten middels proteïn microarray

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een parasitaire ziekte met een aanzienlijke ziektelast in Afrika en Azië. Plasmodium falciparum, de meest virulente malariaparasiet zorgt jaarlijks voor ongeveer 451 miljoen klinische gevallen, 800.000 doden en heeft een negatief effect op de economische ontwikkeling van malaria-endemische gebieden [1]. Naar schatting zorgt P. falciparum voor een jaarlijks verlies aan inkomsten van ongeveer 10-20 miljard dollar in Afrika [2]. De transmissie van P. falciparum kenmerkt zich door verschillende levensstadia. De infectie begint op het moment dat een geïnfecteerde Anopheles mug een mens bijt en malaria sporozoit in de huid injecteert. Deze sporozoit migreert naar de lever waar gedurende een week leverstadia multipliceren. Na een week verschijnen malariaparasieten in de bloedbaan. Een deel van deze bloedstadia ontwikkelt zich tot seksuele stadia, gametocyten, die opgenomen kunnen worden door een voedende malariamug en de cyclus completeren door deze mug met malaria te besmetten [3].

Immunitet tegen malaria is stadiumspecifiek en ontstaat na herhaalde blootstelling aan infecties. In gebieden die hoog-endemisch zijn voor malaria concentreert de meest ernstige morbiditeit en vrijwel alle mortaliteit zich in kinderen jonger dan 5 jaar [4]. Oudere kinderen en volwassenen kunnen nog wel besmet raken met malariaparasieten maar ondervinden in het algemeen geen (ernstige) ziekte meer en dragen een groot deel van de infecties zonder symptomen te ondervinden [5]. Steriele immunitet, immunitet tegen de sporozoitien of leverstadia die ervoor zorgt dat geen parasieten de bloedbaan bereiken, is zeer zeldzaam in endemische gebieden. Een recente studie vond geen bewijs voor steriele immunitet in Malinese volwassenen ondanks jaren intensieve blootstelling aan malaria [6].

In tegenstelling tot deze bevindingen bij natuurlijke blootstelling, lijkt immunitet veelvuldig efficiënt na experimentele blootstelling. Volwassen vrijwilligers die driemaal onder beschermende profylaxe blootgesteld werden aan *P. falciparum* malaria parasieten bleken allen steriele immunitet opgebouwd te hebben [7]; meer dan de helft van hen was ook twee jaar na blootstelling nog volledig beschermd [8]. Deze bevindingen bevestigen oudere observaties in 2,061 volwassen Roemeense neuro-syfilis patiënten die behandeld werden met malaria en bij wie een strategie met vier inoculaties gevolgd door malariabehandeling volledige bescherming gaf [9]. Een soortgelijk fenomeen lijkt plaats te vinden bij transmissieblokkerende immunitet. Menselijke antistoffen kunnen de ontwikkeling van malariaparasieten in de mug voorkomen [3]. Na herhaalde natuurlijke blootstelling aan malaria is ongeveer 5% van de volwassenen volledig in staat transmissie te blokkeren [10-12]. In een kleine groep van zeven missionarissen die op volwassen leeftijd naar Afrika vertrok, daar enkele jaren woonde en meerdere malaria-episoden meemaakte, bleken 4/7 de transmissie van malaria efficiënt en langdurig te blokkeren (Bousema, ongepubliceerde bevindingen). Ook reizigers die op volwassen leeftijd eenmalig blootgesteld werden aan malaria hebben veelvuldig aantoonbare transmissieblokkerende antistoffen [13].

De bevindingen van steriele immunitet in experimentele malaria-infecties en functionele transmissieblokkerende immunitet in missionarissen en reizigers suggereren een rol van leeftijd en gecontroleerde blootstelling aan malaria bij de opbouw van immunitet. De deelnemers aan experimentele infecties, reizigers en de missionarissen zijn bij hun eerste malariablootstelling volwassen met een normaal ontwikkeld immuunsysteem, een goede gezondheid en een goede voedingssituatie. Vanuit deze startpositie maken zij een klein aantal infecties door zonder dat hoge concentraties van bloedstadia bereikt worden [7,9] en, in het geval van de experimentele infecties, de eerste malen soms onder beschermende profylaxe [8]. In endemische situaties vindt de eerste blootstelling al plaats op zeer jonge leeftijd, bereiken infecties vaak hoge concentraties (waarvan verondersteld wordt dat deze de opbouw van immunitet onderdrukken), wordt behandeling vaak pas laat gegeven, wordt beschermende profylaxe vrijwel nooit gebruikt en zijn ondervoeding en micronutriëntendeficiënties veelvoorkomend [4].

Er zijn uit endemische gebieden ook aanwijzingen dat de leeftijd van eerste blootstelling een rol speelt bij de uiteindelijke ontwikkeling van immuniteit. Bij migranten die vanuit een malariavrij gebied op Java migreerden naar een hyperendemisch gebied op Papua, was de opbouw van immuniteit bij volwassenen sneller en efficiënter dan bij kinderen [14-16].

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we immuniteit tegen *P. falciparum* malaria in volwassen Westerlingen onderzoeken en vergelijken met reeds verzamelde gegevens. Hiervoor zullen we functionele immuniteit tegen *P. falciparum* sporozoïten, leverstadia en seksuele stadia bepalen in emigranten die op volwassen leeftijd herhaaldelijk blootgesteld zijn aan malaria. We willen dit doen door eenmalig plasma en witte bloedcellen (PBMCs) te verzamelen, samen met een korte vragenlijst. Deze materialen zullen worden geanonimiseerd en vervolgens worden gebruikt voor een aantal functionele immunologische testen. De resultaten zullen vergeleken worden met reeds verzamelde gegevens van volwassenen uit malaria-endemische gebieden die vanaf kinderleeftijd veelvuldig blootgesteld zijn aan malaria. De bloedmonsters van Nederlandse emigranten en mensen die opgroeiden in een malaria-endemisch gebied zullen vervolgens vergeleken worden door high throughput immune profiling methoden.

Onderzoeksopzet

Dwarsdoorsnede onderzoek (cross-sectional survey)

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor deelnemers in dit onderzoek is minimaal.

Enkel het informed consent formulier bevat identificerende informatie. Dit formulier zal bewaard worden in een metalen brandveilige kast en is enkel toegankelijk voor de Principal Investigator, Prof. Robert Sauerwein.

Deelnemers zullen worden gerekruteerd en vervolgens worden geïncludeerd door een ervaren studiearts. Nadat informed consent is verkregen zal een korte vragenlijst worden afgenomen.

Eenmalig zal 32mL veneus bloed worden afgenomen door een ervaren arts of verpleegkundige. De risico's die hiermee gepaard gaan zijn minimaal en verschillen niet van een situatie waarbij veneus bloed voor diagnostische doeleinden verkregen wordt.

De vragenlijst en de bloedproducten zullen gecodeerd worden opgeslagen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26-28
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26-28
Nijmegen 6500 HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gezonde emigranten (missionarissen) die meer dan 5 jaar in malaria endemische gebieden hebben gewoond.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verblijf < 5 jaar in malaria endemisch gebied

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2013

Aantal proefpersonen: 50

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL46352.091.13