

Koortsachtig onderzoek

Studenten krijgen vrijwillig malaria voor de derde wereld

Een laboratorium waar malariaparasieten en muggen worden gekweekt, om er vervolgens gezonde mensen mee lek te prikken en te infecteren. Geen medisch horrorscenario, maar dagelijkse kost voor een Nijmeegse team dat op zoek is naar een malariavaccin.

Tekst: Anne Loyen

Gecontroleerde Humane Malaria Infecties. Zo heet het model dat onderzoekers in Nijmegen gebruiken in hun wetenschappelijke speurtocht naar een vaccin tegen malaria. In gewone-mensentaal betekent dit dat ze gezonde vrijwilligers infecteren met malaria. Ja, je leest het goed. Met malaria, de parasiet die vooral in Afrika en Azië wordt overgedragen door vrouwtjesmuggen en waar jaarlijks honderdduizenden mensen aan overlijden. Er zijn in Nederland dus onderzoekers die hun proefpersonen bewust infecteren met deze ziekmaker. En wat misschien nog wel vreemder is: er zijn dus Nederlanders die vrijwillig deelnemen aan dat onderzoek. Hoog tijd om poolshoogte te nemen...

“Als ik vertel dat ik gezonde mensen met malaria infecteer, krijg ik vaak een schrikreactie.” Aan het woord is arts en promovendus Else Bijker. In een leeg vergaderzaaltje van het Centre for Clinical Malaria Studies in het UMC St Radboud in Nijmegen vertelt ze enthousiast over haar promotieonderzoek. “Dan moet ik echt uitleggen dat we weten waar we mee bezig zijn. We kennen de parasiet heel goed. Tijdens het onderzoek wordt twee keer per dag bloed afgenomen bij de vrijwilligers. Zodra we zien dat er parasieten in het bloed zitten, geven we meteen medicatie die alle parasieten doodt. We zijn er zo vroeg bij dat het risico zo goed als nihil is. Anders hadden we ook nooit toestemming gekregen van de medisch-ethische commissie.”

Drie weken prikken

Het onderzoek van Bijker is gebaseerd op een mijlpaal die de onderzoeksgroep in 2009 bereikte. Ze vonden toen een nieuwe methode waarmee je mensen in ieder geval tijdelijk kunt beschermen tegen malaria. Een methode die bovendien relatief simpel is. De vrijwilligers slikten drie maanden lang medicatie tegen malaria, terwijl ze gedurende die periode drie keer werden gestoken door malariamuggen. De malariaparasiet kwam in hun bloed, werd gespot door het afweersysteem van het lichaam, maar meteen onschadelijk gemaakt door de medicijnen. Na drie maanden stopten ze met de medicatie en na een maand werden ze nogmaals gestoken – de zogenoemde *challenge*. Wat bleek? De vrijwilligers werden niet ziek, zoals je zou verwachten. Ze hadden nergens last van.

Toegegeven, het is nog geen vaccin. Maar het is wel een fascinerend gegeven, waar sindsdien veel onderzoek naar wordt gedaan. Ook door Bijker. “We snappen nog niet waarom het werkt”, vertelt ze. “Maar we hebben nu wel een model waarmee we de afweer tegen malaria kunnen bestuderen.”

Ze probeert in haar onderzoek dan ook beter te begrijpen wat er nou precies gebeurt. In andere studies met vrijwilligers is ze bijvoorbeeld aan het kijken of het ook werkt met andere medicijnen, of tegen andere stammen – broertjes en zusjes als het ware – van de malariaparasiet. En volgend jaar

duikt ze het laboratorium in om daar naar de verzamelde afweercellen te kijken. Want ze wil ook uitvogelen hoe de afweerreactie tegen malaria er *in* het lichaam van haar vrijwilligers uitziet.

Bijker vindt die vrijwilligers – voornamelijk studenten van de Radboud Universiteit – door middel van posters en flyers, maar ook steeds meer via mond-tot-mondreclame. En verbazingwekkend genoeg zijn er altijd voldoende mensen die willen deelnemen. Maar lang niet iedereen die mee wil doen, mag dat ook. Bij de screening valt ongeveer de helft van de mensen af. Bijker: “We zijn streng, want je moet heel gezond zijn. Bloedwaardes moeten precies binnen onze marges passen, je mag niet te licht of te zwaar zijn, je moet goed kunnen worden geprikt en lekker in je vel zitten. Dat betekent niet dat mensen die niet mee mogen doen ziek zijn, maar wij kunnen gewoon geen risico lopen. En dus zijn we heel strikt.”

En, zoals gezegd, ook tijdens de studie worden de vrijwilligers nauwlettend in de gaten gehouden. Bijker: “Deelnemers moeten drie weken lang, ‘s ochtends en ‘s avonds, langskomen om bloed te laten prikken. Heel veel mensen knappen daar op af. Ik vind het ook nog steeds heel bijzonder dat ze het doen. Ik ben ze dankbaar; ze zijn echt goud waard. Zonder hen kunnen we niks.”

Hoe ervaren die vrijwilligers hun deelname aan het onderzoek? En waarom geven ze zich eigenlijk op? Een van hen, Tim van Grinsven, schijft in een e-mail: “Als geneeskundestudent was ik benieuwd naar dit soort wetenschappelijk onderzoek. Ik wilde het weleens meemaken. Wat de doorslag gaf, was de ongemakkenvergoeding die je krijgt. Welke student wil er nou niet 2000 euro verdienen? Omdat je zo goed in de gaten wordt gehouden, heb ik eigenlijk nooit het idee gehad dat het gevaarlijk was.” Wel kreeg hij last van de ziekte: “Tijdens de eerste fase van de studie leek het ongeveer twee dagen of ik een soort lichte griep had. Daarna waren er geen klachten meer, want ik bleek immuun geworden voor de beten van de malariamuggen.”

Gelukkige parasieten

Het vinden van vrijwilligers valt dus erg mee. Maar de logistieke kant van het onderzoek is een hele onderneming. “Bij deze studies zijn vaak zo’n dertig mensen betrokken”, vertelt Bijker. “Volgende week willen we bijvoorbeeld weer mensen infecteren. Daarom zijn we al een paar weken geleden begonnen met het kweken van de parasieten en de muggen. En die muggen moeten binnen een bepaalde periode worden besmet met malaria. Want als er op de dag die ik heb geprikt en aan mijn vrijwilligers heb doorgegeven geen malariamuggen zijn, zitten we echt met een probleem. Dat schema is niet flexibel! Het is altijd heel spannend – en kicken als het lukt.”

Ze kweken in Nijmegen dus hun eigen parasieten en muggen. Tijd voor een rondleiding. We beginnen bij de *bad guy* van dit verhaal: de malariaparasiet. In een gespecialiseerd laboratorium worden hier parasieten van de soort *Plasmodium falciparum* gekweekt. Dat is de malariasoort waar de meeste mensen aan overlijden. Deze malariaparasietenkweek is vrij uniek. Wereldwijd zijn er maar een paar laboratoria die dit voor elkaar krijgen. Niets aan het lab verraadt dat ze hier een potentieel dodelijke ziektemaker huisvesten; het is een open ruimte en de radio staat zachtjes aan.

Een van de drie laboratoriummedewerkers, Marga van de Vegte-Bolmer vertelt ons dat ze voornamelijk werken met een parasietenstam met de naam NF54. De onzichtbaar kleine parasieten liggen gezellig te schudden in een zogenoemde shaker. Ze bevinden zich in een laagje vers bloed van

de bloedbank, gevoed door een huisgemaakt medium en begast met een laag zuurstofgehalte. “Zo zijn ze het gelukkigst”, zegt Van de Vegte-Bolmer.

Helaas heb je niets aan deze gelukkige, aseksuele parasieten als het om malaria-infecties gaat. Alleen seksueel actieve parasieten (mannetjes en vrouwtjes) zijn in staat om muggen te infecteren en zo uiteindelijk infectie van de mens mogelijk te maken. Onder stressvolle omstandigheden ontwikkelen aseksuele parasieten zich tot de seksuele variant. En dus zorgen Van de Vegte-Bolmer en collega's als dat nodig is voor een dosis ongemak, bijvoorbeeld door de parasieten geen bloed te geven. De seksuele parasieten die zo ontstaan, zijn het eerste benodigde ingrediënt voor een malaria-infectie.

Lab met klamboe

De malariaparasiet kan eigenlijk geen kwaad tot hij zijn *partner in crime* tegenkomt: een vrouwelijke malariamug. Omdat alleen vrouwtjesmuggen steken, kunnen alleen zij malaria overbrengen. In Nijmegen kweken ze muggen van het geslacht *Anopheles*. Hier kan er geen twijfel bestaan over de aard van het laboratorium. Een klamboe voor de deur, insectenlampen aan de muur, en een verdwaalde mug die door de ruimte zoemt. Muggenskundige Geert-Jan van Gemert haast zich om te zeggen dat het een onbesmet exemplaar is: “Irritant, maar niet gevaarlijk.” De muggen die daadwerkelijk met malaria zijn geïnfecteerd, bevinden zich achter slot en grendel. Daar komen we tijdens deze rondleiding nog niet eens in de buurt.

De muggen worden gekweekt in de broedkamer. Deze ruimte voelt met zijn 30 graden Celsius en hoge luchtvochtigheid tropisch aan, precies wat muggen fijn vinden. De stellages staan vol met bakken water. Daarin ontwikkelen de vers gelegde muggeneitjes zich tot larve, pop en later tot volwassen mug. Met behulp van een soort stofzuiger worden die volwassen muggen dagelijks weggezogen en in een kooi van gaas geblazen. Van Gemert laat zien hoe je de vrouwtjes er vervolgens uit kunt pikken. Als hij een zakje lauw water op de kooi legt, ontstaat er een zwarte zwerm van vrouwtjesmuggen die denken dat het zakje bloed bevat. De mannetjesmuggen blijven onverschillig op hun plek zitten. Weer met een stofzuiger worden nu alle vrouwtjes weggezogen en in een ander kooitje gezet. De mannetjes zijn verder niet van nut en sterven een koude dood in de vriezer.

Nu hebben we malariaparasieten en vrouwelijke malariamuggen. De laatste stap is het infecteren van de muggen met de parasieten. ‘In het wild’ gebeurt dit als een mug het bloed van een geïnfecteerde persoon drinkt. Maar in Nijmegen laten ze hongerige muggen op een kunstmatige manier het bloed drinken waarin zich de seksuele mannetjes- en vrouwtjesparasieten bevinden. De parasiet ontwikkelt zich in de muggendarm en verspreidt zich uiteindelijk naar de speekselklieren. Na twee tot drie weken zijn de muggen klaar om gezonde vrijwilligers te infecteren met malaria, wat onderzoek naar de parasiet en de ziekte mogelijk maakt.

Stapsgewijs naar een vaccin

Het uiteindelijke doel van dat onderzoek – en van heel veel ander onderzoek waar ze in Nijmegen mee bezig zijn – is het vinden van een goed werkend malariavaccin. Bijker: “Vanuit wetenschappelijke

nieuwsgierigheid kun je een heleboel onderzoeken. En dat doen we ook wel; dat vinden we interessant. Maar we willen natuurlijk een vaccin vinden om het aantal mensen dat ziek wordt van malaria, en dat overlijdt aan malaria, te kunnen verminderen. Daar doe je het voor.” En iedere vrijwilliger die zich wil laten infecteren met malaria, brengt dat een stapje dichterbij.

Anne Loyen is gezondheidswetenschapper en wetenschapsjournalist. Voor deze reportage sprak zij met Else Bijker, Marga van de Vegte-Bolmer en Geert-Jan van Gemert van het Centre for Clinical Malaria Studies in Nijmegen, dat onder leiding staat van prof. dr. Robert Sauerwein. Daarnaast raadpleegde zij de volgende literatuur:

- Meta Roestenberg e.a.: *Protection against a malaria challenge by sporozoite inoculation* | New England Journal of Medicine (juli 2009)

- Robert Sauerwein e.a.: *Experimental human challenge infections can accelerate clinical malaria vaccine development* | Nature Reviews Immunology (januari 2011)

Kader: Malaria: 655.000 doden per jaar

De malariaparasiet is vooral actief in Afrika en Azië. Mensen worden geïnfecteerd door de steek van een met malaria geïnfekteerde vrouwtjesmug, die bloed nodig heeft om eitjes te kunnen maken. De parasiet zit in het speeksel van de mug en komt bij zo'n steek eigenlijk per ongeluk in het bloed van de gebeten persoon terecht. Hij verdwijnt vervolgens meteen naar de lever, om zich daar een aantal dagen stiekem te vermenigvuldigen. Als de parasieten na ongeveer een week vrijkomen uit de lever, vallen ze de rode bloedcellen aan. Dan treden ook pas ziekteverschijnselen op: koortsaanvallen en een griepig gevoel. Als er niets tegen wordt gedaan, is malaria uiteindelijk dodelijk. Elk jaar overlijden nog altijd 655.000 mensen (vooral jonge kinderen) aan de ziekte.