



Universiteit
Leiden
The Netherlands

In search of biomarkers for leprosy diagnosis : in silico identification, screening & field application

Aboma, K.B.

Citation

Aboma, K. B. (2016, November 24). *In search of biomarkers for leprosy diagnosis : in silico identification, screening & field application*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44396>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44396>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44396> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Aboma, K.B.

Title: In search of biomarkers for leprosy diagnosis : in silico identification, screening & field application

Issue Date: 2016-11-24

Nederlandse Samenvatting
Acknowledgements
Curriculum Vitae
List of Publications
List of Abbreviations

Nederlandse Samenvatting

Lepra is een chronische infectieziekte veroorzaakt door *Mycobacterium leprae*. Wereldwijd leven er 2-3 miljoen mensen met lepra en ervaren de permanente, bijbehorende handicaps. Daarnaast ontwikkelen er jaarlijks meer dan 200.000 mensen deze ziekte. Ondanks de beschikbaarheid van effectieve antibiotica (*multidrug treatment*), worden als gevolg van de aanhoudende transmissie van de leprabacterie, veel mensen, waar onder kinderen, getroffen door lepra. Aangenomen wordt dat onbehandelde multibacillairepatiënten als ook *M. leprae* geïnfecteerde individuen zonder klinisch-zichtbare symptomen de belangrijkste bronnen van besmetting zijn. De momenteel beschikbare klinische- en serologische laboratoriummethoden zijn niet geschikt voor detectie van paucibacillaire patiënten en (nog) asymptomatische, *M. leprae* geïnfecteerde individuen die een hoog risico lopen op het ontwikkelen van de ziekte. Ook bestaan er geen diagnostische testen om leprareacties, de belangrijkste oorzaak van zenuw schade bij lepra, te voorspellen.

In silico identificatie van genen die uniek zijn voor *M. leprae* en productie van de bijbehorende eiwitten heeft de mogelijkheden om diagnostische testen te ontwikkelenaanzienlijk uitgebreid, in het bijzonder voor de vroegdiagnostiek van infectie. Dergelijke testen kunnen uiteindelijk aanzienlijk bijdragen aan vermindering van transmissie. Door middel van *in vitro* screening van de specifieke cellulaire immuniteit van recombinante eiwitten en synthetischepeptiden van *M. leprae* in populaties met verschillende genetische achtergronden, zijn diverse antigenen geïdentificeerd met diagnostisch potentieel. Uitgebreid onderzoek naar de cellulaire immunorespons tegen deze unieke antigenen bij leprapatiënten, hun huisgenoten en gezonde personen uit hetzelfde, lepra-endemische gebied zijn van immens belang bij de ontwikkeling van nieuwe diagnostische testen. Dit proefschrift bespreekt de selectie en evaluatie van immunogene, *M. leprae* unieke eiwitten en peptiden, alsmede identificatie van gastheer biomarkers met als doel de detectie van *M. leprae* infectie en vroegdiagnostiek van lepra en leprareacties.

Het meten van de hoeveelheid van het chemokine IP-10 in bloed, na 24 uur stimulatie met de specifieke *M. leprae* eiwitten ML2478 en ML1601 (of hun bijbehorende peptiden), kan worden gebruikt om de mate van blootstelling aan *M. leprae*, en hiermee het risico op infectie, te bepalen in verschillende populaties.

Aangezien klinieken in gebieden waar lepra voorkomt veelal niet beschikken over high-tech apparatuur, moeten diagnostische testen voor detectie van leprareacties gebruiksvriendelijk zijn. Om een gebruiksvriendelijke test voor het meten van IP-10 in veld situaties te ontwikkelen, werden er UCP-LF assays ontwikkeld en getest in diverse, verschillende populaties in lepra endemische gebieden. Deze testen bleken robuust reproduceerbaar voor gelijktijdige bepaling van zowel de hoeveelheid IP-10 (cellulaire immuniteit) als het aantal antilichamen (humorale immuniteit) tegen *M. leprae* PGL-I

Daarnaast werden andere biomarkers, waaronder MCP-1, MIP-1 β en IL-1 β , gevonden die gebruikt kunnen worden om de mate van infectie te helpen vaststellen.

Een belangrijk aspect bij het bepalen van biomarkers is dat niet de absolute hoeveelheid maar de verhoudingen van verschillende markers correspondeert met het optreden van ziekte. In dit proefschrift wordt dit beschreven voor de ratio IFN- γ /IL-10 en IL-17/IL-10 bij type 1 lepra reacties.

Aangezien bij het ontstaan van lepra meerdere factoren een rol spelen, is het duidelijk dat niet één maar meerdere biomarkers moeten worden toegepast in nieuwe diagnostische testen voor lepra en *M. leprae* infectie. Daarom zullen de in dit proefschrift beschreven biomarkers

verder moeten worden gevalideerd in grote aantallen contacten van leprapatienten. Hierbij is het vooral van belang dat de bepaling van de markers longitudinaal (op meerdere tijdstippen) plaats vindt omdat de intra-individuele verandering in biomarker ratios van belang is bij de diagnostiek van lepra.