



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Development of immunodiagnostic tests for leprosy: from biomarker discovery to application in endemic areas**

Hooij, A. van

### **Citation**

Hooij, A. van. (2021, November 17). *Development of immunodiagnostic tests for leprosy: from biomarker discovery to application in endemic areas*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3240171>

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/1887/3240171>

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

## **Dankwoord**

De vraag wanneer ga je nu eigenlijk promoveren is mij de afgelopen jaren meerdere malen gesteld, maar na zes jaar is het eindelijk zo ver. Bij deze wil ik graag iedereen bedanken die eraan heeft bijgedragen dat dit proefschrift nu voor jullie ligt.

Allereerst Annemieke, bedankt dat je mij de kans hebt gegeven om promotieonderzoek in jouw groep te gaan doen aansluitend aan mijn afstudeerstage. Van jou kreeg ik de mogelijkheid om een aantal buitenlandse labs te bezoeken, waardoor ik verschillende culturen heb leren kennen. Tijdens de lange vliegreizen hadden we altijd voldoende tijd om bij te praten over alle lopende projecten. Bedankt voor alle feedback en begeleiding de afgelopen jaren.

Susan en Mariateresa, als mijn begeleiders op het lab tijdens mijn stage hebben jullie mij mede enthousiast gemaakt voor dit onderzoek. Naast professionele begeleiding was het ook altijd mogelijk om jullie om advies te vragen en kon ik altijd bij jullie terecht. Daarnaast zorgden jullie voor een gezellige sfeer op kantoor door het organiseren van activiteiten met collega's.

Maria, naast een fijne mede-Phd waarmee ik alles kon bespreken is ook een vriendschap ontstaan, waardoor je zelfs een keer in Roosendaal carnaval met me bent komen vieren. Jouw kijk op dingen heeft mij vaak aan het denken gezet en jouw werk aan de database heeft ook veel voor mijn onderzoek opgeleverd.

Krista, al zes jaar zitten we naast elkaar op kantoor en daarin hebben we veel besproken. Bedankt voor het luisteren en de goede adviezen, maar bovenal de gezelligheid. Samen met Annelies heb je daarnaast tijdens de coronapandemie ook heel veel werk eraan gehad om ervoor te zorgen dat er genoeg voorraad was om experimenten te blijven doen, mijn waardering voor jullie allebei daarvoor.

Paul, bedankt dat ik de kans had om met jouw groep samen te werken en zelfs een plek bij jullie op kantoor kreeg, zodat ik niet iedere keer tussen gebouw 1 en 2 heen en weer hoefde te lopen. Elisa, bedankt dat je me alle praktische vaardigheden hebt geleerd voor het maken van de lateral flow strips. Ik heb niet durven tellen hoeveel strips, MBTs en buffer we in al die jaren samen hebben gemaakt. Bedankt dat jij, Danielle en Claudia me altijd welkom hebben laten voelen bij jullie op het lab.

Louis, jij straalde zoveel rust uit dat ik vanzelf wat relaxter werd. Na je pensioen nam Els het stokje over voor de lepradiagnostiek, allebei bedankt voor de fijne samenwerking.

Matthias, Frank, Teresa, Emile, bedankt voor het onvergetelijke PhD retreat en de vele PhD dinners. Met veel plezier heb ik ook een aantal jaar met de FECO de labuitjes en borrels georganiseerd, samen met Kimberley, Anne, Michella, Jonathan, Arthur en Miriam. Cassandra, Calinda, Suzanne, Paula, Eleonora en alle andere collega's die in de loop der jaren op K5, maar ook E5 hebben gewerkt, bedankt voor het bijdragen aan de fijne werksfeer.

Els, Jolijn, Lea, Lonneke, Maaïke, Randall en Rosita, bedankt dat jullie je tijdens je stage hebben ingezet voor het onderzoek in onze groep. Het begeleiden van jullie heeft ook mij veel geleerd. Louise, als student was het al fijn samen werken met jou en dat is nu je PhD student bent nog steeds zo.

Liesbeth en Ingrid, bedankt voor de secretariële ondersteuning en het plaatsen van de vele bestellingen. Kees, bedankt voor het produceren van de *M. leprae* specifieke eiwitten.

Belangrijk voor de totstandkoming van mijn proefschrift zijn de vele internationale samenwerkingen. In het bijzonder wil ik iedereen in Bangladesh, Brazilië, China en Nepal bedanken voor hun gastvrijheid. Vooral de collega's in Bangladesh, Khorshed, Marufa, Santosh, dr. Sufian, Johan en de gehele field-staff, ben ik erg dankbaar. Door de grote hoeveelheid samples die jullie verzamelen heb ik een groot deel van mijn onderzoek kunnen uitvoeren. Jan Hendrik Richardus en Renate Verbiest-Richardus, wil ik ook bedanken voor hun bijdrage aan de projecten in Bangladesh.

Het allerbelangrijkst zijn natuurlijk mijn ouders, opa's en oma's, zus en man. Zij zijn de stabiele basis waar ik altijd op terug kan vallen. Erwin en Nicole, dankjewel dat jullie mijn keuzes altijd hebben ondersteund. Al van jongs af aan zijn de nodige peptalks en adviezen gegeven, waardoor ik dit uiteindelijk heb kunnen bereiken. Mijn opa's en oma's wil ik bedanken voor hun onvoorwaardelijke trots, opa Piet in het bijzonder. Evi, jij hebt een drive waar ik niet aan kan tippen en een sportmentaliteit waar ik nog steeds van leer.

Roel, tijdens mijn studie en promotietraject heb jij alle ups en downs meegekregen en hebben we de nodige discussies gevoerd. Bedankt dat je er altijd voor me was, menigmaal op de rem hebt getrapt en ervoor hebt gezorgd dat ik voldoende tijd nam voor de nodige ontspanning met vrienden en familie. We zijn al die tijd een goed team geweest en ik hoop dat we dat altijd zullen blijven.

## **Curriculum Vitae**

Anouk van Hooij was born on September 29, 1992 in Roosendaal. In 2004, she started high school at the Norbertus college in Roosendaal and obtained her gymnasium diploma in 2010. In the same year she started the bachelor biomedical sciences at the University of Amsterdam. During her bachelor internship at the departments of Immunopathology and Haematopoiesis at Sanquin, Amsterdam, she developed her interest in immunological research. Continuing with the master biomedical sciences in 2013, she took a small detour from this research topic by performing her first internship at the department of experimental cardiology at the Academic Medical Center in Amsterdam. For her second internship at the department of Infectious Diseases at the Leiden University Medical Center (LUMC) she returned to her favourite topic. In the group of prof. dr. Annemieke Geluk she worked on different projects studying host immune responses to *Mycobacterium leprae* and *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agents of leprosy and tuberculosis. After graduating in 2015, she had the opportunity to continue and expand this research as a PhD student at the same department. Her PhD project comprised an immunological approach to identify tools for early detection of leprosy with a focus on the development of immunodiagnostic tests for leprosy and tuberculosis. This included research in collaboration with the group of dr. ir. Paul Corstjens at the department of Cell and Chemical Biology. The results of the studies on leprosy are described in this thesis. After finalizing her thesis, Anouk will continue her work in the Geluk group at the LUMC as post-doctoral researcher in leprosy immunology and diagnostic test development.

## List of publications

1. Mayboroda OA, **van Hooij A**, Derks R, van den Eeden SJ, Dijkman K, Khadge S, Thapa P, Kunwar CB, Hagge DA, Geluk A. Exploratory urinary metabolomics of type 1 leprosy reactions. *Int J Infect Dis*. 2016 Apr;45:46-52.
2. Corstjens PLAM, **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Wilson L, Geluk A. Field-Friendly Test for Monitoring Multiple Immune Response Markers during Onset and Treatment of Exacerbated Immunity in Leprosy. *Clin Vaccine Immunol*. 2016 Jun 6;23(6):515-519.
3. **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, Richardus R, van den Eeden SJ, Wilson L, de Dood CJ, Faber R, Alam K, Richardus JH, Corstjens PLAM, Geluk A. Quantitative lateral flow strip assays as User-Friendly Tools To Detect Biomarker Profiles For Leprosy. *Sci Rep*. 2016 Sep 29;6:34260.
4. **van Hooij A**, Boeters DM, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Corstjens PLAM, van der Helm-van Mil AHM, Geluk A. Longitudinal IP-10 Serum Levels Are Associated with the Course of Disease Activity and Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Vaccine Immunol*. 2017 Aug 4;24(8):e00060-17.
5. **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, Wilson L, Batista da Silva M, Salgado CG, Spencer JS, Corstjens PLAM, Geluk A. Field-friendly serological tests for determination of *M. leprae*-specific antibodies. *Sci Rep*. 2017 Aug 21;7(1):8868.
6. Richardus RA, van der Zwet K, **van Hooij A**, Wilson L, Oskam L, Faber R, van den Eeden SJF, Pahan D, Alam K, Richardus JH, Geluk A. Longitudinal assessment of anti-PGL-I serology in contacts of leprosy patients in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 11;11(12):e0006083.
7. Richardus R, **van Hooij A**, van den Eeden SJF, Wilson L, Alam K, Richardus JH, Geluk A. BCG and Adverse Events in the Context of Leprosy. *Front Immunol*. 2018 Apr 4;9:629.
8. **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, Batista da Silva M, Carvalho Bouth R, Cunha Messias AC, Gobbo AR, Lema T, Bobosha K, Li J, Weng X, Salgado CG, Spencer JS, Corstjens PLAM, Geluk A. Evaluation of Immunodiagnostic Tests for Leprosy in Brazil, China and Ethiopia. *Sci Rep*. 2018 Dec 18;8(1):17920.
9. Corstjens PLAM, **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, Alam K, Vrolijk LB, Dlamini S, da Silva MB, Spencer JS, Salgado CG, Richardus JH, van Hees CLM, Geluk A. Fingertick test quantifying humoral and cellular biomarkers indicative for *M. leprae* infection. *Clin Biochem*. 2019 Apr;66:76-82.
10. Schilling, AK\*, **van Hooij, A\***, Corstjens, P. et al. Detection of humoral immunity to mycobacteria causing leprosy in Eurasian red squirrels (*Sciurus vulgaris*) using a quantitative rapid test. *Eur J Wildl Res* 65, 49 (2019).
11. **van Hooij A**, van den Eeden S, Richardus R, Tjon Kon Fat EM, Wilson L, Franken KLMC, Faber R, Khatun M, Alam K, Chowdhury AS, Richardus JH, Corstjens P, Geluk A. Application of new host biomarker profiles in quantitative point-of-care tests facilitates leprosy diagnosis in the field. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:301-308.
12. Tió-Coma M, **van Hooij A**, Bobosha K, van der Ploeg-van Schip JJ, Banu S, Khadge S, Thapa P, Kunwar CB, Goulart IM, Bekele Y, Hagge DA, Moraes MO, Teles RMB, Pinheiro RO, van Zwet EW, Goeman JJ, Aseffa A, Haks MC, Ottenhoff THM, Modlin RL, Geluk A. Whole blood RNA signatures in leprosy patients identify reversal reactions before clinical onset: a prospective, multicenter study. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):17931.
13. Tió-Coma M, Avanzi C, Verhard EM, Pierneef L, **van Hooij A**, Benjak A, Roy JC, Khatun M, Alam K, Corstjens P, Cole ST, Richardus JH, Geluk A. Genomic Characterization of *Mycobacterium leprae* to Explore Transmission Patterns Identifies New Subtype in Bangladesh. *Front Microbiol*. 2020 Jun 16;11:1220
14. Tió-Coma M, Avanzi C, Verhard EM, Pierneef L, **van Hooij A**, Benjak A, Roy JC, Khatun M, Alam K, Corstjens P, Cole ST, Richardus JH, Geluk A. Genomic Characterization of *Mycobacterium leprae* to Explore Transmission Patterns Identifies New Subtype in Bangladesh. *Front Microbiol*. 2020 Jun 16;11:1220

15. **van Hooij A\***, Tió-Coma M\*, Verhard EM, Khatun M, Alam K, Tjon Kon Fat E, de Jong D, Chowdhury AS, Corstjens P, Richardus JH, Geluk A. Household Contacts of Leprosy Patients in Endemic Areas Display a Specific Innate Immunity Profile. *Front Immunol.* 2020 Aug 11;11:1811.
16. **van Hooij A**, Tjon Kon Fat EM, de Jong D, Khatun M, Soren S, Chowdhury AS, Chandra Roy J, Alam K, Kim JP, Richardus JH, Geluk A, Corstjens PLAM. Prototype multi-biomarker test for point-of-care leprosy diagnostics. *iScience.* 2020 Dec 29;24(1):102006.
17. van Dijk JHM\*, **van Hooij A\***, Groot LM, Geboers J, Moretti R, Verhard-Seymonsbergen E, de Jong D, van der Marel GA, Corstjens PLAM, Codée JDC, Geluk A. Synthetic Phenolic Glycolipids for Application in Diagnostic Tests for Leprosy. *Chembiochem.* 2021 Apr 16;22(8):1487-1493.
18. **van Hooij A**, Geluk A. In search of biomarkers for leprosy by unraveling the host immune response to *Mycobacterium leprae*. *Immunol Rev.* 2021 May;301(1):175-192.
19. Tió-Coma M, Kiełbasa SM, van den Eeden SJF, Mei H, Roy JC, Wallinga J, Khatun M, Soren S, Chowdhury AS, Alam K, **van Hooij A**, Richardus JH, Geluk A. Blood RNA signature RISK4LEP predicts leprosy years before clinical onset. *EBioMedicine.* 2021 Jun;68:103379.
20. Schilling AK, McCurdy K, Fish A, Lurz PWW, Geluk A, **van Hooij A**, Farish M, Mitchell M, Stevenson K, Meredith AL. Diagnosing and categorizing leprosy in live Eurasian red squirrels (*Sciurus vulgaris*) for management, surveillance, and translocation purposes. *J Zoo Wildl Med.* 2021 Jun;52(2):648-659.
21. Pierneef L, **van Hooij A**, Taal A, Rumbaut R, Nobre ML, van Brakel W, Geluk A. Detection of anti-*M. leprae* antibodies in children in leprosy-endemic areas: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Aug 27;15(8):e0009667.
22. Schilling AK\*, **van Hooij A\***, Lurz PWW, Shaw DJ, Geluk A, Corstjens PLAM, Stevenson K, Meredith AL. Clinical progression of leprosy in Eurasian red squirrels (*Sciurus vulgaris*) in a naturally infected wild population. *J Zoo Wildl Med.* *In press*
23. Zhou Z, Pena M, **van Hooij A**, Pierneef L, de Jong D, Stevenson R, Walley R, Corstjens PLAM, Truman R, Adams L, Geluk A. Detection and monitoring of *Mycobacterium leprae* infection in nine banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) using a quantitative rapid test. *Front Microbiol.* *In press*
24. **van Hooij A**, van den Eeden SJF, Khatun M, Soren S, Franken KLMC, Roy JC, Alam K, Chowdhury AS, Richardus JH, Geluk A. BCG-induced immunity profiles in household contacts of leprosy patients differentiate between protection and disease. *Vaccine.* *In press*
25. Braet S, **van Hooij A**, Hasker E, Fransen E, Wirdane A, Baco A, Grillone S, Ortuno-Gutierrez N, Assoumani Y, Mzembaba A, Corstjens PLAM, Rigouts L, Geluk A, de Jong BC. Minimally invasive sampling to identify leprosy patients with a high bacterial burden in the Union of the Comoros. *Submitted*
26. Zhou Z\*, **van Hooij A\***, Vervenne R, Sombroek CC, Tjon Kon Fat EM, Ottenhoff THM, Corstjens PLAM, Verreck F, Geluk A. Quantitative rapid test for detection and monitoring of active pulmonary tuberculosis in nonhuman primates. *Submitted*

\*Equal contribution

