



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Exploring the *Mycobacterium tuberculosis* antigenome: New insights for the development of vaccines, diagnostics and drugs

Coppola, M.

Citation

Coppola, M. (2022, November 3). *Exploring the Mycobacterium tuberculosis antigenome: New insights for the development of vaccines, diagnostics and drugs*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485193>

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/1887/3485193>

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

9

CHAPTER 9

Appendix

Nederlandse samenvatting

Elke dag overlijden er wereldwijd ongeveer 3000 mensen aan tuberculose (TBC). Dit aantal is momenteel verder aan het stijgen door de grote impact van de COVID-19 pandemie op de TBC zorg. TBC wordt veroorzaakt door een mycobacterie, *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). *Mtb* is een ziekteverwekker die na eeuwen aan evolutie complexe mechanismen heeft ontwikkeld om het immuunsysteem te ontwijken en zo te kunnen overleven in zijn gastheer. Op dit moment is naar schatting een kwart van de wereldbevolking geïnficeerd met een latente vorm van *Mtb*, waarvan 3-10% vervolgens actief TBC ontwikkelen gedurende hun leven. Met de huidige diagnostische middelen kan deze groep echter niet op tijd worden gedetecteerd om baat te hebben bij profylactische behandeling voor TBC. Medicijnen tegen TBC moeten voor langere tijd (>6 maanden) worden gebruikt en gaan vaak gepaard met aanzienlijke bijwerkingen. Dit zou verbeterd kunnen worden door de ontwikkeling van nieuwe tests die de reactie van de patiënt op de medicijnen in kaart brengen. Op dit moment is er slechts één vaccin voor TBC beschikbaar, Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Dit vaccin is echter verminderd werkzaam in volwassenen, en heeft daarom weinig effect op de verspreiding van TBC. Om deze reden is het ontwikkelen van nieuwe vaccins die BCG kunnen vervangen of versterken van essentieel belang.

Zoals wordt beschreven in **hoofdstuk 1** is het voor de genezing van TBC cruciaal om *Mtb* antigenen te ontdekken die zowel correleren met de gezonde immuunrespons van de geïnficeerde gastheer als met de natuurlijke- of vaccin-geïnduceerde bescherming tegen TBC. De resultaten van proefschrift dragen bij aan dit ambitieuze doel.

Het eerste doel van dit proefschrift was om de ontdekkingsmethode van *Mtb* antigenen te verbeteren en daarmee een nieuw repertoire aan IVE-TB-eiwitten te identificeren. Dit zijn eiwitten die worden gecodeerd door *Mtb* genen die zowel in TBC-gevoelige (C3HeB/FeJ) en TBC-resistente (C57BL/6J) muizen tot expressie komen na blootstelling aan *Mtb* (Erdman stam). Naast hun hoge expressie in *Mtb* geïnficeerde longen zijn er verschillende andere redenen waarom IVE-TB eiwitten logische antigen kandidaten zijn voor *Mtb* vaccin ontwikkeling: (i) ze zijn aangetoond in 219 klinische stammen en bestrijken dus een breed scala aan *Mtb* subtypes; (ii) ze zijn zeer vergelijkbaar met eiwitten in BCG en andere mycobacteriën zoals *M. leprae*; (iii) ze bevatten een grote hoeveelheid HLA-Ia en HLA-II bindende epitopen (dekkinggraad: 85% van de wereldbevolking); (iv) ze worden goed herkend door immuun cellen van aan *Mtb* blootgestelde mensen (hier aangetoond in 36

individuen); en (v) ze stimuleren de aanmaak van meerdere cytokines in immuun cellen naast IFN- γ , welke noodzakelijk maar niet afdoende is om bescherming te bieden tegen TBC (**hoofdstuk 2**).

Vervolgens (**hoofdstuk 3**) is we de herkenning van verschillende *Mtb* antigenen getest en gevalideerd in een onafhankelijk Zuid-Europees cohort bestaande uit volwassenen en adolescenten met latente of actieve TBC. Zoals eerder aangetoond in **hoofdstuk 2** stimuleerden veel *Mtb* antigenen de aanmaak van meerdere cytokines naast IFN- γ . Uit onbevooroordeelde analyses bleek verder dat er verschillen waren in de hoeveelheid antigeen-specifieke TNF- α -positieve cellen tussen personen met latente en actieve TBC van verschillende leeftijden.

Nadat bewezen was dat de meeste nieuwe IVE-TB antigenen succesvol werden herkend door immuun cellen van aan *Mtb* blootgestelde personen, zijn deze resultaten terugvertaald naar diermodellen. Hiervoor werd de herkenning van IVE-TB, latentie en Rpf-stadium antigenen getest door cellen uit de long, lymfe knopen en milt van *Mtb*-geïnfecteerde of BCG-gevaccineerde muizen (C57BL6, BALB/c en C3H stammen) te gebruiken (**hoofdstuk 4**).

Om de IFN- γ -onafhankelijke immuunresponsen tegen *Mtb*-antigenen verder te karakteriseren werden de antistof niveaus tegen 15 antigeen kandidaten onderzocht in een TBC-endemische gebied. Het betrof hier verschillende IVE-TB, latentie en Rpf-stadium antigenen (**hoofdstuk 5**).

In **hoofdstuk 6** presenteren we de eerste uitgebreide vergelijkende analyse van *Mtb* genexpressie in de long. Deze analyse biedt nieuwe en belangrijke inzichten over de genetische vingerafdruk van *Mtb* en de daaraan gekoppelde biologische processen. Het beter begrijpen van deze processen is een belangrijke stap voor de ontwikkeling van effectieve TBC vaccins en geneesmiddelen.

Tot slot reflecteren we in het laatste hoofdstuk op het belang van vroege integratie en harmonisatie van aan *Mtb* gerelateerde ziekten, zoals lepra, bij de ontwikkeling van een TBC vaccinatie strategie. Het is namelijk waarschijnlijk dat een toekomstig TBC vaccin ook grote gevolgen zal hebben op andere ziektes die worden veroorzaakt door mycobacteriën via kruisbescherming (**hoofdstuk 7**). De belangrijkste bevindingen van dit werk worden samengevat en besproken in de context van de huidige literatuur samen met een uitgebreide discussie van toekomstige uitdagingen (**hoofdstuk 8**).

Concluderend hebben genoombrede strategieën voor vaccinontwikkeling, waaronder de resultaten die worden beschreven in dit proefschrift, een schat aan

nieuwe *Mtb* antigenen en epitopen geïdentificeerd die eerdere klassieke methodes hebben gemist (Supplementary Table 1, **hoofdstuk 8**). De volgende fascinerende uitdaging wordt het verder benutten van hun potentieel als doelwit voor vaccins en geneesmiddelen, evenals hun mogelijk gebruik als biomarker voor TBC diagnostiek.