



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tuberculosis and diabetes: biomarkers and drug candidates from a host perspective

Doorn, C.L.R. van

Citation

Doorn, C. L. R. van. (2022, November 16). *Tuberculosis and diabetes: biomarkers and drug candidates from a host perspective*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3486320>

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/1887/3486320>

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of Publications

Nederlandse Samenvatting

Tuberculose (TBC) is een infectieziekte die wereldwijd miljoenen levens eist en nog altijd een bedreiging vormt voor de volksgezondheid. TBC wordt veroorzaakt door de bacterie *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), en hoewel de meeste mensen die besmet raken niet ziek worden (latente TBC), kan de bacterie ernstige longinfectie veroorzaken (pulmonaire TBC) of verspreiden naar andere delen in het lichaam. Ondanks pogingen van de World Health Organization (WHO) om TBC wereldwijd onder controle te brengen, raken er ieder jaar 10 miljoen mensen besmet, waarvan een aanzienlijk deel ernstig ziek wordt of zelfs overlijdt. De COVID-19 pandemie heeft een grote impact gehad op de bestrijding van TBC en in 2020 kwamen er meer mensen te overlijden dan het jaar voorheen (1.5 miljoen versus 1.4 miljoen mensen), onder andere doordat mensen in ontwikkelingslanden beperkte toegang hadden tot diagnostiek en/of behandeling. Naar verwachting zal deze trend doorzetten in 2022, met een toename in mortaliteit tot gevolg.

De toename van het aantal *Mtb* stammen dat resistent is tegen de huidige antibiotica bemoeilijkt het onder controle brengen van TBC ernstig. Een andere uitdaging bij de bestrijding van TBC is de combinatie van TBC besmetting met type-2 diabetes: patiënten die lijden aan beiden ziekten hebben een lagere kans op genezing van TBC en een hogere kans op terugkerende infecties. Diabetes is een chronische ziekte waarbij het lichaam niet voldoende insuline aanmaakt (type I diabetes) of niet voldoende reageert op insuline productie (type II diabetes). Diabetes verdrievoudigt het risico om actieve TBC te ontwikkelen na infectie met de TBC-bacterie. De toename van antibiotica-resistentie en de opkomst van TBC onder diabetes patiënten zijn zorgwekkende ontwikkelingen die nieuwe en innovatieve behandelmethoden vereisen.

Een ander probleem bij de bestrijding van TBC is dat veel TBC patiënten geen tijdige diagnose – en dus behandeling – krijgen, waardoor ze ernstig ziek kunnen worden en kunnen bijdragen aan de transmissie van TBC. Huidige diagnostische methoden zoals microscopie en diagnostiek op basis van DNA (zoals PCR) zijn afhankelijk van sputum van de patiënt, maar in de praktijk is het lastig om dit slijm op te hoesten uit de diepe luchtwegen, wat kan resulteren in slechte kwaliteit samples en daardoor vals negatieve test uitslagen. Huidige sputum-onafhankelijke diagnostische methoden, zoals de bekende Mantoux test, of meer recente Quantiferon TBC bloed testen kunnen geen onderscheid maken tussen latente en actieve TB, waardoor de toepasbaarheid in TBC-endemische gebieden beperkt is. Genetische biomarkers kunnen een oplossing bieden voor bovengenoemde nadelen, omdat ze gemeten kunnen worden in het bloed en onderscheid kunnen maken tussen latente en actieve TBC. Biomarkers kunnen zowel gebruikt worden voor de diagnose van TBC als voor het monitoren van de respons van TBC patiënten op behandeling met medicijnen. Er is echter nog weinig bekend over de toepasbaarheid van

zulke biomarkers in patiënten die zowel TBC als diabetes hebben.

Diabetes interfereert met de genexpressie in TBC patiënten ten tijde van diagnose, zodat eerder gepubliceerde biomarker profielen van TBC patiënten zonder diabetes maar een gelimiteerde diagnostische waarde hebben in deze patiënten. In **hoofdstuk 2** hebben we nieuwe biomarker profielen geïdentificeerd, die zowel toepasbaar zijn in patiënten met ongecompliceerde TBC als in patiënten met TBC en diabetes. We hebben aangetoond dat patiënten met TBC en patiënten met TBC-diabetes aanzienlijke verschillen vertonen op het niveau van genexpressie tijdens de behandeling van TBC. Hiermee kunnen we meer inzicht krijgen in de immuunrespons van TBC-diabetes patiënten ten opzichte van TBC patiënten. Ondanks de verschillen, hebben we ook genen gekarakteriseerd die tijdens de behandeling van TBC gereguleerd worden in beide groepen patiënten, dus ongeacht diabetes en bloedsuiker status. Door middel van modellen hebben we aangetoond dat het stellen van de TBC diagnose op basis van deze gemeenschappelijke genen mogelijk is in patiënten met TBC en diabetes comorbiditeit. In **hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of het mogelijk is om de klinische uitkomst van TBC-diabetes patiënten te voorspellen op basis van gen expressie profielen gemeten in het bloed. Helaas is de behandeling van TBC niet succesvol in ongeveer 15% procent van de TBC patiënten en dit percentage ligt zelfs nog hoger in TBC-diabetes patiënten, maar het is nog niet duidelijk welke factoren en genen hierbij een rol spelen. In dit hoofdstuk hebben we aangetoond welke gen expressie profielen tijdens behandeling van TBC gereguleerd worden in patiënten die genezen zijn na behandeling, ten opzichte van patiënten die niet genezen zijn na behandeling. Daarnaast hebben we door middel van ‘machine learning’ een model opgesteld dat op basis van het profiel van slechts 8 genen de klinische uitkomst van behandeling kan voorspellen, al voordat de behandeling gestart is. Daarnaast kon de klinische uitkomst ook twee weken na behandeling voorspeld worden op basis van het expressie profiel van 22 genen. Samen suggereren onze bevindingen dat ondanks grote verschillen tussen TBC patiënten en TBC-diabetes patiënten, het meten van genexpressie in bloed een essentiële bijdrage kan leveren aan de diagnostiek van TBC in diabetes patiënten.

Het tweede deel van dit proefschrift focust op de ontwikkeling van een nieuwe behandelmethode voor TBC. De immuunrespons van mensen die besmet zijn met de TBC-bacterie is bepalend voor de ontwikkeling van latente versus actieve TBC, waardoor het moduleren van de immuunrespons mogelijkheden biedt om de ziekte te voorkomen of te behandelen. We zijn daarom op zoek gegaan naar chemische stoffen die de immuunrespons moduleren, om de groei of overleving van de TBC-bacterie in menselijke cellen te remmen. Deze stoffen kunnen bijvoorbeeld binden aan menselijke eiwitten, de zogenaamde ‘targets’, om op deze manier een immuunrespons te induceren die nadelig is voor de bacterie. Het gebruik van dergelijke stoffen verkleint de kans op het ontstaan van

nieuwe resistentie vergeleken met traditionele antibiotica.

Vanwege het eerdergenoemde verband tussen TBC en diabetes, hebben we getest of targets die een beschreven rol spelen bij diabetes, belangrijk zijn tijdens TBC-infecties. In **hoofdstuk 4** hebben we ‘poly (ADP) ribose polymerases’ geïdentificeerd als humane targets. Remming van de activiteit van deze targets door middel van chemische stoffen resulteerde in verminderde aantallen van de TBC bacterie in humane macrofagen, de afweercellen die voornamelijk geïnfecteerd worden door de TBC-bacterie. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht wat de rol van de stofwisseling van macrofagen is tijdens infecties met TBC en Salmonella, een andere pathogeen dat met name bekend staat als de veroorzaker van voedselvergiftigingen. Onze bevindingen suggereren dat het moduleren van de stofwisseling door middel van chemische stoffen zeer verschillende effecten had op deze twee bacteriën. Dit levert kennis op over de biologische interacties tussen de bacterie en humane cellen, waarmee we in de toekomst hopelijk potentiële stoffen kunnen vinden om deze bacteriën te remmen.

Ons werk levert handvatten op om TBC beter te kunnen bestrijden in patiënten met of zonder diabetes. We hebben ons gericht op twee strategieën die kunnen bijdragen aan de bestrijding van TBC, namelijk: (1) op TBC diagnostiek in diabetes patiënten en (2) op de ontdekking van chemische stoffen die aangrijpen op humane targets, die de immuunrespons van cellen tegen de TBC-bacterie verbeteren. Met deze kennis worden nieuwe klinische toepassingen mogelijk gemaakt om TBC beter te kunnen bestrijden.