

Gastheerrespons op tuberculose in relatie tot gevoeligheid, transmissie en sterfte

Voor zijn promotie op 25 mei jl. onderzocht de auteur de rol van het immuunsysteem bij tuberculose. Het eerste deel van zijn proefschrift (1) beschrijft de interactie tussen leukocyten en verschillende tbc-bacteriestammen, in relatie tot hun transmissie. Het tweede deel gaat in op de afweerrespons in relatie tot mortaliteit van tuberculeuze meningitis.

Tuberculose is een oeroude ziekte. Naar schatting 70.000 jaar geleden evolueerde *Mycobacterium tuberculosis* uit het geslacht van *Mycobacteriae*, bacteriën die ook nu nog in de bodem gevonden worden. Mensen leefden toen als jager-verzamelaars in kleine, geïsoleerde gemeenschappen, geen ideale omstandigheden voor een besmettelijke ziekte. Dat *M. tuberculosis* toch kon persisteren is het gevolg van de combinatie van een lange incubatieperiode, die jaren kan duren, de lange periode waarin iemand besmettelijk is en het feit dat slechts een deel van de besmette individuen op jonge leeftijd overlijdt. (Er is ook een nog niet bewezen stelling (2) dat in de jager-verzamelaarssituatie productie van vitamines en aminozuren door de tbc-bacterie zelfs heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van het menselijk brein.) De bacterie is vervolgens met de mens mee gemigreerd vanuit Afrika via het Arabisch schiereiland naar Europa en Azië. Sindsdien hebben *Homo sapiens* en *M. tuberculosis* een langdurige co-evolutie doorgemaakt, waarbij de bacterie nog steeds succesvol te noemen is: een kwart van de wereldbevolking is besmet (3) en jaarlijks krijgen 10 miljoen mensen actieve tuberculose. De wereldwijde tbc-mortaliteit wordt geschat op 1,6 miljoen mensen per jaar (4).

CLEC4D-gen

De menselijke immuunrespons staat na besmetting niet machteloos, waarbij de mucosa van onze luchtwegen en haar alveolaire macrofagen de eerste afweer

vormt. Macrofagen en andere leukocyten gebruiken receptoren om typische bacteriële structuren te herkennen. In een studie bij muizen toonden we aan dat het 'C-type lectin' receptor subtype 4D (CLEC4D) van belang is voor een effectieve respons op *M. tuberculosis*. Zonder deze receptor was er meer ontsteking en een hogere sterfte in muizen. In een studie met ruim 2.000 patiënten en controles in Indonesië bleek dat personen met een bepaalde variant van een polymorfisme in het CLEC4D-gen een hoger risico hebben op longtuberculose. Dit vormt een aanwijzing dat CLEC4D ook bij mensen van belang is bij de ontwikkeling van tuberculose.

MENS EN TBC-BACTERIE HEBBERN EEN LANGDURIGE CO-EVOLUTIE DOORGEMAAKT

Bacteriële variatie en transmissie

Niet alleen de gastheer, maar ook *M. tuberculosis* kent variatie die van belang is voor zijn verspreiding. Uit het bestand van meer dan 10.000 tbc-patiënten van het RIVM (1993-2014), identificeerden we bacteriële tbc-genen geassocieerd met transmissie. Voor elk van de patiënten stelden we de a-priorikans vast om tot een transmissiecluster te behoren op basis van

epidemiologische data.

Tuberculose bij een oudere Nederlandse vrouw is bijvoorbeeld relatief vaak het gevolg van reactivatie van een infectie uit haar jeugd. De betrokken tbc-stam heeft dan een uniek genetisch patroon. Als deze patiënte toch tot een (groot) cluster behoort, zal de veroorzakende stam erg goed overdraagbaar zijn geweest.

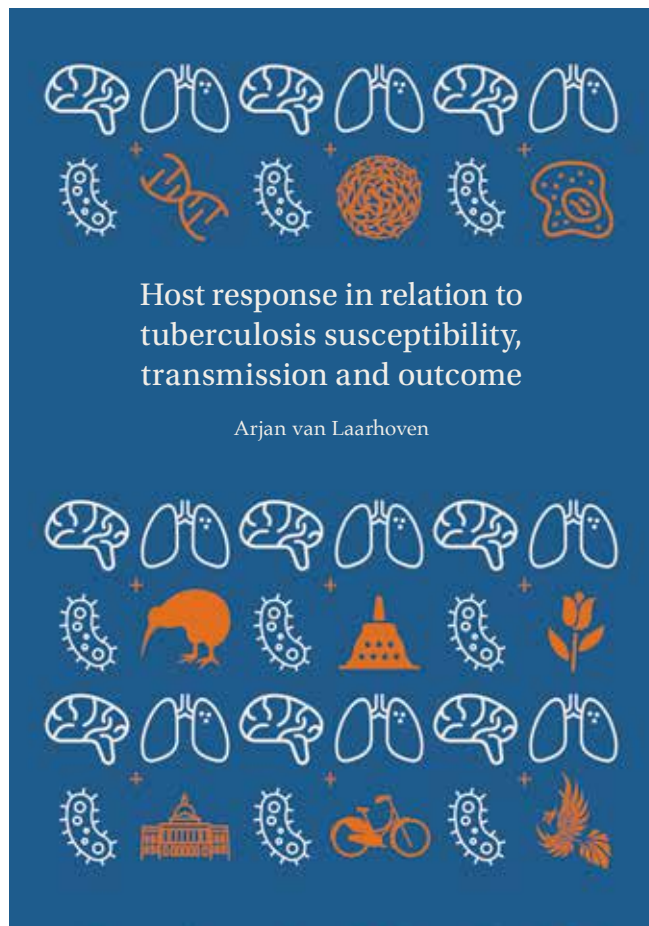
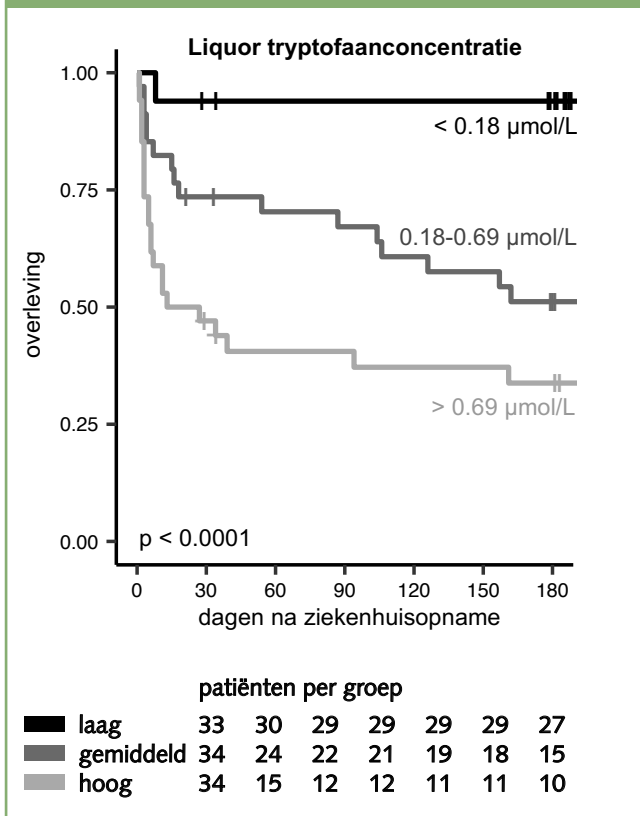
Andersom maakt een jonge, dakloze alcoholist wel vaak deel uit van een cluster met dezelfde stam. Als hij toch een unieke stam heeft, is die blijkbaar weinig overdraagbaar.

Op basis van complete genomen van honderd stammen uit deze twee groepen, identificeerden we vijf *M. tuberculosis*-transmissiegenen. Genetische variatie in drie van deze genen bleek te leiden tot een veranderde cytokinerespons en minder zuurstofradicalen in leukocyten van gezonde vrijwilligers, wat mogelijk bijdraagt aan het succes van deze stammen. Met vergelijkbare methodes vonden we dat de evolutionair jongere en meer succesvolle stammen van de prevalentie Beijing-'familie' van *M. tuberculosis* minder cytokines induceerden dan hun oudere familieleden.

Immuunrespons bij tuberculeuze meningitis

Tuberculeuze meningitis leidt bij 30 tot 50 procent van de aangedane patiënten tot invaliditeit of de dood. Bekende voorspellers van sterfte zijn ziekte-ernst en hiv-infectie. Op basis van prospectieve klinische data in een ziekenhuis in het Indonesische

FIGUUR. Overleving van Indonesische hiv-negatieve patiënten met tuberculose meningitis, gestratificeerd naar tryptofaanconcentratie gemeten in liquor cerebrospinalis (5).



Bandung vonden we additionele klinische voorspellers onder 499 hiv-negatieve patiënten, namelijk parese en koorts.

Een bevestiging voor de rol van het immuunsysteem is de sterke correlatie van sterfte met de hoeveelheid neutrofiële granulocyten in de liquor. In vergelijking met patiënten met longtuberculose en gezonde controles bevatte het bloed van patiënten met tuberculose meningitis gemiddeld veel meer neutrofiële granulocyten en monocytten, en een veel gevarieerdere ex vivo cytokine stimulatierepons.

Volgens de huidige richtlijnen krijgen alle patiënten behalve tuberculostatica ook corticosteroiden, met slechts een beperkte verbetering van de mortaliteit en alleen in de minst zieke patiënten. De variatie die we zien, pleit ervoor om de behandeling verder te individualiseren: sommige patiënten zouden wellicht geen corticosteroiden moeten krijgen, en anderen juist aanvullende immunosuppressie.

Cerebraal metabolisme en genetische regulatie

Vanwege het belang van metabolisme voor de immunorespons maten we in Indonesië meer dan 400 metabolieten in bloed en

liquor van 32 patiënten met tuberculose meningitis en 22 controles, gebruikmakend van vloeistofchromatografie gecombineerd met massaspectrometrie. De grootste variatie vonden we in liquor, met veel hogere concentraties bij patiënten dan bij controles. Voor enkele metabolieten vonden we bij patiënten die stierven een gemiddeld nog hogere concentratie.

Tryptofaan vormde hierop een uitzondering: dat was lager in patiënten dan in controles, en bijzonder laag bij degenen die overleefden. Tryptofaan is een essentieel aminozuur voor de mens, dat wil zeggen dat we het alleen door voeding tot ons kunnen nemen. Concentraties van afbraakproducten van tryptofaan waren juist hoger in patiënten, wat wijst op actieve omzetting van tryptofaan. In een grotere groep van 101 patiënten werd de relatie van tryptofaan met overleving bevestigd (zie de figuur). Ook vonden we genetische variatie ('loci') die goed voorspellend was voor de hoeveelheid liquor tryptofaan (als 'quantitative trait'). Het belang van deze 'quantitative trait loci' bleek in een andere studie met 285 patiënten, die aantoonde dat de loci ook overleving goed voorspelden.

Tot slot

Tuberculose is niet alleen een oeroude maar ook een fascinerende en verwoestende ziekte, met een belangrijke rol voor de menselijke afweer. Om de overlevingskansen van tbc-patiënten te verbeteren zullen we naast het optimaliseren van de behandeling met tbc-medicatie ook effectieve afweerbeïnvloedende therapieën moeten identificeren. ■

(Dit is een bewerkte versie van een artikel in het Tijdschrift voor Infectieziekten.)

Literatuur

1. Vind het proefschrift op: repository.ubn.ru.nl/handle/2066/190507
2. Williams AC, Dunbar R. Big Brains, Meat, Tuberculosis, and the Nicotinamide Switches: Co-Evolutionary Relationships with Modern Repercussions? *IJTR*. 2013 Oct;73-16.
3. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *Metcalf JZ*, editor. *PLoS Med*. 2016 Oct;13(10):e1002152.
4. WHO. Global tuberculosis report 2018.
5. van Laarhoven A, Dian S, Aguirre-Gamboa R, et al. Cerebral tryptophan metabolism and outcome of tuberculous meningitis: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 May;18(5):526-35.