

Immunologie en celbiologie van tuberculose: op weg naar nieuwe vaccins, biomarkers en therapieën

Op de afdeling Infectieziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum vindt fundamenteel, translationeel en toegepast onderzoek plaats naar tuberculose.

Gebruikmakend van expertise op het gebied van immunologie, celbiologie, genetica, chemie en waar nodig proefdiermodellen wordt onderzocht hoe de interactie tussen *Mycobacterium tuberculosis* (en andere mycobacteriën) en de menselijke gastheer plaatsvindt, waarom de meeste mensen na infectie met *M. tuberculosis* niet ziek worden, wat de moleculaire en cellulaire mechanismen zijn die leiden tot ziekte dan wel beschermende immuniteit, en hoe vaccins en therapieën beter kunnen worden ontworpen.

We gebruiken verschillende strategieën om te bepalen welke *M. tuberculosis*-eiwitten of -fragmenten interessante kandidaten kunnen zijn voor toepassing in vaccins. Door middel van gen-expressie en immuunprofielen meten we de respons tegen geselecteerde kandidaat-eiwitten in de mens. Vervolgens testen we de meest belovende kandidaten in proefdiermodellen om inductie van beschermende immuniteit tegen tuberculose te bepalen.

Klinische trials

Ook verrichtten we al klinische trials met een tweetal nieuwe eiwit-gebaseerde tbc-vaccins, die in het LUMC als eerste ter wereld werden getest in de mens. De Ottenhoff-groep maakt deel uit van een grootschalig internationaal consortium (zie onder andere www.tbvi.eu). Daarin bundelen meer dan 40 laboratoria en bedrijven hun krachten om gezamenlijk nieuwe betere tbc-vaccins te ontwerpen en te testen in de diverse stadia van de ontwikkelingspijplijn die nieuwe vaccins moeten doorlopen. Hierbinnen worden zowel klassieke als nieuwe typen immuuncellen en -mechanismen onderzocht.

Tbc-biomarkers

Naast betere tbc-vaccins zoeken we ook naar biomarkers die infectie met *M. tuberculosis* kunnen vaststellen, met name biomarkers die niet afhankelijk zijn van sputum maar bijvoorbeeld gebaseerd op bloedmonsters. Met name bij sputum-negatieve tbc-patiënten, zoals bij kinderen of mensen met een hiv-infectie, kunnen zulke testen een praktische doorbraak betekenen en leiden tot de ontwikkeling van point of care tests, bijvoorbeeld gebaseerd op vingerprikbloed (meer daarover op pagina 10).

Een tweede lijn op het gebied van tbc-biomarkers betreft voorspellende markers, met name markerprofielen die kunnen voorspellen wie van de latent geïnfecteerde individuen de ziekte tuberculose gaat ontwikkelen. Dit gebeurt immers slechts in 3 tot 10 procent van de gevallen. Een juiste voorspelling van de hiervoor gevoelige individuen zou gefocuste preventieve therapie of vaccinatie mogelijk maken. Naast deze ziekte-voorspellende markers zijn ook biomarkers die aangeven of er sprake is van een adequate respons op tbc-behandeling zeer relevant.

'Host directed therapies'

Ten slotte doen we onderzoek naar de ontwikkeling van innovatieve therapieën. Deze zijn gebaseerd op 'chemical compounds' die niet op de bacterie maar op de gastheercel werken ('host directed therapies'). Omdat deze compounds geen selectiedruk op de bacterie zelf leggen, kunnen ze in principe werkzaam zijn tegen multiresistente tuberculose zonder resistentie te induceren. In grotere screens op geïnfecteerde gastheercellen (zoals macrofagen, de belangrijkste gastheercel waar *M. tuberculosis* in overleeft) worden nieuwe maar ook reeds bestaande compounds gevonden. De laatste zijn met name interessant omdat ze reeds bestaande geneesmiddelen omvatten die kunnen worden hergebruikt ('repurposed drugs') voor nieuwe indicaties, zoals in dit geval de behandeling van tuberculose.