

Gastheerrespons in relatie tot de gevoeligheid voor, transmissie van en sterfte aan tuberculose

Host response in relation to tuberculosis susceptibility, transmission and outcome

Dr. A. van Laarhoven

Dit artikel is een bewerking van Van Laarhoven A. Gastheerrespons op tuberculose in relatie tot gevoeligheid, transmissie en sterfte. Tijdschr tegen de Tuberculose 2018;114(3):18-9.

SAMENVATTING

Op 25 mei 2018 promoveerde Arjan van Laarhoven cum laude aan de Radboud Universiteit op het proefschrift getiteld 'Host response in relation to tuberculosis susceptibility, transmission and outcome'. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotores prof. dr. R. van Crevel en prof. dr. M.G. Netea. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen besproken.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(3):111-3)

SUMMARY

On May 25th, 2018, Arjan van Laarhoven was promoted at Radboud University on his PhD thesis entitled 'Host response in relation to tuberculosis susceptibility, transmission and outcome', supervised by prof. dr. R. van Crevel, and prof. dr. M.G. Netea. This article summarizes the most important findings of this thesis.

INLEIDING

Voor dit proefschrift is de rol van het immuunsysteem bij tuberculose onderzocht. Het eerste deel van het proefschrift beschrijft de interactie tussen leukocyten en verschillende tuberculosestammen. Hierbij wordt ingegaan op de transmissie van en vatbaarheid voor tuberculose. Het tweede deel gaat in op de afweerrespons en mortaliteit bij tuberculeuze meningitis.

DEEL 1: IMMUNRESPONS, VATBAARHEID EN TRANSMISSIE VATBAARHEID VOOR TUBERCULOSE

Ongeveer 70.000 jaar geleden migreerden *Mycobacterium tuberculosis* en de mens samen vanuit Afrika, via het Ara-

bisch schiereiland naar Europa en Azië. Tegenwoordig is een kwart van de wereldbevolking besmet. Jaarlijks krijgen 10,4 miljoen mensen actieve tuberculose en sterven 1,7 miljoen mensen aan de ziekte.^{1,2} Het menselijke immuunsysteem is niet weerloos tegen tuberculose; de mucosa van de luchtwegen en haar alveolaire macrofagen vormen daarbij de eerste verdedigingslinie. Macrofagen en andere leukocyten gebruiken receptoren om typische bacteriële structuren te herkennen. C-type lectinereceptor subtype 4D bleek van belang voor een effectieve immunrespons bij muizen. Zonder deze receptor waren onder muizen meer ziektegevallen en een hogere mortaliteit. Bovendien bleek een specifiek polymorfisme van het gen dat codeert voor deze receptor, geassocie-

Aios interne geneeskunde in opleiding tot infectioloog, afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. A. van Laarhoven, aios interne geneeskunde, Radboudumc, afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 11 11, e-mailadres: arjan.vanlaarhoven@radboudumc.nl

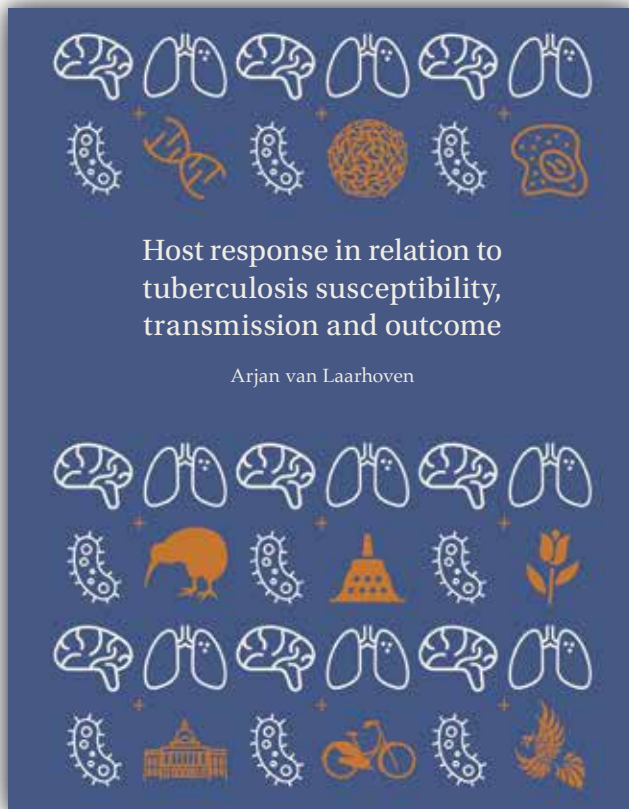
Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: het onderzoek is ondersteund met een beurs van het Radboudumc. Ten aanzien van dit artikel is geen sprake van financiële ondersteuning.

Trefwoorden: aangeboren afweersysteem, meningitis, mortaliteit, transmissie, tuberculose.

Keywords: innate immunity, meningitis, mortality, transmission, tuberculosis.

ONTVANGEN 7 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 15 NOVEMBER 2018.



Host response in relation to tuberculosis susceptibility, transmission and outcome

Arjan van Laarhoven

eerd met het risico op tuberculose. Dit werd aangetoond in een cohort van ruim 2.000 patiënten en controlepersonen in Bandung op Java, Indonesië.³

VARIATIE IN EN TRANSMISSIE VAN *M. TUBERCULOSIS*-STAMMEN

Onder *M. tuberculosis*-stammen bestaat variatie die van belang is voor de verspreiding van de bacterie. Op basis van gegevens van het RIVM over meer dan 10.000 tuberculosepatiënten in de periode 1993-2014 werden tuberculosegenen geïdentificeerd die zijn geassocieerd met transmissie. Voor elk van de patiënten werd vastgesteld wat de a-priorikans was om tot een transmissiecluster te behoren. Tuberculose bij bijvoorbeeld een oudere Nederlandse vrouw is meestal het gevolg van een reactivatie van een infectie uit haar jeugd; de betrokken tuberculosestam heeft dan een uniek genetisch patroon en de vrouw behoort niet tot een cluster. Als deze patiënte toch tot een (groot) cluster behoort, zal de veroorzakende stam goed overdraagbaar zijn. Een jonge, dakloze alcoholist maakt daarentegen wel vaak deel uit van een cluster dat besmet is met dezelfde stam. Als hij toch een unieke stam bij zich draagt, is deze blijkbaar niet goed overdraagbaar.

Op basis van het complete genoom van erg goed of juist erg slecht overdraagbare stammen, werden 5 *M. tuberculosis*-transmissiegenen geïdentificeerd. Genetische variatie in 3 van deze genen bleek bij gezonde vrijwilligers te leiden tot een veranderde cytokinerespons en minder zuurstofradicalen in leuko-

cyten. Mogelijk draagt dit bij aan het succes van deze tuberculosestammen.⁴ Met vergelijkbare methodes werd aangetoond dat de evolutionair jongere en succesvollere stammen van het prevalentie Beijing-genotype van *M. tuberculosis* minder cytokines induceerden dan hun oudere familieleden.⁵

DEEL 2: STERFTE AAN TUBERCULEUZE MENINGITIS

Tuberculeuze meningitis kenmerkt zich door een langzaam progressief beloop, beginnend met specifieke symptomen zoals hoofdpijn. Daarna kunnen bewustzijnsverlies of neurologische uitvalsverschijnselen volgen, veroorzaakt door ischemie, hydrocefalus of beklemming van hersenzenuwen in fors ontstoken hersenvliezen.

ROL VAN HET IMMUUNSYSTEEM

Tuberculeuze meningitis leidt bij 30-50% van de patiënten tot invaliditeit of de dood.⁶ Bekende voorspellers van overlijden zijn ziekte-ernst en hiv-infectie. Op basis van prospectieve klinische data uit de periode 2006-2016 van het ziekenhuis in het eerdergenoemde Bandung, werden onder 499 hiv-negatieve patiënten aanvullende klinische voorspellers vastgesteld: parese en koorts. Een bevestiging voor de rol van het immuunsysteem is de sterke correlatie tussen overlijden en neutrofielen in de liquor, zowel qua aantal als in verhouding met de mononucleaire cellen.⁷ Met flowcytometrie werden de leukocytenpopulaties gedetailleerd onderzocht. Op die manier werden in liquor niet alleen de eerder beschreven $\alpha\beta$ -T-cellen gevonden, maar ook een breed spectrum aan aangeboren lymfocyten: $\gamma\delta$ -T-cellen, 'natural killer'-T-cellen, 'natural killer'-cellen en 'mucosal associated invariant'-T-cellen.⁸ In vergelijking met het bloed van longtuberculosepatiënten en gezonde controlepersonen bevatte het bloed van patiënten met tuberculeuze meningitis gemiddeld veel meer neutrofielen en monocyten. Ook had het een veel gevarieerdere ex vivo cytokinestimulatierepons.

Volgens de huidige richtlijnen voor tuberculosebehandeling krijgen alle patiënten naast tuberculostatika ook corticosteroiden, wat slechts een beperkte verbetering oplevert van de nog steeds dramatische mortaliteit en alleen goed resultaat geeft bij de minst zieke patiënten. De in dit proefschrift aangetoonde variatie is een aanwijzing om de behandeling verder te individualiseren. Sommige patiënten zouden wellicht geen corticosteroiden moeten krijgen en andere patiënten juist aanvullende immuunsuppressie.

CEREBRAAL METABOLISME EN GENETISCHE REGULATIE

Vanwege het belang van metabolisme voor de immunerespons werden 425 metabolieten gemeten in het bloed en de

liquor van 32 patiënten met tuberculeuze meningitis en 22 controlepersonen. De grootste variatie werd gevonden in de liquor, met veel hogere concentraties bij patiënten dan bij controles. Enkele van deze metabolieten waren ook geassocieerd met ziekenhuissterfte: patiënten die stierven, hadden gemiddeld nog hogere concentraties van deze metabolieten. Het essentiële aminozuur tryptofaan vormde hierop een uitzondering. De concentratie van dit aminozuur was lager bij meningitispatiënten dan bij controlepersonen, en was bijzonder laag bij de patiënten die hun ziekte overleefden. De concentraties van afbraakproducten van tryptofaan waren daarentegen hoger bij meningitispatiënten, wat wijst op actieve omzetting van tryptofaan.

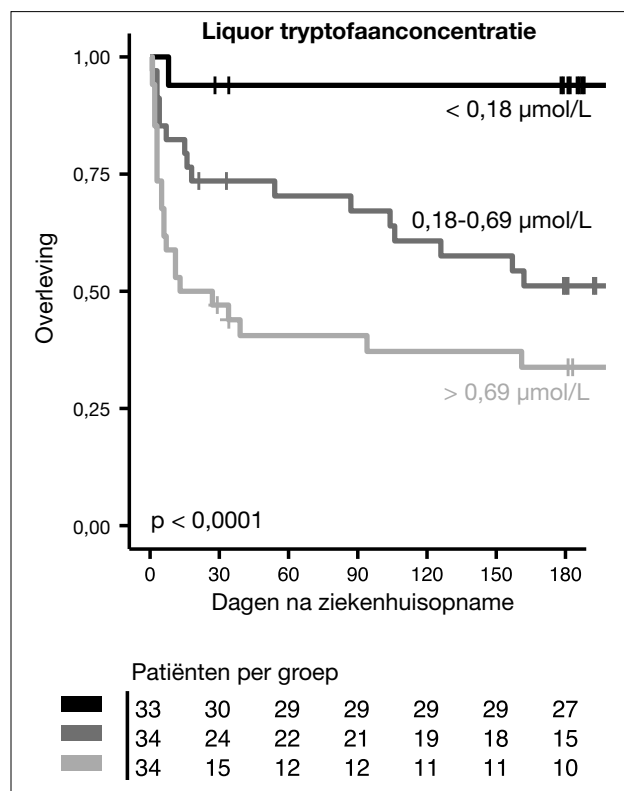
Bij een tweede groep van 101 patiënten werd de relatie bevestigd van tryptofaan met overleving (zie *Figuur 1*). Vervolgens werd gezocht naar de genetische variatie die samenhang met de tryptofaanrespons: 11 plaatsen in het DNA (zogenoemde 'quantitative trait loci': QTL) waren hiervoor goed voorspellend. Gecombineerd voorspelden deze 11 QTL niet alleen de overleving van deze 101 patiënten, maar ook de overleving van een derde groep van 285 patiënten met tuberculeuze meningitis.⁹ Met eenzelfde aanpak werd ook een verband gevonden tussen hoge liquorconcentraties van 'vascular endothelial growth factor' (VEGF), sterfte en genetische variatie in de bovengenoemde patiëntengroepen gecombineerd. VEGF stimuleert vaatgroei en beschadigt de bloed-hersenbarrière en de bloed-liquorbarrière. Dit gebeurt bijvoorbeeld in respons op zuurstofgebrek door tuberculeuze meningitis. Bij gebrek aan goede diermodellen zijn 'proof of concept'-trials nodig om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van de voornoemde mechanismen.

CONCLUSIE

Tuberculose is een oeroude, fascinerende en verwoestende ziekte, waarbij het menselijk afweersysteem een belangrijke rol speelt. Dit proefschrift toont de kracht van het integreren van precieze patiëntfenotypering met immunologisch en genetisch onderzoek. Een werkzaam vaccin is nog niet beschikbaar en de wereldwijde morbiditeit en mortaliteit zijn nog steeds hoog. Om de overlevingskansen van toekomstige tuberculosepatiënten te verbeteren is het nodig om, behalve antibioticabehandeling te optimaliseren, een effectieve therapie te ontwikkelen die het afweersysteem gunstig beïnvloedt.

REFERENTIES

- Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med* 2016;13:e1002152.
- WHO. Global tuberculosis report 2017. Beschikbaar via: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
- Wilson GJ, Marakalala MJ, Hoving JC, et al. The C-type lectin receptor



FIGUUR 1. Kaplan-Meier-curve voor de overleving van 101 Indonesische, hiv-negatieve patiënten met tuberculeuze meningitis, gestratificeerd naar tryptofaanconcentratie gemeten in de liquor cerebrospinalis.⁹

CLECSF8/CLEC4D is a key component of anti-mycobacterial immunity. *Cell Host Microbe* 2015;17:252-9.

- Nebenzahl-Guimaraes H, Van Laarhoven A, Farhat MR, et al. Transmissible *Mycobacterium tuberculosis* strains share genetic markers and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1519-27.
- Van Laarhoven A, Mandemakers JJ, Kleinrijnhuis J, et al. Low induction of proinflammatory cytokines parallels evolutionary success of modern strains within the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Infect Immun* 2013;81:3750-6.
- Wilkinson RJ, Rohlwick U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:581-98.
- Van Laarhoven A, Dian S, Ruesen C, et al. Clinical parameters, routine inflammatory markers, and LTA4H genotype as predictors of mortality among 608 patients with tuberculous meningitis in Indonesia. *J Infect Dis* 2017;215:1029-39.
- Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, et al. Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol* 2006;176:2007-14.
- Van Laarhoven A, Dian S, Aguirre-Gamboa R, et al. Cerebral tryptophan metabolism and outcome of tuberculous meningitis: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:526-35.