



INFRARED SPECTROSCOPY IN THE CLINICAL LABORATORY SETTING

Novel applications for a sleeping giant

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad
'Doctor in de Gezondheidswetenschappen'
door Sander De Bruyne (2020)



Populariserende samenvatting

► In een traditioneel klinisch laboratorium worden medische analyses uitgevoerd op bloed, urine, stoelgang of andere staaltypes. De resultaten van deze onderzoeken geven de arts de mogelijkheid om aandoeningen op te sporen en op te volgen, maar ook om het effect van behandeling na te gaan of aan ziektepreventie te doen. Om deze analyses te kunnen uitvoeren, doet het labo beroep op een brede waaier aan meettechnieken en de expertise van zijn medewerkers. Elke laboratoriumtest heeft naast zijn sterktes (bv. hoge nauwkeurigheid) ook zijn zwaktes (bv. hoge kostprijs en lange analysetijd). In dit doctoraat werden drie nieuwe 'out of the box' toepassingen ontwikkeld die deels tegemoet kunnen komen aan de beperkingen van enkele hedendaagse analyses door gebruik te maken van infraroodspectroscopie.

Infraroodspectroscopie is een techniek waarmee chemische bindingen kunnen worden opgespoord. Om een infraroodspectrum te bepalen, laat men fijne bundels infrarood licht van verschillende frequenties door een staal schijnen. Hierbij absorbeert elk type chemische binding in een molecuul licht van een andere golflengte. Het infraroodspectrum levert zo een unieke vingerafdruk van de verschillende moleculen die aanwezig zijn in het staal. Deze vingerafdruk is meestal zo complex dat het zeer moeilijk is om specifieke stukjes toe te wijzen aan welbepaalde chemische bindingen. Om deze puzzel te ontrafelen hebben we gebruik gemaakt van complexe algoritmen. Infraroodspectroscopie beschikt over enkele unieke voordelen ten opzichte van traditionele meettechnieken. Zo is de techniek makkelijk in gebruik, zeer snel (analyse binnen enkele seconden), goedkoop (geen chemische stoffen nodig voor analyse) en uitermate draagbaar waardoor metingen buiten de laboratoriumsetting mogelijk zijn.

Een verdikte en verkleurde nagel veroorzaakt door een snoedaard van een schimmel die zichzelf het recht heeft toegekend om als God in Frankrijk te vertoeven in jouw perfect gepedicuurde nagel, veel mensen kennen het wel. Om een sluitende diagnose van een schimmelnagel te stellen wordt een stukje nagel naar het laboratorium gestuurd en duurt het een paar weken vooraleer de uitslag gekend is. Door middel van een rechtstreekse infrarood analyse op nagelfragmenten zijn we er in geslaagd om een snelle en nauwkeurige methode te ontwikkelen die de huidige nood aan tijdroevende schimmelkweken zou kunnen omzeilen.

De innige band die gedurende het eerste project ontstaan is tussen vingernagelfragmenten en infraroodspectroscopie heeft geleid tot de geboorte van een tweede 'liefdesapplicatie', namelijk de infrarood analyse van nagels bij patiënten met nierfalen. Uremie is een complicatie van nierfalen waarbij ureum, een eindproduct van de eiwitstofwisseling, en andere giftige stoffen niet meer uit het lichaam kunnen verwijderd worden. Een verhoogd ureumgehalte in het bloed geeft aanleiding tot carbamylatie van eiwitten waardoor ze beschadigd raken en hun normale functie niet meer kunnen uitoefenen. Hedendaagse methodes voor de analyse van gecarbamyleerde eiwitten vereisen gespecialiseerde en kostelijke apparatuur. Door middel van infrarood analyse van vingernagelfragmenten bij patiënten met eindstadium nierfalen (dialysepatiënten) zijn we er in geslaagd om een methode te ontwikkelen die de graad van gecarbamyleerde vingernagelproteïnen in kaart kan brengen. Onze resultaten hebben aangetoond dat een verhoogde graad van gecarbamyleerde vingernagelproteïnen een belangrijke risicofactor is voor de relatief grote sterfte bij dialysepatiënten. Bijgevolg zou deze toepassing een beloftevolle tool kunnen zijn in de opsporing en monitoring van risicopatiënten.

In het derde luik van deze thesis, kwam het tot een verrassende wending en is de infraroodspectrometer in zwijm gevallen voor de niercoupe. Diabetische nefropathie is een complicatie die voorkomt bij diabetes patiënten en kan aanzien worden als de belangrijkste oorzaak van nierfunctie verlies in de westerse wereld. Bij langdurig verhoogde suikerwaarden raken de filters van de nieren beschadigd waardoor er onder meer abnormale hoeveelheden eiwitten in de urine terecht komen. Diabetische nefropathie wordt over het algemeen opgespoord op basis van de hoeveelheid eiwit in de urine, maar deze aanpak is echter niet sluitend en heeft vooral beperkingen bij het opsporen van vroege ziekte tekens. We zijn er in geslaagd om een specifieke biochemische vingerafdruk te identificeren bij diabetische nefropathie patiënten door middel van infrarood analyse van niercoupes. Aangezien biochemische wijzigingen in het weefsel optreden voor het verschijnen van de eerste ziektesymptomen, zou onze vooropgestelde methode een nuttig hulpmiddel kunnen zijn in het voorkomen of vertragen van verdere ziekteprogressie, reeds in een zeer vroeg stadium. ◀

Thesis online raadplegen? [Klik hier](#).



Promotoren

Prof. dr. Joris Delanghe (promotor)
Department of Diagnostic Sciences, Ghent University, Belgium

Prof. dr. Marijn Speeckaert (copromotor)
Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, Belgium



Leden van de examencommissie

Prof. dr. Johan Van de Voorde (voorzitter)
Department of Basic and Applied Medical Sciences, Ghent University, Belgium

Prof. dr. Thomas De Beer (secretaris)
Department of Pharmaceutical Analysis, Ghent University, Belgium

Prof. dr. Etienne Cavalier
Department of Clinical Chemistry, University of Liège, Belgium

Prof. dr. Michel Langlois
Department of Laboratory Medicine, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende, Belgium
Department of Cardiovascular Diseases, Ghent University, Belgium

Prof. dr. Joris Penders
Department of Laboratory Medicine, Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL), Genk, Belgium

Dr. apr. Hedwig Stephman
Department of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital, Belgium



Mijlpalen curriculum

2009-2016	Medical Doctor, Ghent University, Belgium
2016-2018	Specialist training in Clinical Laboratory Medicine, troncus communis, Ghent University Hospital, Belgium
2017-2020	PhD student in Health Sciences, Ghent University, Belgium
2018-2020	IOF researcher, Ghent University, Belgium Topic: Enzymatic treatment for cataract and age-related macular degeneration.



A1-publicaties

De Bruyne S, Monteyne T, Speeckaert M, Delanghe J. Infrared analysis of lipoproteins in the detection of alcohol biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:876–881. IF 2017: 3.6, 7/30 (Q1) in 'Medical laboratory technology'. Original research.

De Bruyne S, Speeckaert M, Delanghe J. Applications of mid-infrared spectroscopy in the clinical laboratory setting. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55:1–20. IF 2017: 6.5, 2/30 (Q1) in 'Medical laboratory technology'. Review article.

Delanghe S, Speeckaert M, **De Bruyne S**, Delanghe J. On the nature of toenail opacities in renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:146-147. IF 2018: 2.0, 46/80 (Q3) in 'Urology & nephrology'. Letter to the editor.

De Bruyne S, Speeckaert R, Boelens J, Hayette M-P, Speeckaert M, Delanghe J. Infrared spectroscopy as a novel tool to diagnose onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2019;180:637-646. IF 2018: 6.7, 3/66 (V1) in 'Dermatology'. Original research.

Vermassen T, **De Bruyne S**, Himpe J, Lumen N, Callewaert N, Rottey S, Delanghe J. N-linked glycosylation and near-infrared spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(7). IF 2018: 4.2, 78/298 (Q2) in 'Biochemistry & Molecular Biology'; 46/172 (Q2) in 'Chemistry, Multidisciplinary'. Original research.

Delanghe S, **De Bruyne S**, De Baene L, Van Biesen W, Speeckaert MM, Delanghe JR. Estimating the Level of Carbamoylated Plasma Non-High-Density Lipoproteins Using Infrared Spectroscopy. *J Clin Med.* 2019;8(6). IF 2018: 5.7, 15/160 (Q1) in 'Medicine, General & Internal'. Original research.

De Bruyne S, Van Dorpe J, Himpe J, Van Biesen W, Delanghe S, Speeckaert MM, Delanghe JR. Detection and Characterization of a Biochemical Signature Associated with Diabetic Nephropathy Using Near-infrared Spectroscopy on Tissue Sections. *J Clin Med.* 2019;8(7). IF 2018: 5.7, 15/160 (Q1) in 'Medicine, General & Internal'. Original research.

Steenbeke M, **De Bruyne S**, Van Aken EH, Glorieux G, Van Biesen W, Himpe J, De Meester G, Speeckaert M, Delanghe JR. UV fluorescence-based determination of urinary advanced glycation end products in patients with chronic kidney disease. *Diagnostics* 2020;10(1). IF 2018: 2.5, 46/160 (Q2) in 'Medicine, General & Internal'. Original research.

De Bruyne S, Himpe J, Delanghe S, et al. Carbamoylated nail proteins as assessed by near-infrared analysis are associated with load of uremic toxins and mortality in hemodialysis patients. *Toxins.* 2020,12,83. IF 2018: 3.9, 14/93 (Q1) in 'Toxicology'. Original research.

De Bruyne S, Speeckaert R, Himpe J, Delanghe JR. Near-infrared spectroscopy as a potential non-invasive tool in the assessment of disease activity in vitiligo patients. *Exp Dermatol.* 2020;29(6):570-574. IF 2018: 2.9, 19/66 (Q2) in 'Dermatology'. Concise communication.

Steenbeke Mieke, **De Bruyne S**, Boelens J, Oyaert M, Glorieux G, Van Biesen W, Linjala J, Delanghe JR, Speeckaert MM. Exploring the possibilities of infrared spectroscopy for urine sediment examination and detection of pathogenic bacteria in urinary tract infections. *Clin Chem Lab Med.* 2020; Accepted. IF 2018: 3.6, 5/29 (Q1) in 'Medical laboratory technology'. Original research.

Steenbeke M, **De Bruyne S**, De Buyzere M, Lapauw B, Speeckaert R, Petrovic M, Delanghe J, Speeckaert M. The role of soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in the general population and patients with diabetes mellitus with a focus on renal function and overall outcome. Revised review article submitted to *Crit Rev Clin Lab Sci.* IF 2018: 4.8, 3/29 (Q1) in 'Medical laboratory technology'.

De Bruyne S, Speeckaert MM, Van Biesen W, Delanghe JR. Recent evolutions of machine learning applications in clinical laboratory medicine. Invited review submitted to *Crit Rev Clin Lab Sci.* IF 2018: 4.8, 3/29 (Q1) in 'Medical laboratory technology'.

De Bruyne S, Vandenbroecke C, Vrielinck H, Khelifi S, De Wever O, Bracke K, Huizing M, Bostan N, Himpe J, Speeckaert M, Vral A, Van Dorpe J, Van Aken E, Delanghe JR. Fructosamine-3-kinase as a novel treatment option for age-related macular degeneration. Original research ready for submission.

"When you step into an intersection of fields, disciplines or cultures, you can combine existing concepts into a large number of extraordinary new ideas."

- Frans Johansson



CONTACT

Vakgroep Diagnostische Wetenschappen
Onderzoeksgroep prof. Joris Delanghe
sanderr.debruyne@ugent.be

T +32 9 332 06 74

www.ugent.be