



Samenvatting van het proefschrift Fleur du Pré

"Tissue-specific regulation of immune responses to dietary proteins"

Promotiedatum: 16 maart 2011
Universiteit: Erasmus Universiteit
Rotterdam

Promotores:
Prof. dr. A.J. van der Heijden
Prof. dr. E.E.S. Nieuwenhuis

Co-promotor:
Dr. J.N. Samsom

Coeliakie is een intolerantie voor gluten, de belangrijkste eiwitten in tarwe, rogge, haver, gerst, spelt en kamut. In Nederland komt coeliakie voor bij ongeveer 1 op de 150 mensen. Het is daarmee de meest voorkomende aandoening die wordt veroorzaakt door een voedsleiwit. Het is niet duidelijk waarom zoveel mensen coeliakie ontwikkelen en waarom juist gluten voor de problemen zorgt.

Dit proefschrift heeft zich gericht op de vraag waarom orale tolerantie voor gluten ontregeld is in patiënten met coeliakie. Ons onderzoek toont aan dat het lokale micromilieu in de darm verantwoordelijk is voor de vorming van regulatoire T cellen, die de totstandkoming van orale tolerantie mogelijk maken. Het enzym cyclooxygenase-2 dat tot expressie wordt gebracht in mucosale dendritische cellen speelt hierbij een belangrijke rol.

Daarnaast is er een nieuw muismodel ontwikkeld om te kunnen onderzoeken hoe het immuunsysteem in de darm reageert op gluten. Hiervoor zijn muizen gebruikt die, net als de meeste coeliakiepatiënten, het HLA-DQ2 gen hebben en beschikken over T cellen die specifiek kunnen reageren op gluteneiwitten. Ondanks de aanwezigheid van HLA-DQ2 en glutenspecifieke T cellen zijn deze muizen gezond en ontwikkelen ze geen coeliakie na het eten van gluten. De bevindingen in dit proefschrift tonen aan dat deze muizen wél mucosale tolerantie ontwikkelen tegen gluten, maar dat de mucosale tolerantie tegen gluten heel anders tot stand komt dan tegen het kippeneiwit ovalbumine. Zo is gebleken dat consumptie van gluten in deze muizen resulteerde in T-cel activatie in de milt en niet in het mucosale immuunsysteem. Bovendien is gevonden dat de geactiveerde glutenspecifieke T cellen zowel het ontstekingsremmende cytokine IL-10 als het inflammatoire IFN-gamma produceren. Op basis van deze bevindingen denken we dat een verstoring in de balans tussen het ontstekingsremmende

IL-10 en het inflammatoire IFN- γ één van oorzaken kan zijn voor het ontwikkelen van coeliakie.

Verder is onderzocht of het mogelijk is om op basis van het fenotype van T cellen een onderscheid te kunnen maken tussen T cellen die zijn geactiveerd in de darm en T cellen die elders in het lichaam zijn gevormd. Het is gebleken dat weefsel-specifieke factoren die in darm zorgen voor een tolerante omgeving ook hun stempel drukken op het uiterlijk van de T cel. TGF- β en retinolzuur spelen hierbij een belangrijke rol. Samen zorgen ze ervoor dat T cellen die in hun aanwezigheid worden geactiveerd, kunnen worden herkend aan de hand van de expressie van CD62LnegCD38+ op het celoppervlak. In het muismodel is gebleken dat T cellen met CD62LnegCD38+ alleen ontstaan wanneer eiwitten via de darm binnen komen, en niet wanneer eiwitten via een andere route worden toegediend aan de muis. In patiënten met coeliakie hebben we aangetoond dat na een gluten challenge van patiënten met een glutenvrij dieet de circulerende gluten-specifieke T cellen in het bloed ook het CD62LnegCD38+ fenotype hebben. Met dit bewijs kunnen deze nieuwe markers nu ook gebruikt worden om de pathogenese van deze ziekte beter te begrijpen. Vervolgonderzoek toonde aan dat er geen verschil was in het totaal aantal CD62LnegCD38+ T cellen in perifere bloed van zowel kinderen als volwassenen met coeliakie en in het bloed van gezonde controles. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of er verschillen zijn in functie van CD62LnegCD38+ T cellen van patiënten met chronische darmziekten en van gezonde personen.

Samengevat laten de studies in dit proefschrift zien dat de totstandkoming van mucosale tolerantie een complex proces is dat op verschillende niveaus gereguleerd wordt. Hierbij spelen een aantal lokale factoren uit de darm, zoals de cytokinen TGF- β en IL-10 en retinolzuur, een cruciale rol. We hebben aangetoond dat mucosale tolerantie bereikt kan worden door een aantal verschillende type immuunresponsen. De gegevens in dit proefschrift leveren een belangrijke bijdrage aan de kennis van het verloop van de ziekte coeliakie. Mogelijk kunnen de resultaten in dit proefschrift in de toekomst een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe therapiën voor patiënten met coeliakie of met andere chronische ontstekingsziekten in de darm. ◀