



Samenvatting van het proefschrift

M.C. Barnhoorn

"Stromal cells in Inflammatory Bowel Disease, perspectives of local mesenchymal stromal cell therapy"

Promotiedatum: 7 mei 2020

Universiteit: Universiteit Leiden

Promotores:

Prof.dr.ir. H.W. Verspaget

Copromotores:

Dr. A.E. van der Meulen- de Jong

Dr. L.J.A.C. Hawinkels

In dit proefschrift wordt de rol van stromale cellen in inflammatoire darmziekten (IBD) onderzocht, met daarbij focus op de therapeutische eigenschappen van lokale mesenchymale stromale cel (MSC)-therapie. Allereerst wordt een overzicht van de literatuur gegeven met betrekking tot rol van stromale cellen in IBD. Literatuur op basis van recente onderzoeken met behulp van single-cell RNA sequencing en cytometry by time-of-flight laten zien dat een specifieke populatie van stromale cellen met hoge expressie van ontsteking-geassocieerde genen expandeert in de darm van IBD patiënten. Wij hebben zelf onderzoek gedaan naar de immunoregulatorische rol van fibroblasten in perianale fistels bij de ziekte van Crohn. In vergelijking met fibroblasten afkomstig uit het colon, blijken fistel-fibroblasten minder inflammatoire markers, zoals CXCL-1 en IL-6, tot expressie te brengen. Interessant zijn de correlaties die werden gevonden in fistelmateriaal tussen specifieke profielen van fibroblasten (PD-L1lowPD-L2lowIL-6high) en de hoeveelheid regulatoire T cellen (FOXP3pos). Dit zou kunnen wijzen op een directe relatie tussen fibroblasten en immuuncellen in perianale fistels. In het grootste deel van deze thesis wordt onderzoek beschreven naar de effecten van lokale MSC-therapie voor de behandeling van IBD. Eerder

toonde onze onderzoeksgroep al aan dat MSC-behandeling effectief en veilig is voor de behandeling van perianale fistels bij de ziekte van Crohn op de korte termijn. Nu hebben we aangetoond dat ook na vier jaar MSC-therapie effectief blijkt voor fistelsluiting. Tijdens de lange-termijn follow-up ontdekten we in het rectum van een van de patiënten een Epstein-Barr virus-geassocieerde lymfoproliferatieve ziekte. De relatie tussen deze maligniteit en de lokale MSC-therapie, die vier jaar eerder was toegediend, werd nader onderzocht en er is geconcludeerd dat een verband tussen beiden zeer onwaarschijnlijk is. Vervolgens exploreerden we of lokale MSC-therapie ook gebruikt zou kunnen worden voor de behandeling van luminale IBD. Met behulp van een muismodel voor IBD, zogenaamde DSS-colitis, onderzochten wij de effectiviteit van lokale MSC-therapie, gegeven via een klysma en via lokale injecties in de darmwand. Beide toedieningsvormen bleken in staat om de ontsteking te verminderen, in vergelijking met placebo-therapie. Hiermee openden we de mogelijkheid om naast perianale fistels, ook luminale ziekte, lokaal met MSCs te behandelen. De klinische toepasbaarheid van lokale MSC-therapie in proctitis ulcerosa bij patiënten wordt momenteel door onze onderzoeksgroep onderzocht in een klinische trial. Het is nog onduidelijk hoe lokale MSC-therapie precies werkt. In vitro hebben we aangetoond dat exosomen, blaasjes van 50-100 nm die worden uitgescheiden door MSCs, deels verantwoordelijk zijn voor de effecten van MSC-therapie op epitheelregeneratie. Tenslotte hebben we aangetoond dat ook het cytokinen-milieu, waarin de MSCs bij lokale toediening worden geïnjecteerd, van invloed is op de werking van deze MSC-therapie. Stimulatie van MSCs met verschillende cytokinen-profielen, die het lokale cytokinen-milieu van IBD-patiënten weergeven, toonden verschillende effecten op de expressie van immuunmodulerende moleculen door MSCs en vervolgens ook op de capaciteit van MSCs om immuuncellen te onderdrukken. Kortom, dit proefschrift laat zien dat lokale MSC-therapie een goede lange-termijn optie is voor de behandeling van refractaire perianale fistels. Daarnaast tonen we de potentie van lokale MSC-therapie voor de behandeling van luminale IBD. Deze bevindingen illustreren een belangrijke rol ook voor stromale cellen bij ontstaan en behandeling van IBD.