



Samenvatting van het proefschrift

Ilse Molendijk

"Mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease from perianal fistulizing disease to experimental colitis"

Promotiedatum: 15 maart 2016

Universiteit: Universiteit Leiden

Promotores:

Prof. dr. ir. H.W. Verspaget

Prof. dr. D.W. Hommes

Co-promotor:

Mw. dr. A.E. van der Meulen-de Jong

Ongeveer 25% van alle patiënten met de ziekte van Crohn ontwikkelt perianale fistels. Een perianale fistel, ook wel pijpzweer genoemd, is een abnormale gang tussen de binnenkant van de darm en de huid rond de anus die er niet hoort te zijn. Ondanks de verschillende mogelijkheden voor de behandeling van perianale fistels bij de ziekte van Crohn blijft het een uitdaging deze fistels langdurig te genezen. In een retrospectieve studie waarin we 232 patiënten hebben geïncludeerd, hebben we gezien dat maar 37.0% van de complexe perianale fistels gesloten blijft na een mediane follow-up van 10 jaar. Hierdoor blijft een groot deel van alle patiënten met perianale fistels klachten houden van pijn, uitvloed van pus en/of ontlasting uit de fistel en soms zelfs incontinentie.

Een nieuwe benadering van de behandeling van perianale fistels is de lokale toediening van mesenchymale stromale cellen (MSCs). Deze cellen kunnen zowel het immuunsysteem onderdrukken als helpen bij het regenereren van beschadigd weefsel. Om de veiligheid en effectiviteit van de lokale toediening van MSCs in perianale fistels ontstaan door de ziekte van Crohn die ondanks alle beschikbare medicatie en chirurgie open zijn gebleven, te evalueren, hebben we een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, dosis escalerende trial uitgevoerd. De lokale toediening van MSCs was veilig en in een dosis van 30 miljoen was 85.7% van de fistels 24 weken na de lokale injectie met MSCs geheeld en maar 33.3% van de fistels die met placebo waren geïnjecteerd.

Ondanks deze veelbelovende resultaten is het werkingsmechanisme van MSCs nog niet geheel duidelijk. Daarom hebben we verschillende muisonderzoeken gedaan waarbij we muizen darmontsteking (colitis) hebben gegeven en daarna behandeld met MSCs. In muizen met colitis is het aantal MSCs dat naar de darm migreert na injectie in de buik hoger dan in gezonde muizen. Indien de MSCs voor injectie gestimuleerd zijn met IFN γ en TNF α (stofjes die zorgen voor het ontstaan en onderhouden van een ontsteking), wordt dit aantal nog veel hoger, mogelijk door de vermeerdering van VCAM op de membraan van de MSCs. Na intraperitoneale injectie vormen MSCs sferoïd-achtige structuren aan de buitenzijde van de darm. Als we deze sferoïden *in vitro* namaken en via een klysma aan de binnenzijde van de darm daar waar de colitis zich bevindt,

injecteren, vallen de muizen minder af in gewicht en werd er minder ontsteking in de darm gezien in vergelijking met muizen die placebo toegediend kregen. Momenteel doen we verder onderzoek naar de vorming van MSC sferoïden en of dit mogelijk een belangrijke factor is in het werkingsmechanisme van MSCs.