



Gene and cell therapy  
based treatment strategies  
for inflammatory  
bowel diseases

Sander van der Marel

## Samenvatting van het proefschrift

Sander van der Marel

*"Gene and cell therapy based treatment strategies for inflammatory bowel diseases"*

**Promotiedatum:** 18 februari 2014

**Universiteit:** Universiteit Leiden

**Promotor:**

Prof. dr. D.W. Hommes

Prof. dr. S.J. van Deventer

**Co-promotor:**

Dr. V. Ferreira

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift geeft een algemeen overzicht van de huidige stand van zaken in het onderzoek naar gen, en celtherapeutisch behandelingen in IBD. Het onderzoek naar genterapie in IBD bevindt zich in een experimentele fase en er is nog geen onderzoek gedaan bij patiënten. Voor celtherapie is er, voor het gebruik van mesenchymale stamcellen in de behandeling van IBD wel mensgebonden onderzoek verricht, al valt dit celtype buiten het bereik van dit proefschrift. Deel I van dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van een celtherapeutisch behandeling voor IBD en Deel II op de ontwikkeling van een genterapeutisch behandeling voor IBD. Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven de ontwikkeling van een nieuwe methode die het maken van regulatoire T cellen in het laboratorium mogelijk maakt. Hoe deze cellen succesvol konden worden ingezet om ontsteking van de darm te verminderen in een experimenteel model van IBD informeert Hoofdstuk 3. Hoofdstuk 4, beschrijft we een studie naar het voorkomen van antilichamen tegen de adeno-geassocieerde virussen (AAV) in een groep van IBD patiënten en gezonde vrijwilligers. Dit onderzoek was van belang, omdat in kaart wordt gebracht, welke type AAV het beste gebruikt kan worden voor de verdere ontwikkeling van een genterapeutische behandeling voor IBD. Met behulp van deze kennis is een type AAV gekozen dat gebruikt is om genetisch materiaal over te brengen in een experimenteel model van IBD. Dit genetische materiaal zorgt ervoor dat er een eiwit wordt aangemaakt dat het immuunsysteem kan onderdrukken. Hoofdstuk 5 beschrijft dat met deze AAV vector de ontsteking in de darm in dit model minder wordt. Verder wordt aangetoond dat in dit experimentele systeem de vermindering van deze ontsteking gepaard gaat met een toename van het aantal regulatoire T cellen. Hoofdstuk 6 en 7 beschrijven in meer detail het belang van antilichamen tegen de AAV vector. Deze antilichamen zouden, mogelijkwerwijs genterapie met de AAV minder efficiënt kunnen maken. Daarom werd (Hoofdstuk 6) een experimenteel model ontwikkeld waarmee de invloed van deze antilichamen kan worden bestudeerd. Er wordt aangetoond dat in de

muis, antilichamen tegen de AAV, al in hele lage concentraties een negatieve invloed hebben op de behandeling met AAV. Hoofdstuk 7 beschrijft een strategie om de aanmaak van deze antilichamen te verminderen. Dit kon bewerkstelligd worden met een medicament, te weten Bortezomib, wat zeer specifiek antilichaam producerende cellen in het lichaam onschadelijk maakt. Echter, deze aanpak was niet voldoende om deze antilichamen geheel te verwijderen en daarom dient er in de toekomst verder onderzoek te worden gedaan. Dit onderwerp komt terug in Hoofdstuk 8, de algemene discussie van dit proefschrift. Verder wordt in dit hoofdstuk commentaar gegeven op noodzaak op vooruitgang in het IBD onderzoeksveld dat voor de toekomst gen, en celtherapie mogelijk moet kunnen maken. ◀