



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Celiac disease : how complicated can it get?

Tjon, J.M.L.

### Citation

Tjon, J. M. L. (2011, November 30). *Celiac disease : how complicated can it get?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18156>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18156>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## NEDERLANDSE ZAMENVATTING

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### COELIAKIE

Coeliakie is een chronische ziekte van de dunne darm die wordt veroorzaakt door een ontstekingsreactie tegen gluteneiwitten uit tarwe, rogge en gerst. Coeliakie komt naar schatting voor bij 1 op de 200 mensen en is daarom een van de meest voorkomende voedselintoleranties in de westerse wereld. De symptomen van coeliakie kunnen variëren van ernstige diarree en buikpijn tot vermoeidheidsklachten en bloedarmoede. Er wordt vaak aangenomen dat coeliakie een ziekte is die voornamelijk wordt vastgesteld op kinderleeftijd. De laatste jaren wordt de diagnose coeliakie echter steeds meer bij volwassenen vastgesteld. Het is nog onduidelijk of deze volwassenen al langere tijd coeliakie hadden met lichte symptomen of dat zij de ziekte pas op latere leeftijd ontwikkelen. De diagnose wordt gesteld door een bloedtest waarbij de aanwezigheid van antistoffen tegen het bindweefsel van de dunne darm (anti-endomysium) en tegen het enzym weefseltransglutaminase (anti-tissue transglutaminase) wordt vastgesteld. Als deze antistoffen aanwezig zijn is de kans groot dat er inderdaad sprake is van coeliakie. Omdat de bloedtest niet 100% betrouwbaar is, word er vaak ook een dunne darm onderzoek gedaan waarbij een stukje darmbiopt wordt afgenomen. Dit biopt wordt vervolgens onderzocht op darmschade als gevolg van ontsteking. Tot nu toe is de enige behandeling een levenslang glutenvrij dieet wat ervoor zorgt dat de dunne darm herstelt en de symptomen verdwijnen.

### REFRACTAIRE COELIAKIE EN LYMFOOM

De overgrote meerderheid van de coeliakiepatiënten herstelt volledig door het stoppen van eten van gluten-houdende producten. Bij een zeer kleine groep blijven de klachten en de ontsteking van de dunne darm bestaan ondanks het strikt volgen van een glutenvrij dieet. Deze vorm van coeliakie wordt refractaire coeliakie genoemd en is geassocieerd met een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een lymfoom (lymfklierkanker) van de darm. Patiënten met een lymfoom zijn moeilijk te behandelen en deze complicatie van coeliakie heeft dan ook een zeer lage 5-jaars overlevingskans van minder dan 20%.

### ABERRANTE LYMFOCYTEN

Ongeveer 10 jaar geleden werd bekend dat het ontstaan van een lymfoom bij refractaire coeliakiepatiënten samenhangt met de aanwezigheid van aberrante lymfocyten in het dunne darmslijmvlies. Lymfocyten zijn immuuncellen die onder te verdelen zijn in T cellen, B cellen en natural killer (NK) cellen. Lymfocyten hebben oppervlaktereceptoren waarmee ze bijvoorbeeld kunnen herkennen of andere cellen geïnfecteerd zijn met een bacterie of virus. Lymfocyten hebben daarom een belangrijke functie in het immuunsysteem. De receptor op T cellen wordt de T cel receptor genoemd. Aberrante lymfocyten hebben geen T cel receptor op het celoppervlak, maar een onderdeel van de T cel receptor (het CD3-complex) is wel aanwezig binnen in de cel. Mede hierom werd aanvankelijk gedacht dat aberrante lymfocyten T cellen waren die hun

T cel receptor verloren hadden. Lymfoomcellen lijken sterk op de aberrante lymfocyten qua oppervlaktemarkers en refractaire coeliakie patiënten met een hoog percentage aberrante lymfocyten in de darm hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een lymfoom. Het is daarom zeer aannemelijk dat lymfoomcellen ontstaan uit aberrante lymfocyten.

## **DIT PROEFSCHRIFT**

Aberrante lymfocyten zijn cruciaal in het ontstaan van een lymfoom van de dunne darm, een complicatie van coeliakie met een zeer slechte overlevingskans. Meer kennis van deze aberrante lymfocyten zou mogelijkheden kunnen bieden om eerder in te grijpen in het ziekteverloop.

### ***Hoofdstuk 2: cellijnen als model voor aberrante lymfocyten***

Onderzoek naar aberrante lymfocyten was tot voor kort beperkt omdat het aantal cellen dat uit een darmbiopt verkregen wordt niet toereikend was voor uitgebreid onderzoek. De ontwikkeling van aberrante lymfocytlijnen die buiten het lichaam blijven leven en delen op groeifactoren heeft hier verandering in gebracht. In hoofdstuk 2 wordt beschreven hoe uit dunne darm bipten van 3 refractaire coeliakie patiënten 3 cellijnen werden geïsoleerd. Deze cellijnen ("RCD cell lines" P1, P2 en P3) hebben dezelfde oppervlaktemarkers als de aberrante lymfocyten en ook zijn alle ketens van het CD3 complex in de cel aanwezig. Analyse van het T cell receptor gen toonde aan dat de cellijnen dezelfde genetische kenmerken hadden als de aberrante lymfocyten uit de bijbehorende patiënten. Het feit dat de cellijnen delen op de groeifactor interleukine 15 (IL-15), die zeer hoog tot expressie komt in het darmslijmvlies van refractaire coeliakie patiënten, ondersteunt ook dat onze cellijnen gebruikt kunnen worden als model voor aberrante lymfocyten.

### ***Hoofdstuk 3: aberrante lymfocyten dragen bij aan epitheel-specifieke weefselschade door middel van DNAM-1***

Kenmerkend voor refractaire coeliakie is de voortdurende ontstekingsreactie en weefselschade aan de dunne darm ondanks een gluten-vrij dieet. Eerder onderzoek wees uit dat T cellen in de darm van refractaire coeliakie patiënten meer NK cel receptoren op het cel oppervlak hebben. Deze receptoren kunnen antigenen herkennen op het epitheel die tot expressie komen onder invloed van een stress-factor zoals ontsteking. De interactie tussen de NK receptoren en de stress-antigenen resulteert in destructie van de epitheelcel. Deze interactie kan onder invloed van IL-15 onafhankelijk van de T cel receptor en dus ook onafhankelijk van de aanwezigheid van gluten plaatsvinden. In hoofdstuk 3 wordt de mogelijke rol van aberrante lymfocyten beschreven in de voortdurende weefselschade in refractaire coeliakie. Uitgebreide analyse van cellijnen P1, P2 en P3 toonde aan dat deze cellijnen in staat zijn epitheel cellen te lyseren via de DNAM-1 receptor. Omdat DNAM-1 wel aanwezig is op het cel oppervlak van lymfoom cellen maar slechts in een minderheid van de refractaire coeliakie patiënten, gaan we ervan uit dat de expressie van DNAM-1 geassocieerd is met de overgang van refractaire coeliakie naar lymfoom. DNAM-1 is gewoonlijk aanwezig op T en NK cellen en heeft een rol in de immuunreactie tegen tumor cellen.

Het is opmerkelijk dat in een subset van refractaire coeliakiepatiënten de (pre)tumor cellen zelf DNAM-1 gebruiken om epitheelcellen te lysen.

**Hoofdstuk 4: aberrante lymfocyten scheiden ontstekingsfactoren uit**

Het ontstaan en in stand houden van de ontstekingsreactie in de dunne darm van coeliakiepatiënten wordt voor een belangrijk deel gestuurd door de ontstekingsfactor interferon gamma (IFN- $\gamma$ ). Eerdere studies beschreven dat T cellen in de darm van coeliakiepatiënten grote hoeveelheden IFN- $\gamma$  uitscheiden in reactie op gluten en/of IL-15. Daarom hebben we onderzocht of aberrante lymfocyten een vergelijkbare functie kunnen hebben in de voortdurende ontstekingsreactie in de darm van refractaire coeliakiepatiënten (Hoofdstuk 4). Evenals normale T cellen kunnen de cellijnen P1, P2 en P3 ook IFN- $\gamma$  produceren na stimulatie met IL-15. Combineren van de IL-15 stimulatie met stimulatie van de CD30 receptor (CD30 is een oppervlaktemarker die voorkomt op lymfoomcellen) resulteerde in een verhoging van de IFN- $\gamma$  productie. Omdat in de overgangsfase van refractaire coeliakie naar lymfoom IL-15 en CD30 beiden aanwezig kunnen zijn, is het aannemelijk dat aberrante lymfocyten een rol spelen in het in stand houden van de ontstekingsreactie in de dunne darm.

**Hoofdstuk 5: aberrante lymfocyten zijn lymfocyten van nog onbekende afkomst**

Het gangbare idee is dat aberrante lymfocyten ontstaan uit T cellen. Mede hierom wordt het lymfoom dat kan ontstaan uit deze cellen enteropathie geassocieerd T cel lymfoom (EATL) genoemd. In hoofdstuk 5 wordt echter beschreven dat cellen met het “aberrante” fenotype ook voorkomen in de darm van gezonde volwassenen en kinderen. Deze cellen zouden de normale tegenhanger kunnen zijn van aberrante lymfocyten in refractaire coeliakie. Dit zou betekenen dat aberrante lymfocyten niet ontstaan uit T cellen maar uit een andere lymfocytenpopulatie van nog onbekende origine.

## CONCLUSIE

De onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben onze kennis van aberrante lymfocyten in refractaire coeliakie sterk vergroot. De verkregen inzichten zouden in de toekomst wellicht kunnen bijdragen aan de behandeling van refractaire coeliakie patiënten ter voorkoming van het ontstaan van lymfomen.