

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/23854> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Marel, Sander van der

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

**Issue Date:** 2014-02-18

## **Chapter 9 Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden**

9.1 Inflammatoire darmziekten (IBD)

9.2 Gen- en celtherapie

*9.2.1 Gentherapie*

*9.2.2 Celtherapie*

## 9.1 Inflammatoire darmziekten (IBD)

De Inflammatoire darmziekten (IBD), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn beide chronische ontstekingen van het maag-darmkanaal. IBD hebben een grote impact op het leven van de patiënt. Beide ziekten hebben zowel acute symptomen, zoals buikpijn en diarree als lange termijn gevolgen. Deze kunnen ondermeer bestaan uit verstoppingen van de darmen en een vergrote kans op het ontwikkelen van kanker.

Op het moment bestaat er geen behandeling die patiënten kan genezen. De huidige behandelvormen van IBD zijn gericht op het bestrijden van de gevolgen van de ziekte maar voor de meeste patiënten is dit niet voldoende om een goede kwaliteit van leven te hebben, zoals gezonde personen. Vaak zijn operaties onvermijdelijk. Ook hebben veel IBD patiënten last van de bijwerkingen van de nodige medicijnen. Er is dientengevolge behoefte aan effectievere behandelvormen.

Er wordt dan ook aandacht besteed aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die mogelijk op lange termijn wel uitzicht kunnen geven op genezing of die de klachten die bij deze ziekten horen kunnen voorkomen en daarmee ook de kans op de lange termijn gevolgen van de ziekte kunnen verkleinen.

## 9.2. Gen- en celtherapie

### 9.2.1 Genterapie

De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), houdt in Nederland toezicht op onderzoek bij patiënten. De CCMO heeft een definitie opgesteld voor wat genterapie inhoudt. Onder 'geneesmiddel voor genterapie verstaat het CCMO een geneesmiddel dat is verkregen door een reeks fabricageprocedures gericht op de *in vivo* of *ex vivo* overdracht van een profylactisch, diagnostisch of therapeutisch gen (een gedeelte van DNA, dat een bepaald eiwit codeert) naar menselijke of dierlijke cellen en de erop volgende expressie *in vivo*. Bij de genoverdracht vindt de expressie plaats met behulp van een toedieningsysteem, een zogenaemde vector, die een virale of niet-virale oorsprong kan hebben'.

Anders gesteld, genterapie zoals beschreven in dit proefschrift, is het inbrengen van genetisch materiaal in specifieke cellen van een patiënt, met als doel deze cellen te veranderen zodat een bepaald eiwit wordt geproduceerd dat voordelige effecten heeft voor de patiënt. Het proces van het overbrengen van een gen kan op verschillende manieren worden bewerkstelligd. Voor het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd voor dit doel gebruik gemaakt van virussen. Het toepassen van virussen in de geneeskunde klinkt gevaarlijk, omdat het doel altijd de bestrijding van virussen is geweest. Echter, de virussen die voor genterapie worden gebruikt zijn onschadelijk gemaakt. Zo is voor het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, gebruik gemaakt van de adeno-geassocieerde virussen (AAV). Deze virussen kunnen zich niet zelfstandig vermenigvuldigen, veroorzaken geen ziekte en zijn dientengevolge, voor het gebruik bij het overbrengen van genetisch materiaal relatief veilig.

Een geschikte toepassing van genterapie in IBD omvat het overbrengen van genetisch materiaal naar de IBD patiënt, bij voorkeur specifiek de cellen van de organen waar ziekteactiviteit verwacht kan worden, waardoor eiwitten worden aangemaakt die de ontsteking in de darm kunnen remmen of zelfs voorkomen. Hierdoor zou in theorie zowel de acute symptomen van de patiënt, zoals diarree en buikpijn worden weggenomen, alsmede de lange termijn risico's, zoals obstructie en een verhoogd risico op kanker kunnen worden verhinderd.

### 9.2.2 Celtherapie

De CCMO heeft ook een definitie voor celtherapie opgesteld. Onder celtherapie wordt verstaan 'het toedienen van humane (autologe of allogene), of xenogene levende kernhoudende cellen aan de mens waarbij tijdens de isolatie, bewerking en/of toediening sprake is van losse individuele levende cellen'.

De celtherapie die het in dit proefschrift verschenen onderzoek tot doel heeft omvat het toedienen van levende cellen aan patiënten als nieuwe methode om IBD te behandelen.

Recent is er onderzoek gestart naar de effectiviteit van de behandeling van IBD met mesenchymale stamcellen. Deze lichaamseigen cellen blijken krachtige ontstekingsremmende eigenschappen te bezitten. De eerste resultaten van het onderzoek zijn veelbelovend en hebben de weg vrijgemaakt om andere vormen van celtherapie in IBD te onderzoeken. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op het gebruik van zogenaamde regulatoire T cellen.

Het menselijke immuunsysteem is zeer succesvol in het bestrijden van ziekteverwekkers zoals bacteriën. Het immuunsysteem beschikt over cellen die in staat zijn bacteriën en andere micro-organismen aan te vallen, te vernietigen en op te ruimen. Men zou deze cellen als een leger kunnen zien die het lichaam verdedigen tegen indringers van buiten af. Er zijn echter ook vredestichters nodig die instaat zijn datgene te herkennen dat geen kwaad in de zin heeft en dus niet aangevallen dient te worden. Daarvoor heeft het menselijk immuunsysteem de net genoemde regulatoire T cellen ter beschikking. Deze cellen stoppen of remmen het ontstekingsmechanisme en voorkomen dat het immuunsysteem de aanval opent op lichaamseigen structuren of nuttige bacteriën in de darm, de zogenaamde darmflora. In IBD zijn deze immunologische processen verstoord en daarom is het theoretisch mogelijk het evenwicht te herstellen door een patiënt te behandelen met regulatoire T cellen. In de vorm van een celtherapeutische aanpak.

*Hoofdstuk 1* 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 produceren 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 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 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 kon worden verminderd. 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 een AAV, al in hele lage concentraties een negatieve invloed hebben op de behandeling met deze 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 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 van vooruitgang in het IBD onderzoeksveld dat voor de toekomst gen, en celtherapie mogelijk moet kunnen maken.