



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Celiac disease : towards new therapeutic modalities

Mitea, D.C.

Citation

Mitea, D. C. (2011, June 9). *Celiac disease : towards new therapeutic modalities*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17698>

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/1887/17698>

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

Samenvatting

SAMENVATTING

Wat is bekend over coeliakie?

Coeliakie is een van de meest voorkomende voedselintoleranties, ongeveer 1% van de bevolking is een coeliakie patiënt. Het is bekend dat coeliakie wordt veroorzaakt door inname van gluten, eiwitten in tarwe, en gelijkaardige eiwitten in granen zoals gerst, rogge en triticale (een kruising tussen tarwe en rogge). De meest voorkomende klachten van patiënten zijn buikpijn, diarree en braken. Ook neurologische symptomen, onvruchtbaarheid en vertraging van de groei kunnen optreden. Voor een positieve diagnose van coeliakie is een histologisch onderzoek van een dunne darm biopsie en een klinische verbetering op een glutenvrij dieet nodig. Niet invasieve, serologische testen zijn sinds enkele jaren beschikbaar. Deze meten de aanwezigheid en titer van IgA en/of IgG antilichamen tegen gliadine, gedeamideerd gliadine, endomysium en tTg. Bijna zonder uitzondering ontwikkelt coeliakie zich bij genetisch gepredisponeerde individuen: meer dan 98% van de patiënten zijn HLA-DQ2 of HLA-DQ8 positief. Naast de genetische component beïnvloeden ook andere factoren de kans op ziekte ontwikkeling, zoals infecties en borstvoeding.

Coeliakie is een immuun gemedieerde ziekte waarbij gluten peptiden in contact komen met gluten-specifieke T-cellen in de dunne darm die een ontsteking veroorzaken. Deze T-cellen kunnen alleen worden geïsoleerd uit de dunne darm van patiënten en niet van gezonde controles. Gluten bevat veel sequenties die rijk zijn in het aminozuur proline en daardoor ongevoelig zijn voor degradatie in het maag-darmkanaal. Bovendien bevat gluten het aminozuur glutamine dat door het enzym weefseltransglutaminase gemodificeerd kan worden. Door deze modificatie ontstaan gluten peptiden die veel beter door T-cellen herkend worden en de ontsteking verergeren. Als gevolg van de ontsteking verliest het slijmvlies van de dunne darm zijn villi waardoor het absorptieoppervlak van de darm sterk vermindert. Dit draagt bij aan de specifieke symptomen.

De huidige behandeling van coeliakie is een strikt levenslang glutenvrij dieet. Het wijdverspreide gebruik van gluten en gluten-afgeleid zetmeel in de voedingsindustrie maakt het glutenvrije dieet uitdagend. Het is niet verwonderlijk dat een aanzienlijk deel van de patiënten, vooral jongeren, geïnteresseerd is in alternatieve behandelingen die gluten consumptie mogelijk zou maken.

De inhoud van het proefschrift

Mijn project, beschreven in dit proefschrift, was gericht op de ontwikkeling van alternatieven voor het glutenvrije dieet. Twee verschillende benaderingen werden onderzocht: het gebruik van enzymatische suppletie en de identificatie en/of ontwikkeling van een minder/niet-toxisch graan.

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding op coeliakie.

In **hoofdstuk 2** wordt de karakterisering van monoklonale antilichamen tegen T-cel stimulerende gluten peptiden beschreven. Hun reactiviteit tegen gluten en gluten-

achtige eiwitten in tarwe, gerst, rogge en haver werd bepaald en vergeleken met die van gluten reactieve T-cellen. De resultaten tonen aan dat de antilichaam en T-cel reactiviteit patronen aanzienlijk overlappen, wat aangeeft dat deze antilichamen gebruikt kunnen worden om toxische sequenties in gluten te detecteren. Vervolgens werden deze antilichamen gebruikt in de studies die gericht waren op de ontwikkeling van alternatieven voor het glutenvrije dieet.

In **hoofdstuk 3** stellen we een nieuwe strategie voor om niet-toxische gluten te genereren. Onze experimenten toonden aan dat in bepaalde diploïde tarwe rassen een niet-immunogene gluten variant aanwezig is die één aminozuur verschilt met de immunogene variant. Bovendien vonden we dat door de invoering van deze natuurlijk voorkomende aminozuur substitutie in andere gluten epitopen hun T-cel stimulerende activiteit eveneens werd geëlimineerd. Deze benadering kan dus worden gebruikt om gluten eiwitten te genereren die geen T-cel stimulerende activiteit meer bevatten en dus vermoedelijk veilig zijn voor consumptie door coeliakie patiënten.

In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de veiligheid van haver voor consumptie door coeliakie patiënten. We hebben bevestigd dat zonder uitzondering alle commercieel verkrijgbare haver verontreinigd is met andere granen en dus onveilig voor consumptie door coeliakiepatiënten. Bovendien vonden we dat er variabiliteit bestaat in het niveau van de T-cel stimulerende peptiden tussen havervariëteiten. Dit biedt de mogelijkheid om havervariëteiten te selecteren en/of te ontwikkelen die geen schadelijke glutenachtige eiwitten bevatten.

In **hoofdstuk 5** bepaalden we het potentieel van AN-PEP, een prolyl-endoprotease geproduceerd door het micro-organisme *Aspergillus niger*, om gluten af te breken in een kunstmatig maagdkanaal systeem. Het enzym bleek zeer efficiënt te zijn in het afbreken van alle toxische gluten epitopen, zelfs als een complexe maaltijd was ingevoerd. Deze "in vitro" onderzoeken rechtvaardigen nu een klinische studie om de veiligheid en effectiviteit van het enzym te bepalen. Dit kan mogelijk leiden tot een enzym die patiënten kunnen gebruiken om gluten consumptie mogelijk te maken.

In **hoofdstuk 6** bespreek ik hoe deze resultaten kunnen leiden tot nieuwe behandelingsmethoden en nieuwe voedingsmiddelen in de nabije toekomst.