



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Celiac disease : from basic insight to therapy development**

Stepniak, D.T.

### **Citation**

Stepniak, D. T. (2006, December 14). *Celiac disease : from basic insight to therapy development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5435>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5435>

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

# Samenvatting

# Samenvatting

Coeliakie is een ziekte die gekarakteriseerd wordt door chronische intolerantie tegen gluten. Gluten is een mengsel van eiwitten die aanwezig zijn in tarwe. Deze eiwitten bevatten peptidesequenties die in de dunne darm door gluten-specifieke T cellen herkend kunnen worden. Dit veroorzaakt een chronische ontsteking met vlokatrofie als gevolg. De klinische symptomen zijn diarree, buikpijn, ondervoeding, vermoeidheid, botontkalking, onvruchtbaarheid en in enkele gevallen kanker. In Nederland krijgt ongeveer 1 op de 200 personen coeliakie.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is toegespitst op twee hoofdvragen: 1) welke specifieke eigenschappen van gluten leiden tot de ziekte en 2) hoe kan de toxiciteit van gluten gereduceerd worden.

Er is een sterke associatie tussen HLA genen en coeliakie. Ongeveer 95% van de coeliakiepatiënten draagt het HLA-DQ2 allel. Het HLA-DQ2 molecuul bindt glutenpeptides en presenteert deze vervolgens aan gluten-specifieke T cellen in de lamina propria van de dunne darm. Om een verklaring te vinden voor de unieke glutenbindende eigenschappen van HLA-DQ2, hebben we een groot aantal autologe peptides uit het HLA-DQ2 molecuul gezuiverd en geanalyseerd. Deze werden vervolgens vergeleken met de bekende T cel stimulerende glutenepitopen. De resultaten leidden tot meer inzicht in de bindingskarakteristieken van HLA-DQ2 en demonstreerden dat het molecuul over een aantal eigenschappen beschikt die de binding van een grote spectrum van glutenpeptides verklaart (Hoofdstuk 2).

Daarnaast observeerden wij dat sommige glutenpeptides op een ongebruikelijke wijze door de glutenspecifieke T cellen worden herkend. In deze gevallen is de aanwezigheid van proline op positie p-1 een vereiste. Wij onderzochten de moleculaire basis voor dit fenomeen en relateerden dit aan de pathogenese van coeliakie (Hoofdstuk 3).

Het is reeds lang bekend dat het niet voldoende is om tarwegluten uit het dieët van coeliakie patienten weg te laten. De consumptie van rogge, gerst en soms haver kan tot dezelfde symptomen leiden. Er is onderzocht welke peptides in granen verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de ziekte. Hiervoor hebben wij verscheidene sequenties in zowel gluten als gelijkwaardige eiwitten van gerst, rogge en haver geïdentificeerd die de gluten-specifieke T cellen van de coeliakiepatiënten stimuleren. We concluderen dat de ziekteveroorzakende eigenschappen van deze granen verklaard zouden kunnen worden door cross-reactiviteit van de glutenspecifieke T cellen met homologe peptides in andere gewassen (Hoofdstuk 4).

Zowel omgevings- als genetische factoren spelen een rol bij het ontstaan van een complexe ziekte als coeliakie. Men schat dat het HLA genotype slechts 40-50% van de genetische achtergrond van de ziekte verklaart. Er zijn aanwijzingen dat andere genen bij de pathogenese zijn betrokken. Genoom studies wezen het gen voor humane prolyloligopeptidase aan als een potentiële kandidaat. Prolyloligopeptidasen zijn enzymen die gluteneiwitten kunnen afbreken. Een tekort aan dit enzym zou wellicht kunnen bijdragen aan de ziekteontwikkeling. Huidig onderzoek op zowel genetisch als eiwitniveau levert bewijs dat er geen rol is van dit gen en gen-product in de ontwikkeling van de ziekte (Hoofdstuk 5).

De enige beschikbare behandeling voor de coeliakiepatiënten is een strikt glutenvrij dieët. Dit is niet alleen duur maar ook zeer moeilijk omdat glutenvrij voedsel vaak gecontamineerd is met gluten. De ontwikkeling van niet-toxische graansoorten met de unieke bakeigenschappen van gluten zou de levenskwaliteit van miljoenen coeliakiepatiënten wereldwijd kunnen verbeteren. In dit proefschrift stellen wij een strategie voor, die door middel van gerichte mutagenese van enkele nucleotides in gluten genen de mogelijkheid van glutenontgiftiging aanbieden (Hoofdstuk 4). Een andere benadering die kan leiden tot een verbetering van de levenskwaliteit van de patiënten, is het oraal toedienen van een enzym. Deze strategie is gebaseerd op het concept van in vivo vernietiging van immunogene glutenpeptides. Voor dit doel onderzochten wij de geschiktheid van prolyl-endoprotease van *Aspergillus niger* voor een potentiële behandeling van coeliakie patienten. Wij hebben aangetoond dat dit enzym een goede kandidaat is voor een klinische studie naar in vivo degradatie van gluten (Hoofdstuk 6).

De kennis verkregen door de beschreven studies gaf niet alleen meer inzicht in de pathogenese van coeliakie maar ook mogelijkheden tot ontwikkeling van toekomstige behandelingsprotocollen voor coeliakiepatiënten.