

Wetenschappers laten beschadigd weefsel herstellen bij inflammatoire darmziekten

Gastro-EnterologieActualiteit

LEUVEN 08/02 - Onderzoekers van de KU Leuven en de Nationale Universiteit van Seoul hebben een methode ontwikkeld waarbij cellen van het immuunsysteem de instructie krijgen om beschadigd weefsel in de darm te helpen herstellen. Daarmee staat de weg open voor een effectievere behandeling van inflammatoire darmziekten, zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. De studie werd uitgevoerd op mensen en muizen.



Wanneer het naar behoren functioneert, beschermt ons immuunsysteem ons tegen schadelijke organismen, zoals bacteriën, die het lichaam binnendringen. Maar bij inflammatoire darmziekten (*inflammatory bowel disease* of IBD) valt het immuunsysteem het weefsel in de wand van het darmkanaal aan, met zweren, pijn

en ongemak als gevolg. Wereldwijd lijden bijna 3,9 miljoen vrouwen en 3 miljoen mannen aan IBD. Het aantal gevallen neemt toe.

Grote eters

Omdat de oorzaak van IBD onbekend is, zijn de behandelingen er vaak gericht om de immuunrespons te verminderen. Zo kunnen ontstekingen en de daaruit voortvloeiende symptomen beperkt worden. Hierdoor worden echter ook die delen van het immuunsysteem belemmerd die nodig zijn om de beschadigde darm te herstellen. Zo vervullen de witte bloedcellen die macrofagen heten (letterlijk 'grote eters' in het Grieks) verschillende rollen bij zowel ontstekingen als weefselherstel. Ze slokken vreemde lichamen op, verwijderden resten van beschadigde cellen, en geven stoffen vrij die verantwoordelijk zijn voor andere stappen in het ontstekings- of herstelproces.

"Onze redenering is dat de migratie van macrofagen naar het beschadigde weefsel bij IBD essentieel is om herstel te stimuleren," aldus professor Gianluca Matteoli, immunoloog bij het Translationeel Onderzoek van Gastro-enterologische Aandoeningen (TARGID) van de KU Leuven en hoofdauteur van het onderzoek, dat deze week wordt gepubliceerd in het tijdschrift *Gut*. Zijn team testte deze theorie samen met het team van professor Seung Hyeok Seok van de Nationale Universiteit van Seoul.

Prostaglandinen

Toen de onderzoekers naar macrofagen in de darmen van een handvol mensen met IBD keken, viel het op dat sommige cellen reageerden op prostaglandine E2 (PGE2). Prostaglandinen zijn boodschappermoleculen in het immuunsysteem die in verband worden gebracht met weefselregeneratie.

"Wanneer de patiënten een acute ziekte hadden, beschikten ze over een lagere hoeveelheid van deze heilzame cellen. Wanneer ze in remissie waren, gingen de hoeveelheid macrofagen omhoog. Dit duidt erop dat ze deel uitmaken van het herstelproces," zegt professor Matteoli.

Om dit verder te onderzoeken, gebruikten de onderzoekers een muismodel voor colitis ulcerosa, één van de belangrijkste vormen van IBD. Het aantal macrofagen dat gevoelig is voor prostaglandine was in het model lager dan bij gezonde muizen, maar wanneer de PGE2-niveaus werden verhoogd, leidde dit tot een reactie van de enkele gevoelige macrofagen die aanwezig waren, waardoor er een stof vrijkwam die op zijn beurt zorgde voor stimulatie van weefselregeneratie.

Weefselherstel

Wanneer de PGE2-receptoren op de macrofagen werden uitgeschakeld, waardoor ze niet konden reageren op de prostaglandine, herstelde het weefsel zich minder snel. Maar dit kon hersteld worden door de macrofagen een liposoom (een blaasje bestaande uit materiaal dat lijkt op een deel van een celwand) op te laten nemen. Dit liposoom bevatte een substantie die zorgt voor de afgifte van het herstelbevorderende stofje.

"We wisten al dat prostaglandinen een belangrijke rol vervullen bij het opwekken van proliferatie van weefselcellen, maar uit dit onderzoek blijkt dat ze ook belangrijk zijn voor het reguleren van het ontstekingseffect. Prostaglandinen zorgen er namelijk voor dat het lichaam van een acute ontstekingsfase overgaat naar de herstelfase," aldus professor Matteoli.

Experimenteel

De hoop op nieuwe behandelingen is gevestigd op liposomen die worden gebruikt om de macrofagen ertoe te bewegen weefselherstel te stimuleren. De techniek is als experimenteel instrument erkend, maar toepassingen als deze zijn zeldzaam. "Dit is een van de eerste keren dat deze is gebruikt om een heilzaam, therapeutisch effect te creëren," zegt professor Seok. Er moet echter nog veel gebeuren voordat de techniek bij patiënten kan worden toegepast.

De volgende stap is om in detail te kijken naar menselijke macrofagen in verschillende stadia van IBD. "We willen andere factoren vaststellen die ervoor zorgen dat macrofagen van ontstekingscellen in niet-ontstekingscellen veranderen," zegt professor Matteoli. "Vervolgens kunnen we met behulp van de door professor Seok ontwikkelde liposoomtechnologie ons richten op de macrofagen en zo zeer precieze medicijnen ontwikkelen."

Meer informatie

De studie "[Prostaglandin E2 receptor PTGER4-expressing macrophages promote intestinal epithelial barrier regeneration upon inflammation](#)" van Yi Rang Na et al. is gepubliceerd in *Gut*.