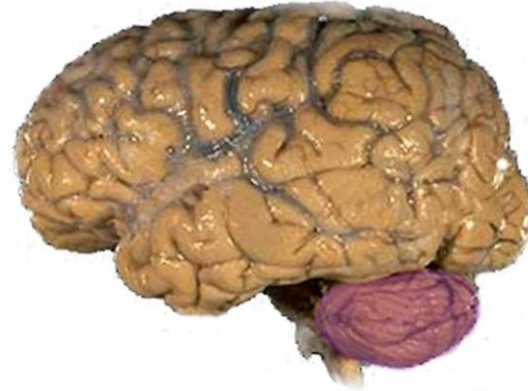


Veerle Melotte
230123



Hersenen



Centrale zenuwstelsel (CNS)

- ± 170 biljoen neuronen & glia cellen
- Hersenen + ruggenmerg

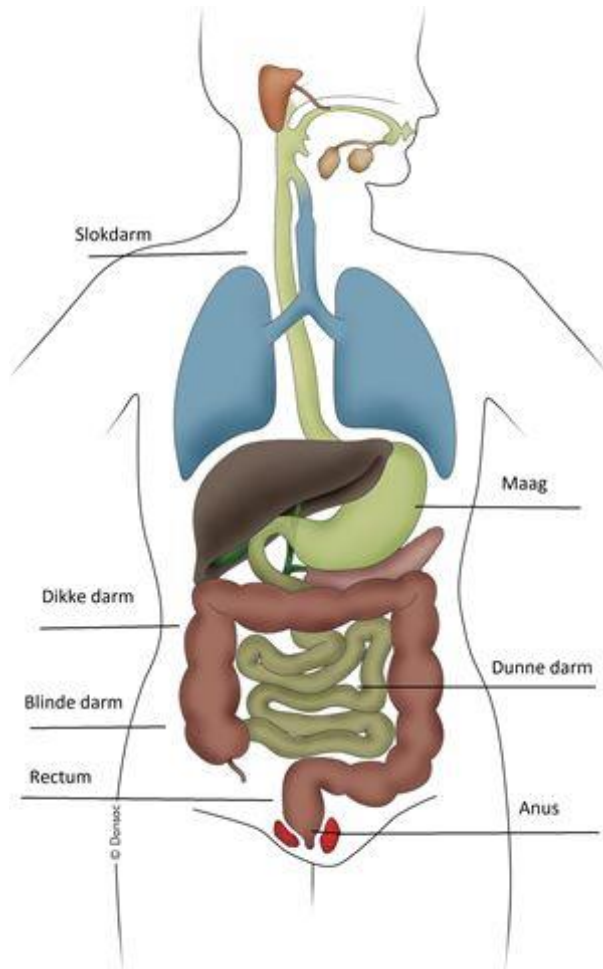
Buikbrein



Enterisch zenuwstelsel (ENS)

- 200 miljoen neuronen & glia cellen

Het maagdarmstelsel



Slokdarm

Verbindt mondholte met maag

Voedsel wordt d.m.v. peristaltische bewegingen naar de maag gebracht

Maag

Vertering / kneden voedsel

Afweer

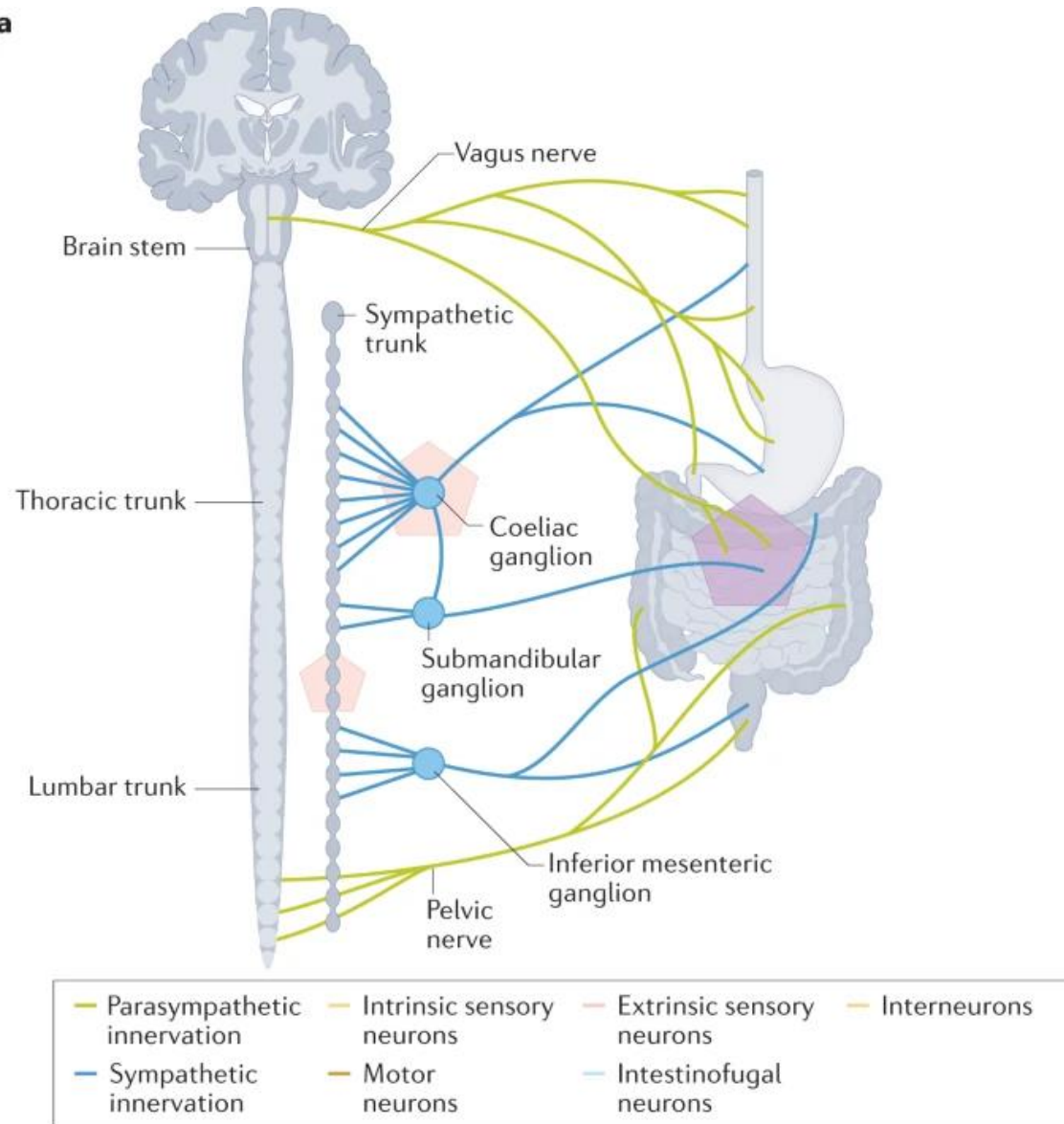
De dunne darm

Verteren van voedselresten en absorberen van voedingsstoffen

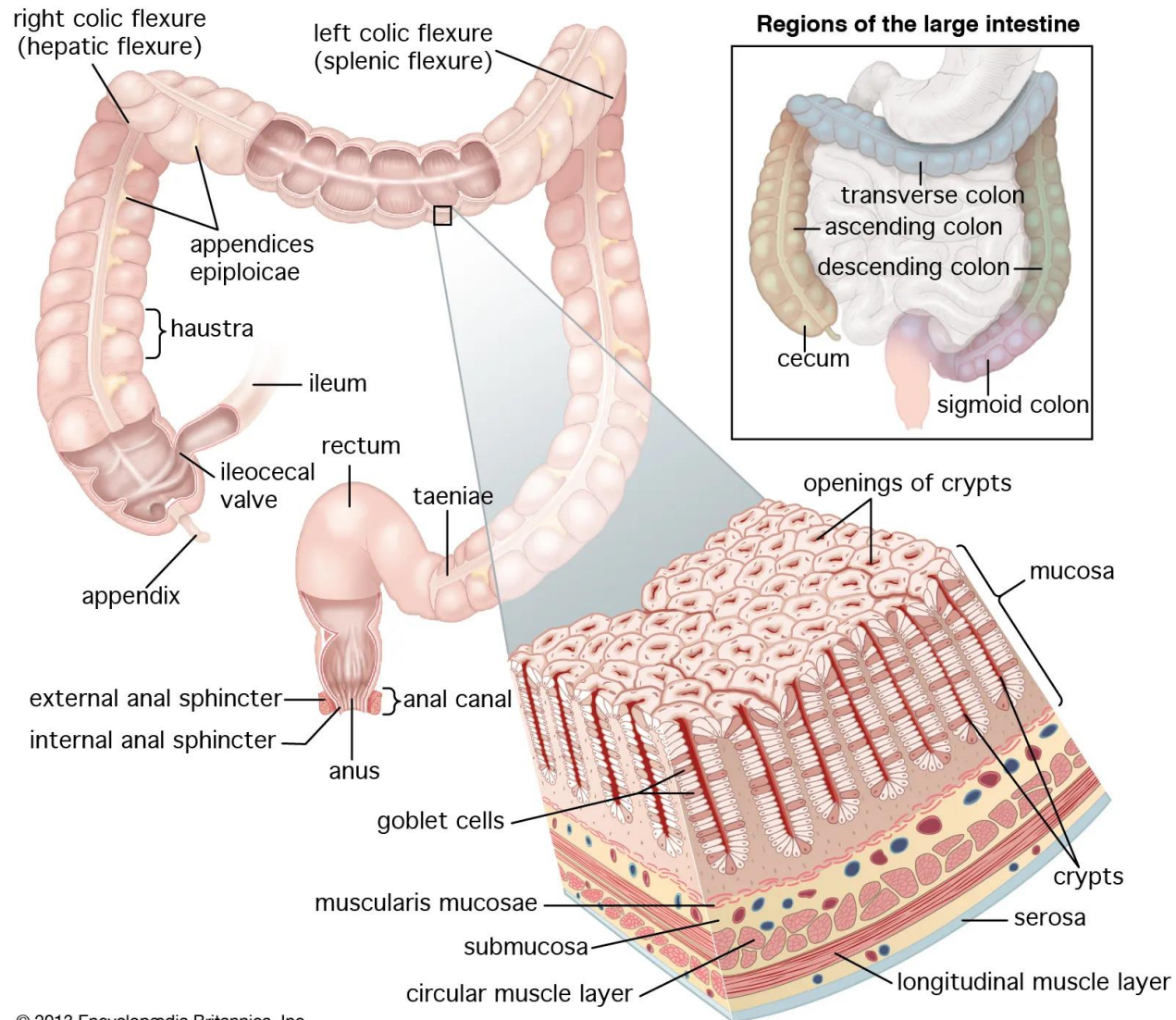
De dikke darm

Transporteren van voedselresten en absorbeert vocht & zouten

a



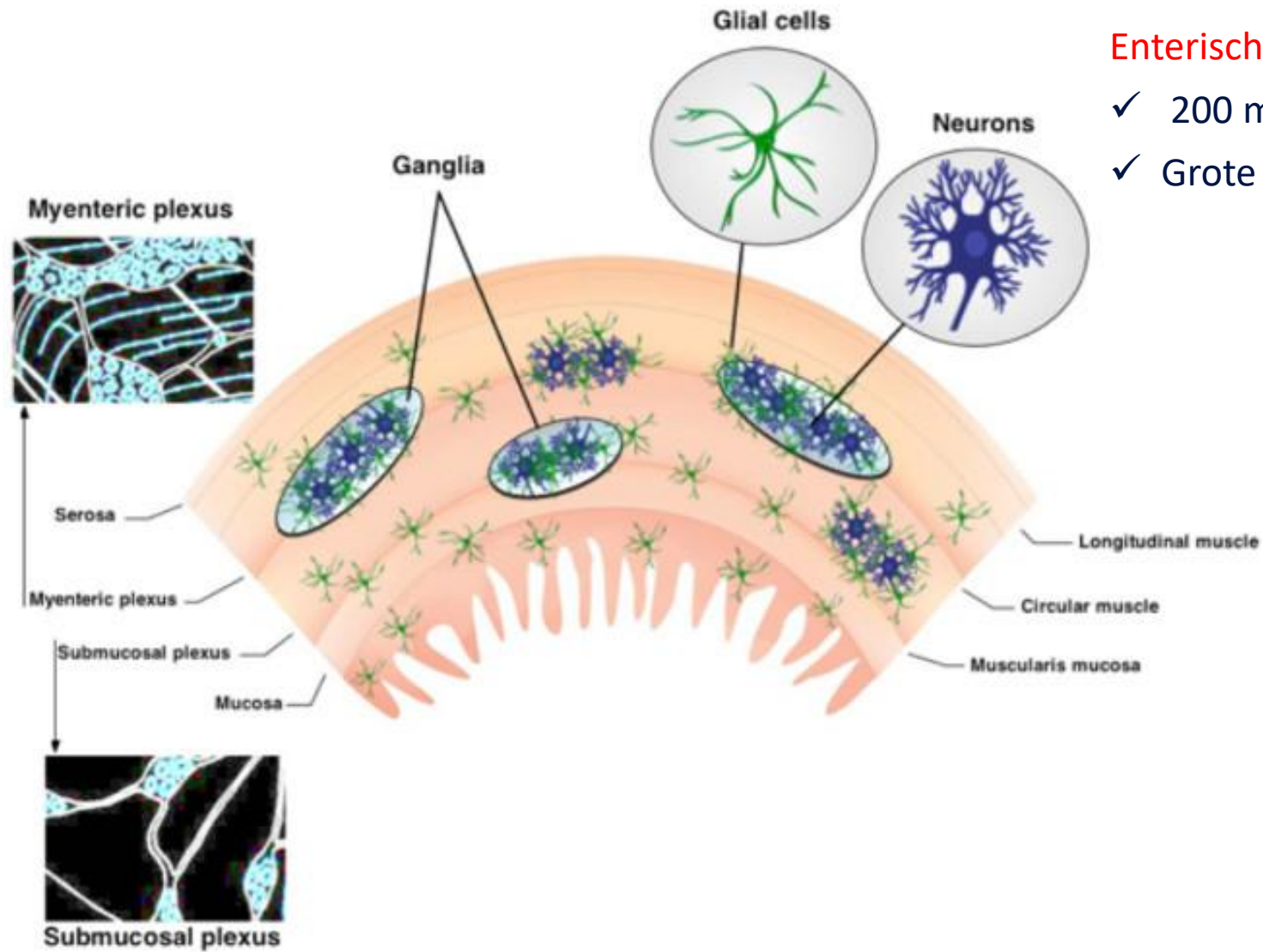
Dikke darm



Verschillende lagen:

- ✓ Mucosa (slijmlaag)
- ✓ Submucosa (bindweefsel)
- ✓ Dubbele Spierlaag
- ✓ Serosa (buikvlies)

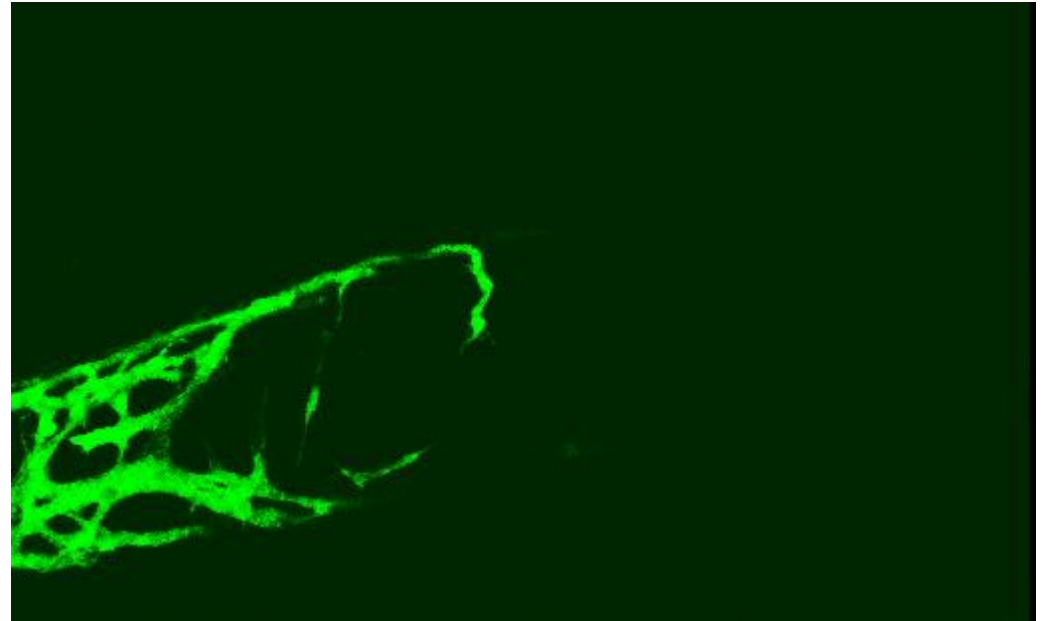
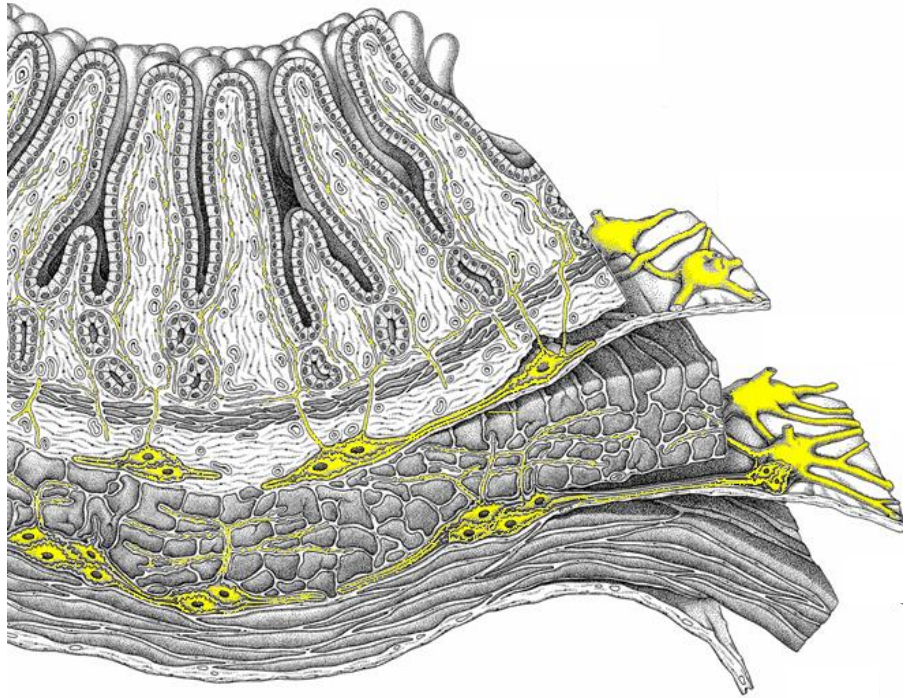
Buikbrein



Enterisch zenuwstelsel (ENS)

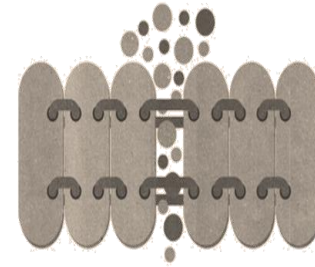
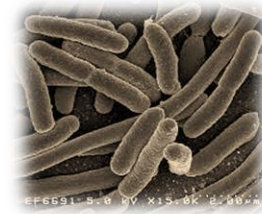
- ✓ 200 miljoen neuronen & glia cellen
- ✓ Grote hersenen kat

Buikbrein



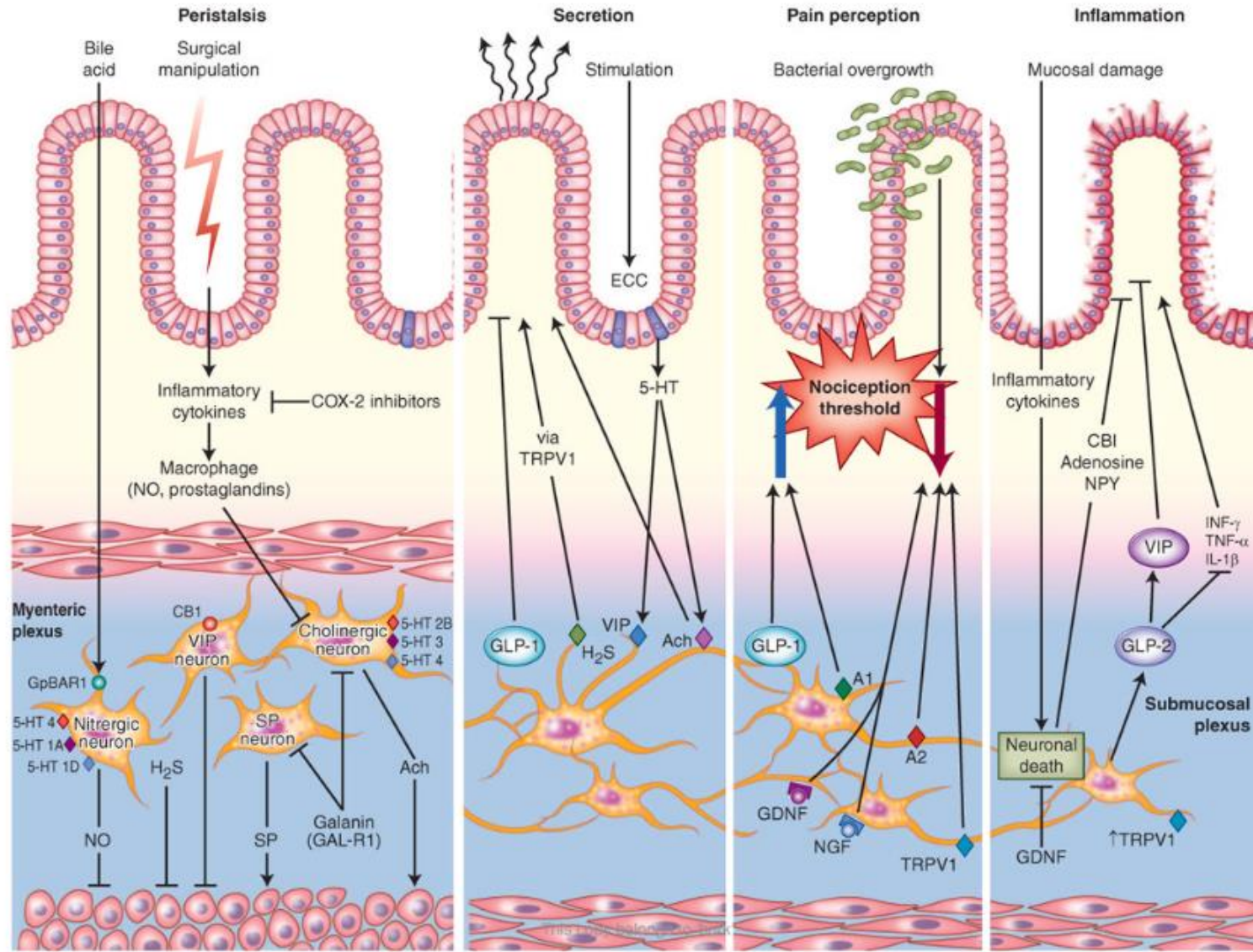
Belang buikbrein

Reguleert intestinale functies & homeostasis → boodschappers



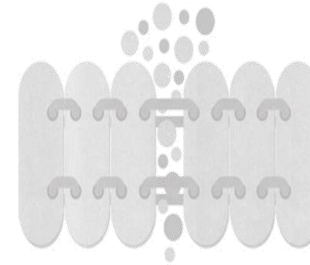
Belang buikbrein

Reguleer

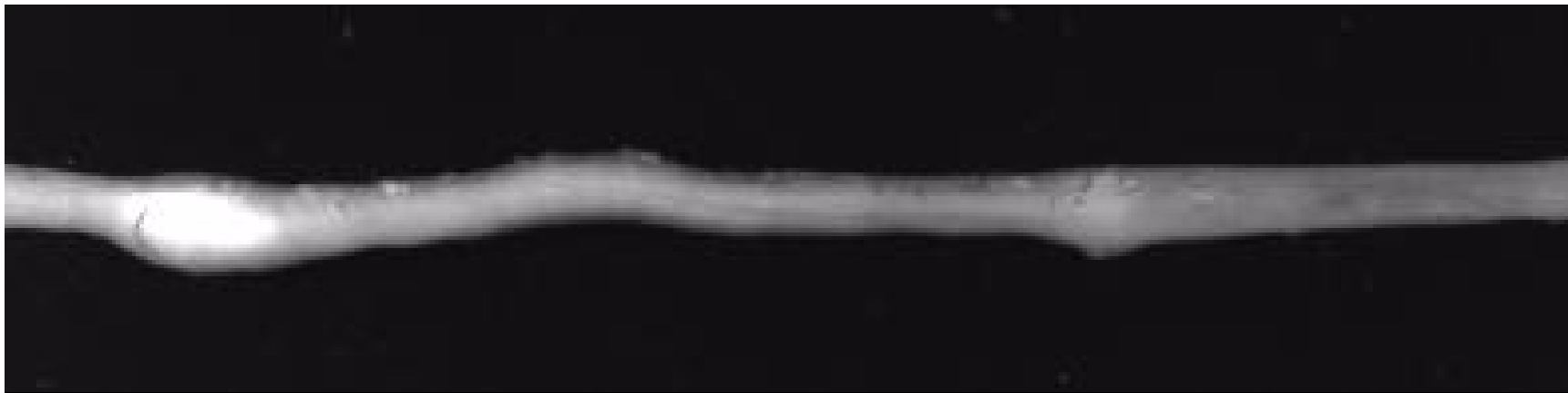


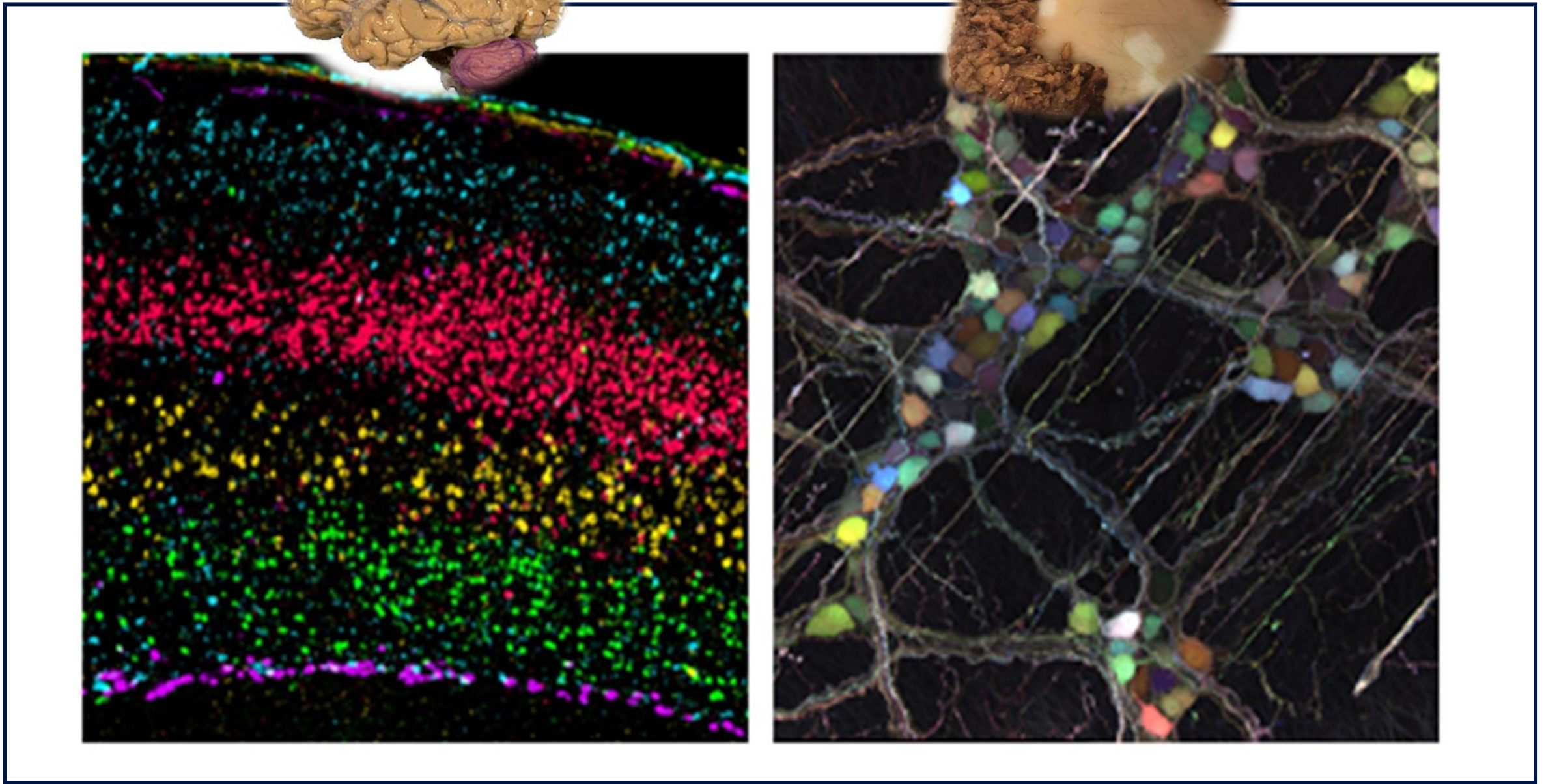
Belang buikbrein

Reguleert intestinale functies & homeostasis → boodschappers

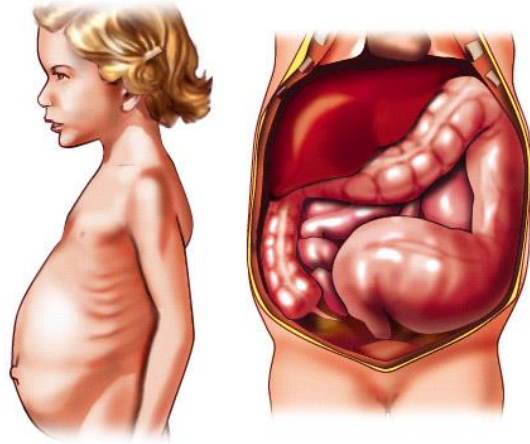


Autonoom functioneren





Dysfunctie buikbrein

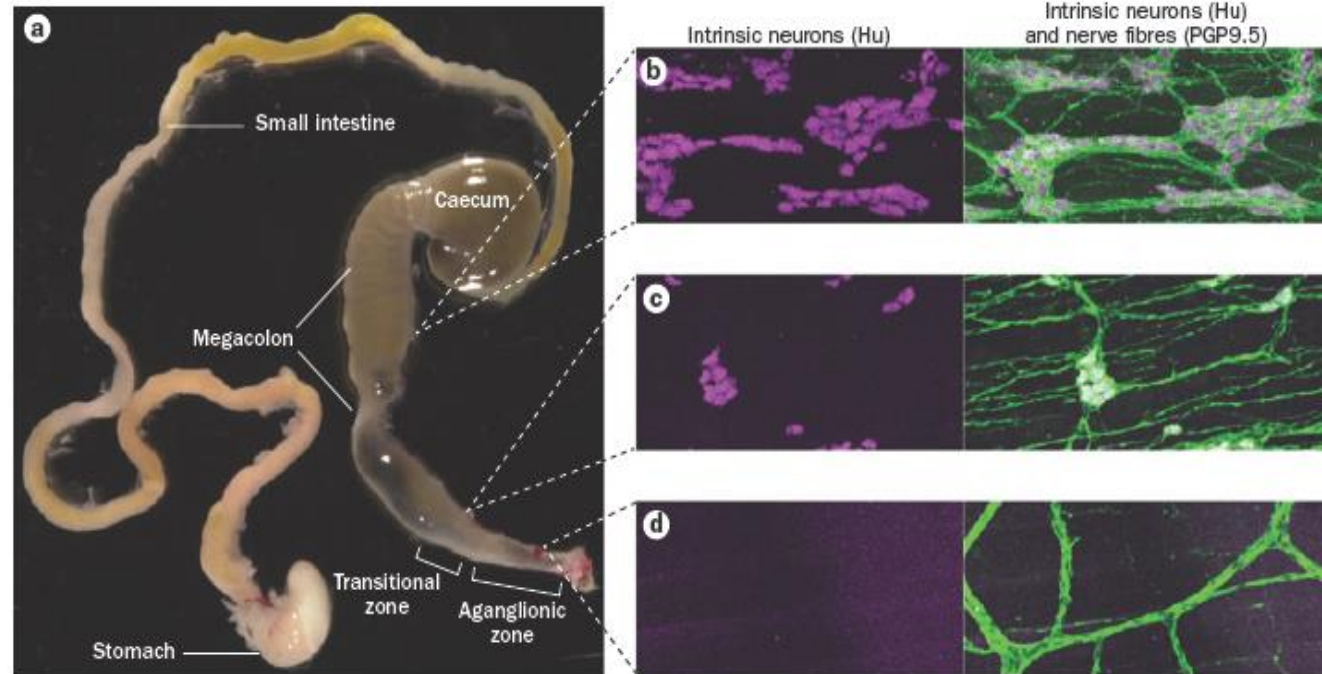


Ziekte van Hirschsprung

Ziekte van Hirschsprung



- 1:5000 live births
- survival depends on early diagnosis and surgical intervention



The London classification of gastrointestinal neuromuscular pathology

Knowles CH *et al.* Gut 2010;59:882-887

1. Neuropathies

- 1.1 Absent neurons
 - 1.1.1 Aganglionosis*
- 1.2 Decreased numbers of neurons
 - 1.2.1 Hypoganglionosis
- 1.3 Increased numbers of neurons
 - 1.3.1 Ganglioneuromatosis†
 - 1.3.2 IND, type B‡
- 1.4 Degenerative neuropathy§
- 1.5 Inflammatory neuropathies
 - 1.5.1 Lymphocytic ganglionitis¶
 - 1.5.2 Eosinophilic ganglionitis
- 1.6 Abnormal content in neurons
 - 1.6.1 Intraneuronal nuclear inclusions
 - 1.6.2 Megamitochondria
- 1.7 Abnormal neurochemical coding**
- 1.8 Relative immaturity of neurons
- 1.9 Abnormal enteric glia
 - 1.9.1 Increased numbers of enteric glia

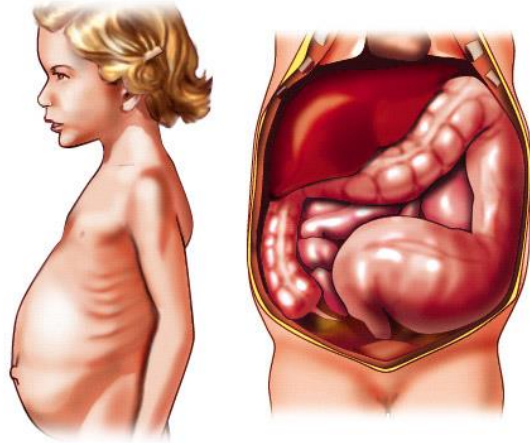
2. Myopathies

- 2.1 Muscularis propria malformations††
- 2.2 Muscle cell degeneration
 - 2.2.1 Degenerative leiomyopathy/‡‡
 - 2.2.2 Inflammatory leiomyopathy
 - 2.2.2.1 Lymphocytic leiomyositis
 - 2.2.2.2 Eosinophilic leiomyositis
- 2.3 Muscle hyperplasia/hypertrophy
 - 2.3.1 Muscularis mucosae hyperplasia
- 2.4 Abnormal content in myocytes
 - 2.4.1 Filament protein abnormalities
 - 2.4.1.1 Alpha-actin myopathy§§
 - 2.4.1.2 Desmin myopathy
 - 2.4.2 Inclusion bodies
 - 2.4.2.1 Polyglucosan bodies
 - 2.4.2.2 Amphiphilic
 - 2.4.2.3 Megamitochondria¶¶
- 2.5 Abnormal supportive tissue
 - 2.5.1 Atrophic desmosis***

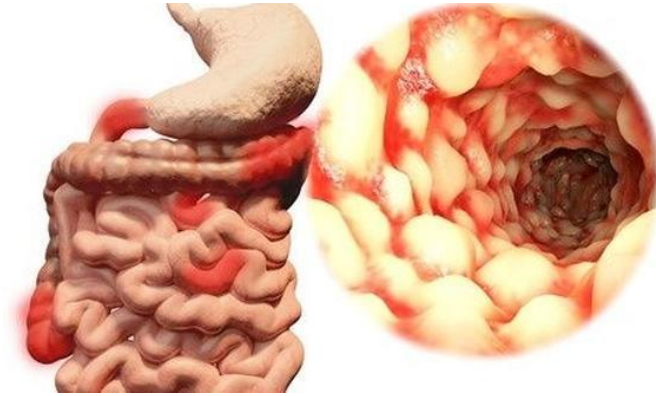
3. ICC abnormalities (enteric mesenchymopathy)

- 3.1 Abnormal ICC networks†††

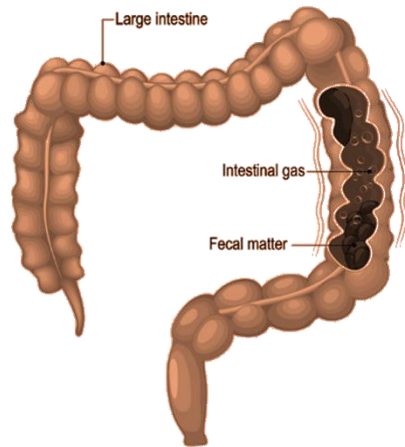
Dysfunctie buikbrein



Ziekte van Hirschsprung



Inflammatie in de darm



Constipatie

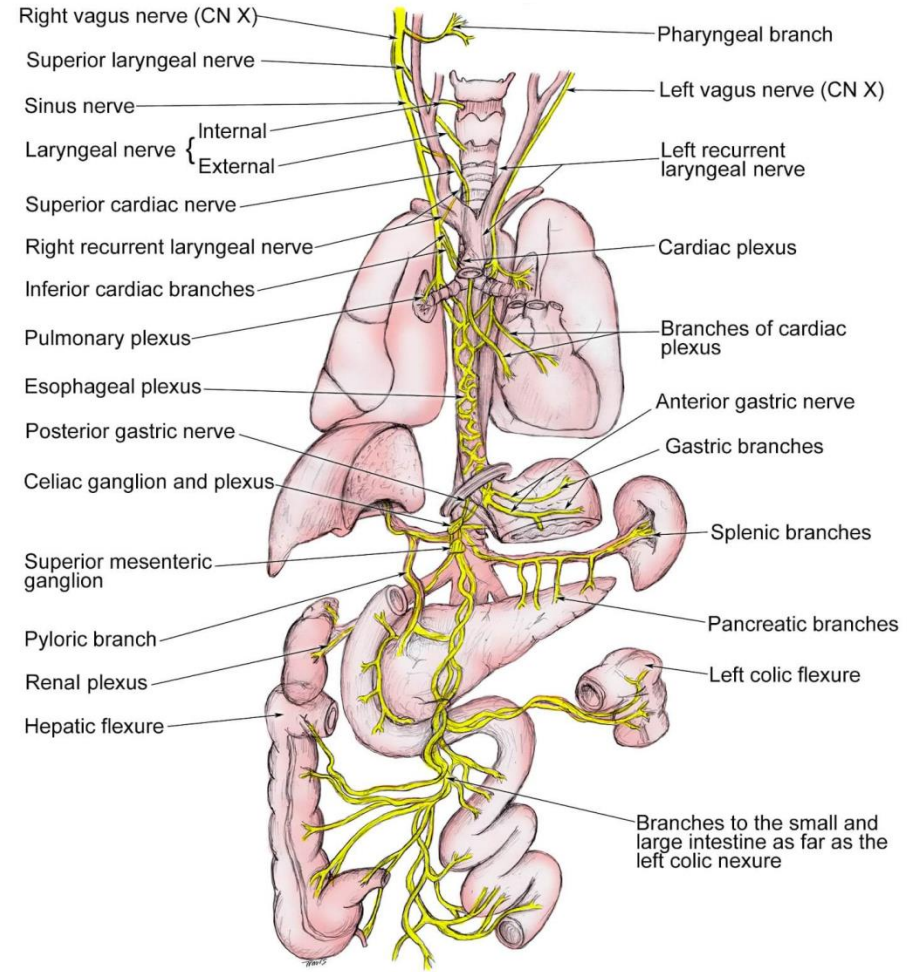
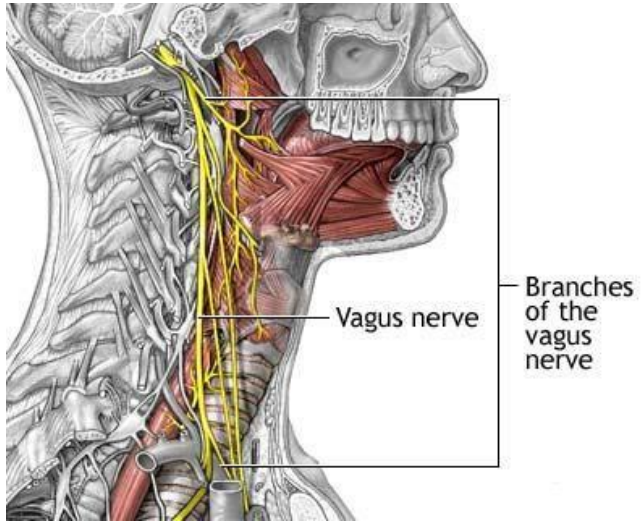


Darmkanker

Dysfunctie buikbrein - Darm-Brein As

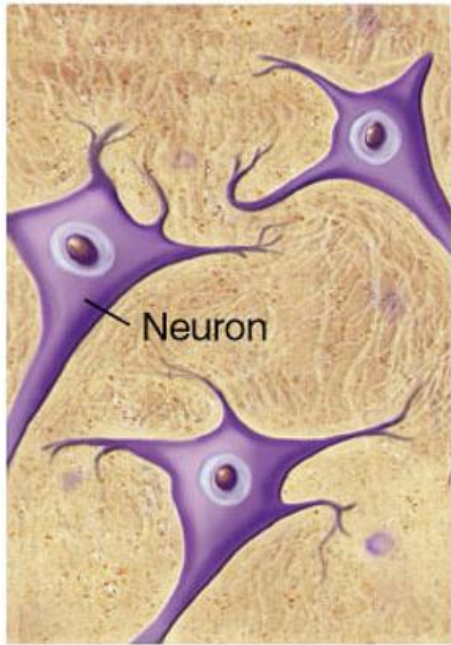


Darm-gehirn as

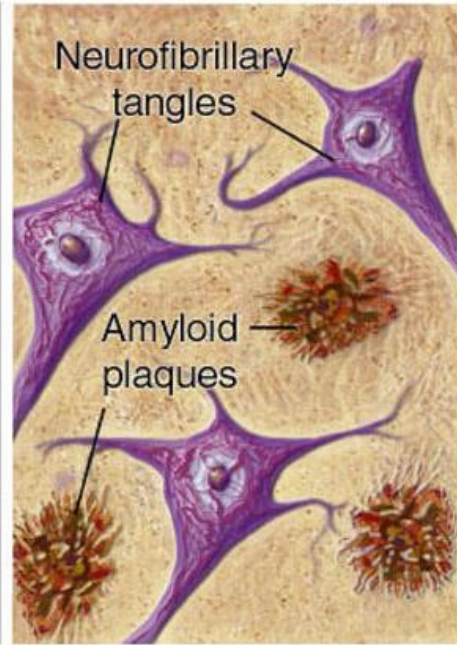


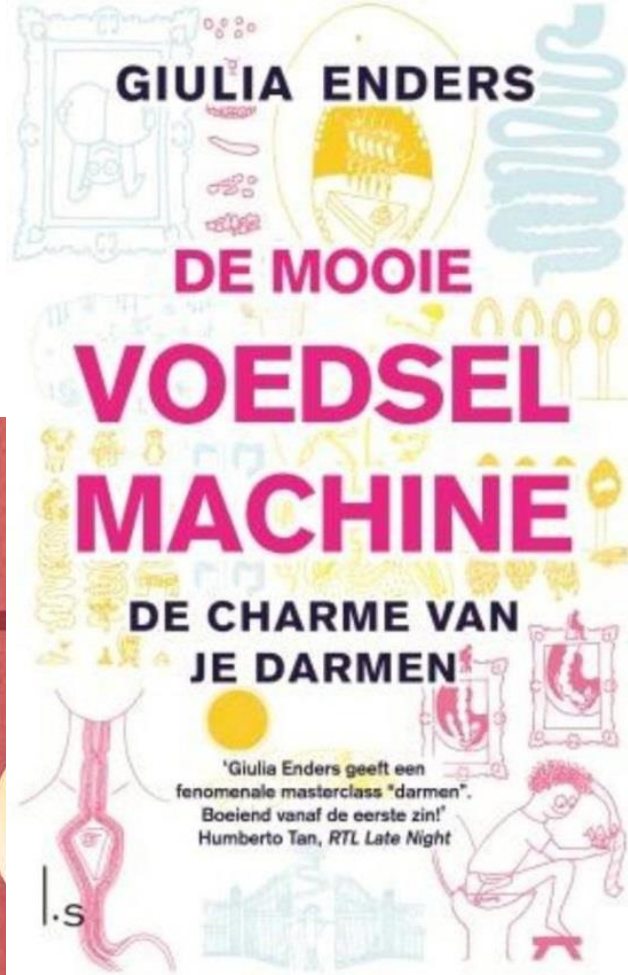
Alzheimer

Normal



Alzheimer's





Darm-brein as



Tryptofaan – serotonine

Samenvattend buikbrein

- Zeer centrale rol in ons maag darmstelsel / lichaam
- Communiceert / reguleert allerlei cellen : spiercel, mucus producerende cel, bloedcel, maar ook het microbioom
 - Zowel in het maag darmstelsel, maar mogelijks ook daarbuiten
- Betrokken in het ontstaan/ verloop verschillende darm-brein as ziekten
-

EVOKED RESPONSE

'All disease begins in the gut': was Hippocrates right?

When Mark Kahn and his team needed to transfer their mice to a new facility, they were worried that the move might disrupt their experiments. The group had been working with models of cerebral cavernous malformations—collections of enlarged and abnormally shaped capillaries that are vulnerable to haemorrhage, giving rise to seizures and stroke. In the old facility, mice with specific mutations had reliably developed lesions similar to the pathology seen in humans. So, when this phenotype suddenly disappeared following the move to the new facility, the group initially thought their fears had been realized. 'But then came a piece of serendipity', says Kahn, who is based at the University of Pennsylvania. 'A small number of the mice developed a peritoneal abscess ... And those animals were the only ones to exhibit significant lesions'. Suspecting that the infection had helped re-establish the phenotype, the group showed that injecting the mutant mice with gram-negative bacteria, or lipopolysaccharide—a component of the gram-negative cell wall—restored lesion formation. Cross-fostering mutant pups to animals that had been reared in another facility also had the same effect. The results thus suggested that bacteria were contributing to the expression of a genetic brain disease (Tang *et al.*, 2017).

That mental state can influence the gut will be familiar to





<https://www.hetklokhuis.nl/tv-uitzending/5107/hersenen-in-je-buik>

HET

KLOK

HUIS

IS JARIG!

0:01 / 14:30





Darmkanker

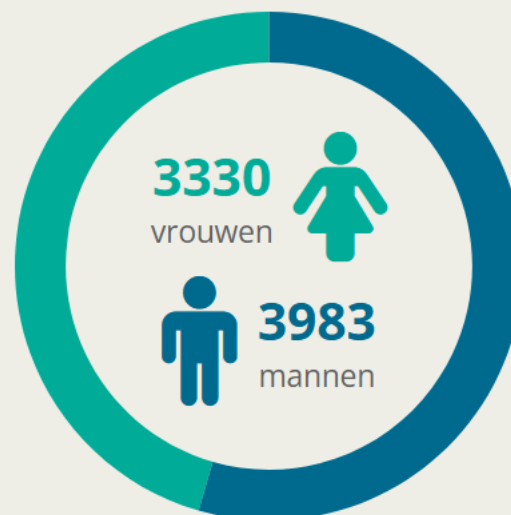


Voorkomen

Aantal kankers in België ^[1]



Aantal colorectale kankers in 2020 ^[1]



Cijfers over colorectale kanker

Het is de **4e** meest voorkomende kankersoort in België ^[1]

In 2019 stierven 2626 mensen aan deze kanker in België. ^[3]

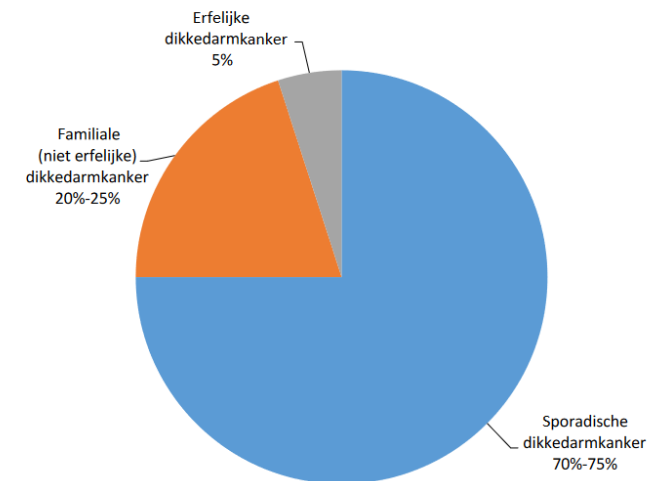
Bron:

[https://kankerregister.org/media/docs/publications/rapporten/KankerinBelgi%C3%AB2020\(FINAL020822\).pdf](https://kankerregister.org/media/docs/publications/rapporten/KankerinBelgi%C3%AB2020(FINAL020822).pdf)

Risico factoren (1)

Niet-beïnvloedbare risicofactoren

- ✓ Ras en etniciteit
- ✓ Geslacht
- ✓ Leeftijd
- ✓ Erfelijke mutaties (Lynch syndroom (HNPCC) en Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP))
- ✓ Inflammatoire darmaandoeningen
- ✓ HPV-infectie?



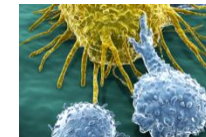
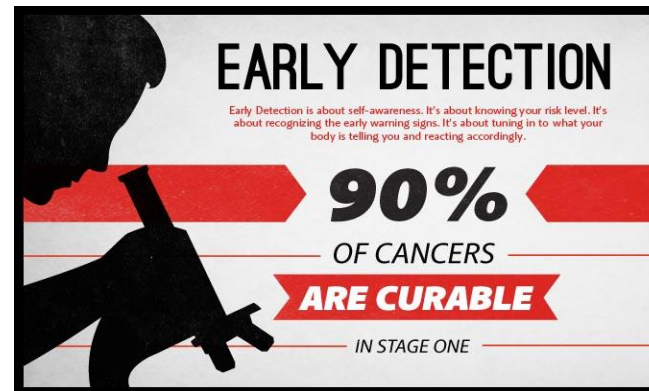
Risico factoren (2)

Beïnvloedbare risicofactoren

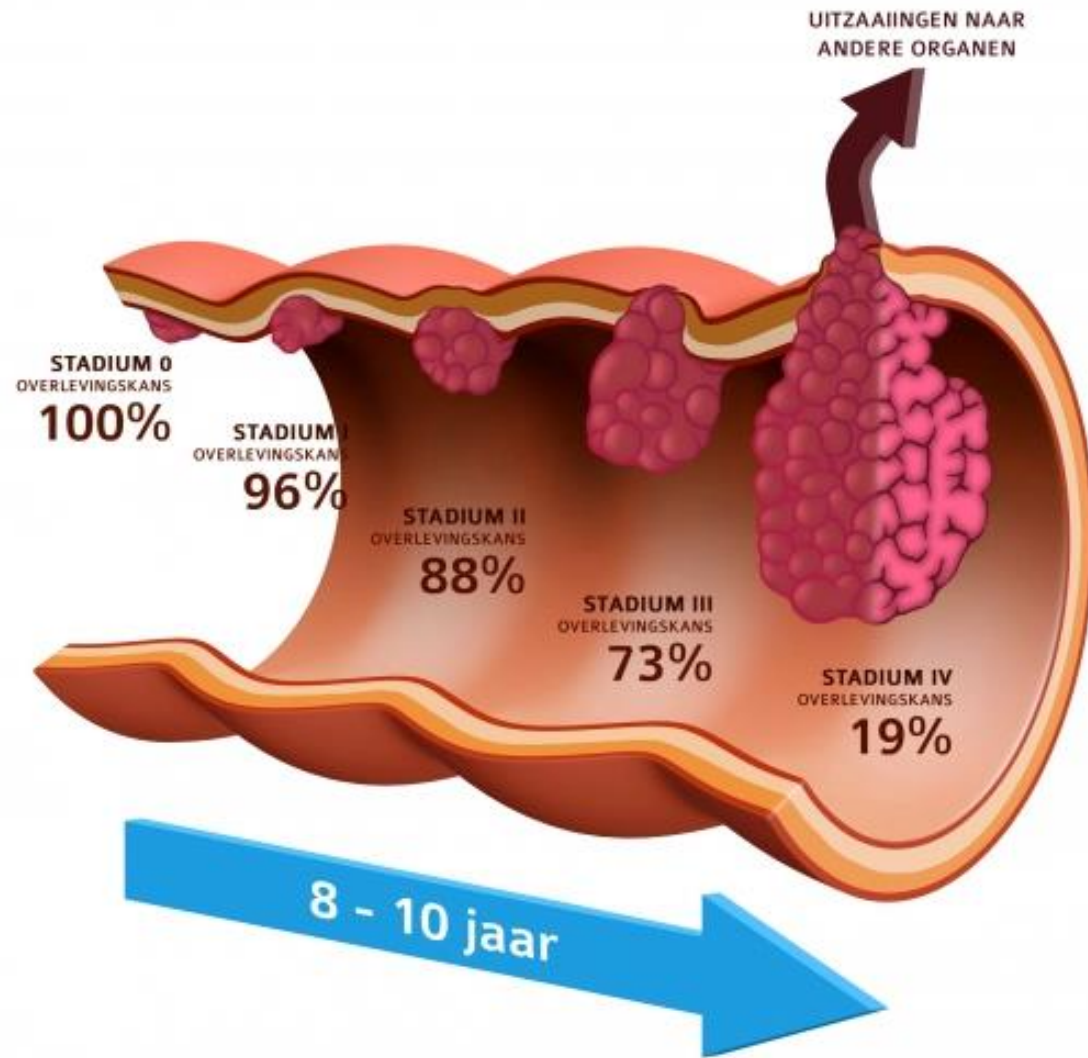
- ✓ Voeding / gezonde voeding / rood vlees beperken / alcoholgebruik verminderen
- ✓ Actieve levensstijl / Lichamelijk actief
- ✓ Gezond gewicht
- ✓ Niet roken



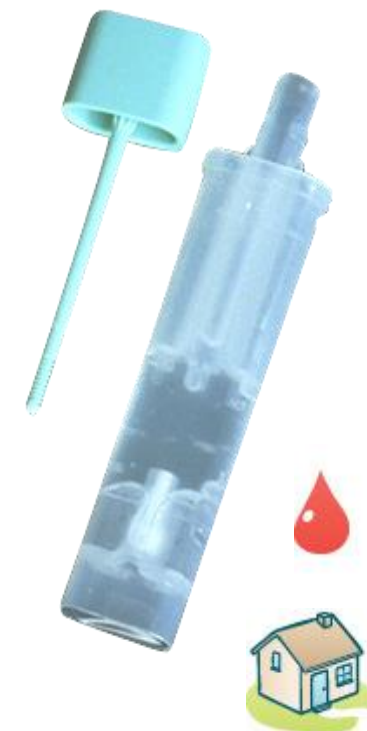
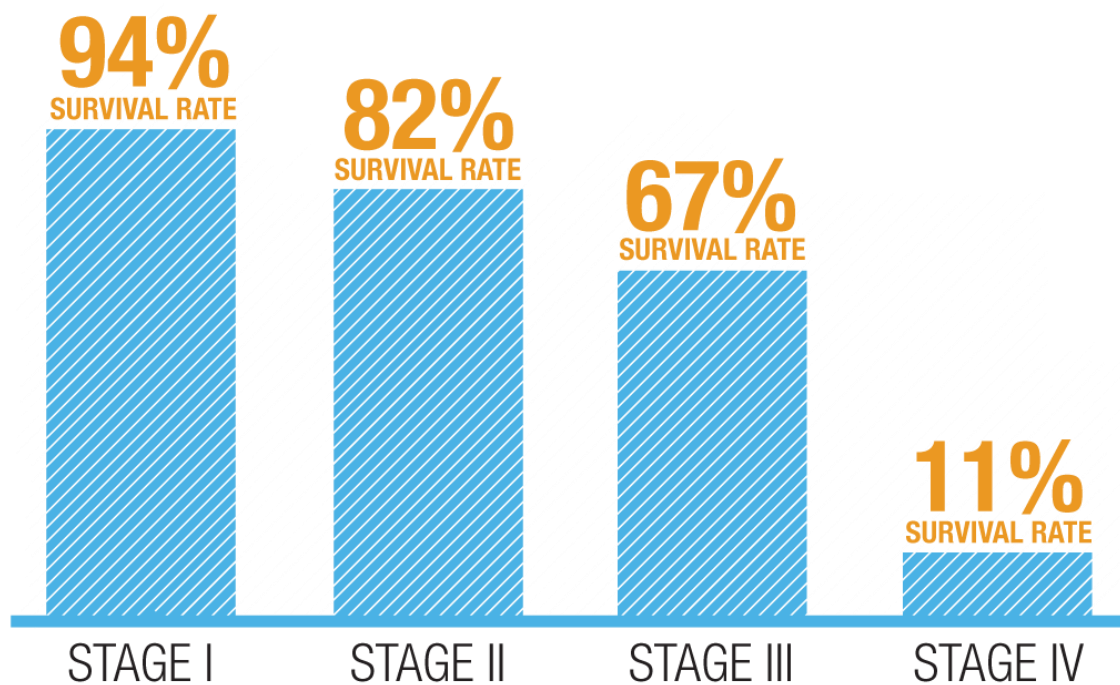
Management van kanker



Verloop



Overlevingskans

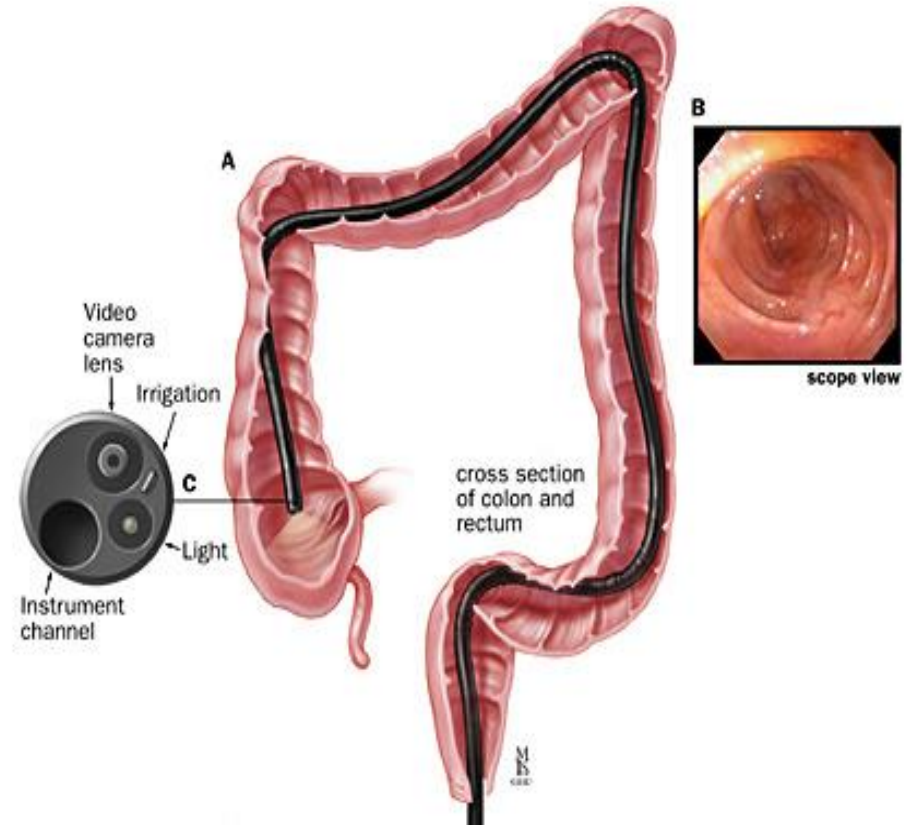


Life begins at 40
COLORECTAL CANCER
Screening Begins at 50

Colonoscopy



(Photograph by David Friedlich, Media Production, OSF Saint Anthony Medical Center, Rockford, Illinois.)

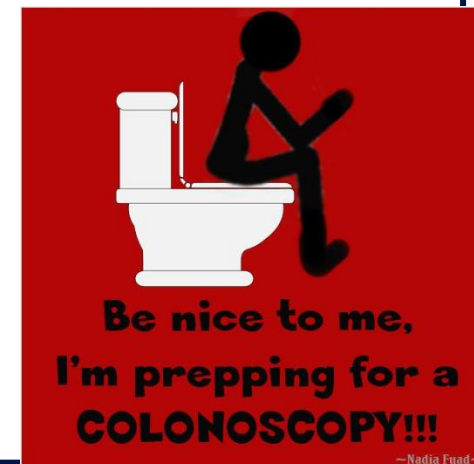


Colonoscopie voorbereiding

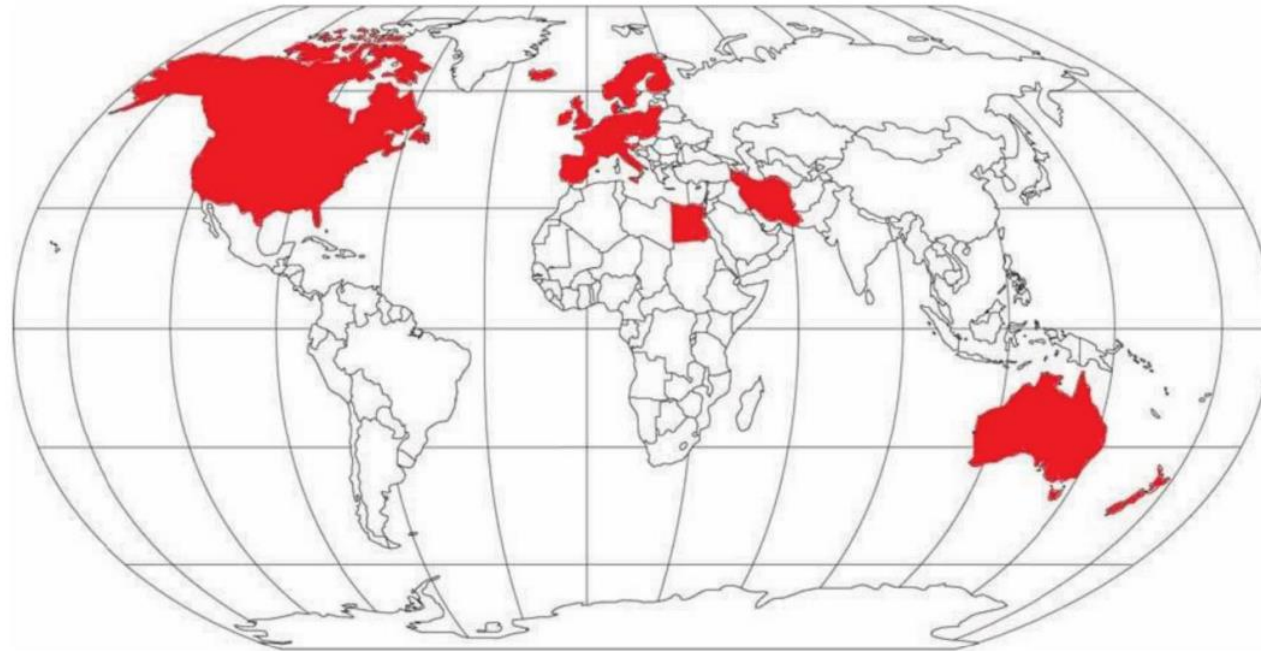
2-4 L drinken de dag voor procedure



<https://www.gidoctor.net/contents/preparation-split-dose>



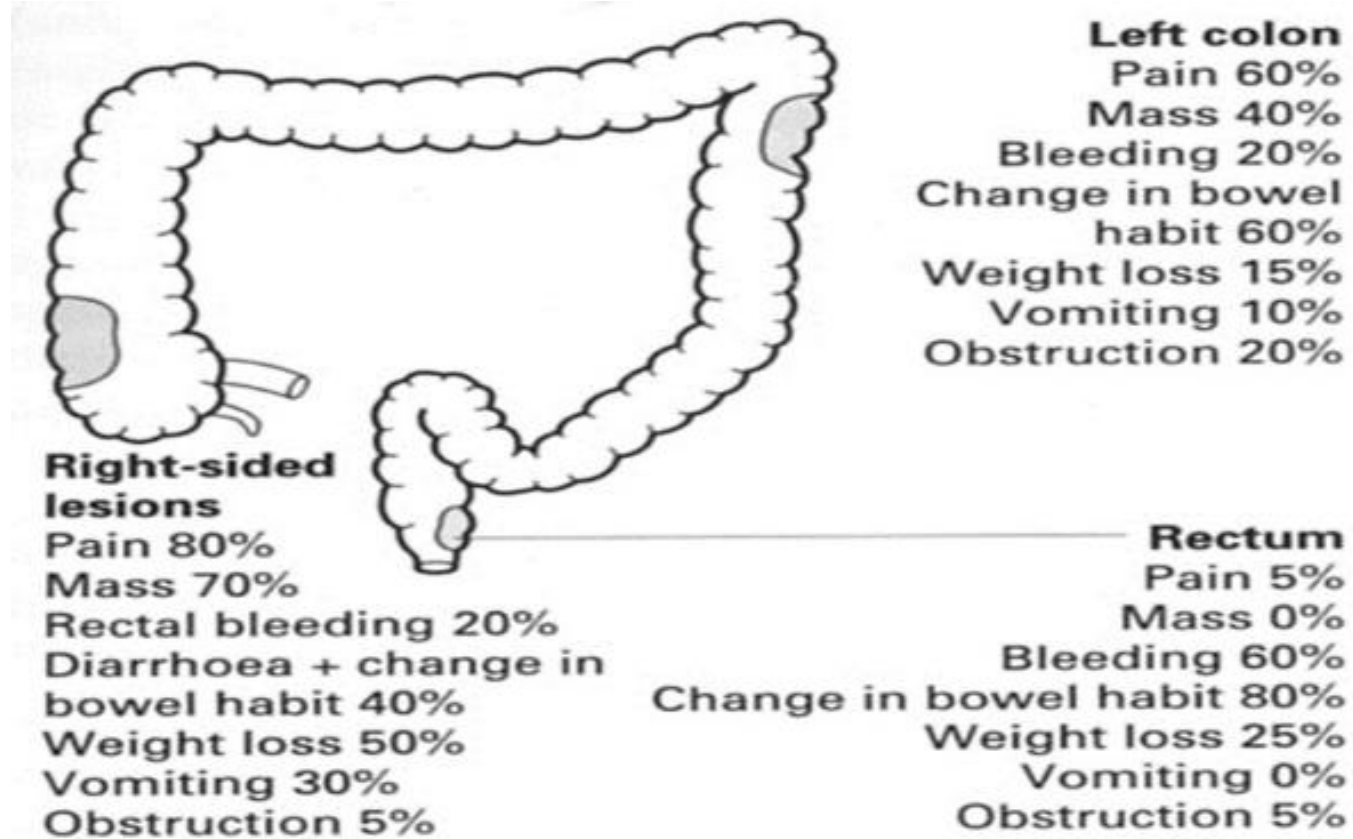
Early-onset CRC is rising !



Vroegdiagnostiek - screening

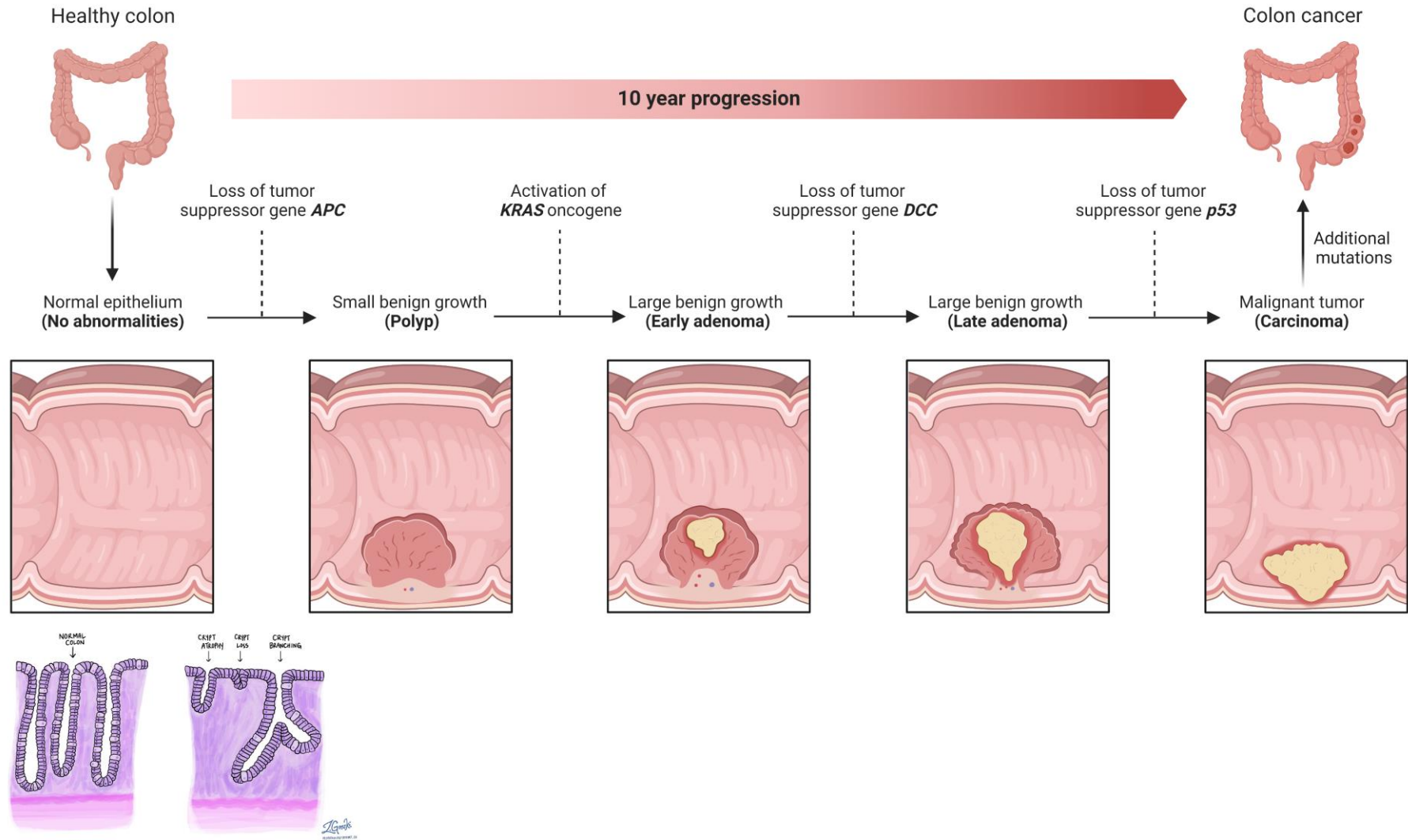


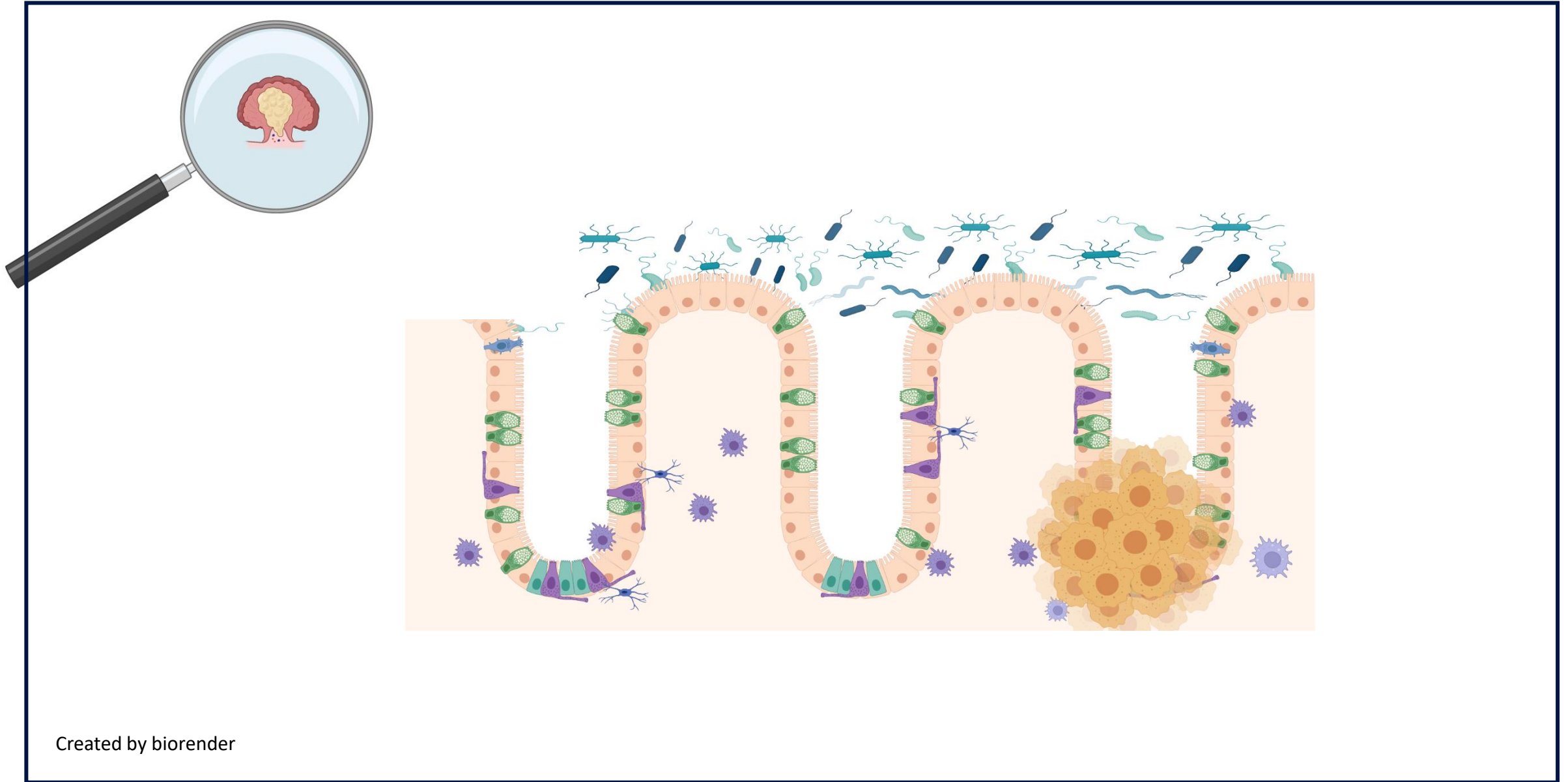
Symptomen



Ontstaan

The Multi-Hit Model of Colorectal Cancer





Created by biorender

Behandeling

- ☀ Chirurgie
- ☀ Chirurgie + chemotherapie / Radiotherapie
- ☀ Radiotherapie (rectal kanker)

WAIT AND SEE

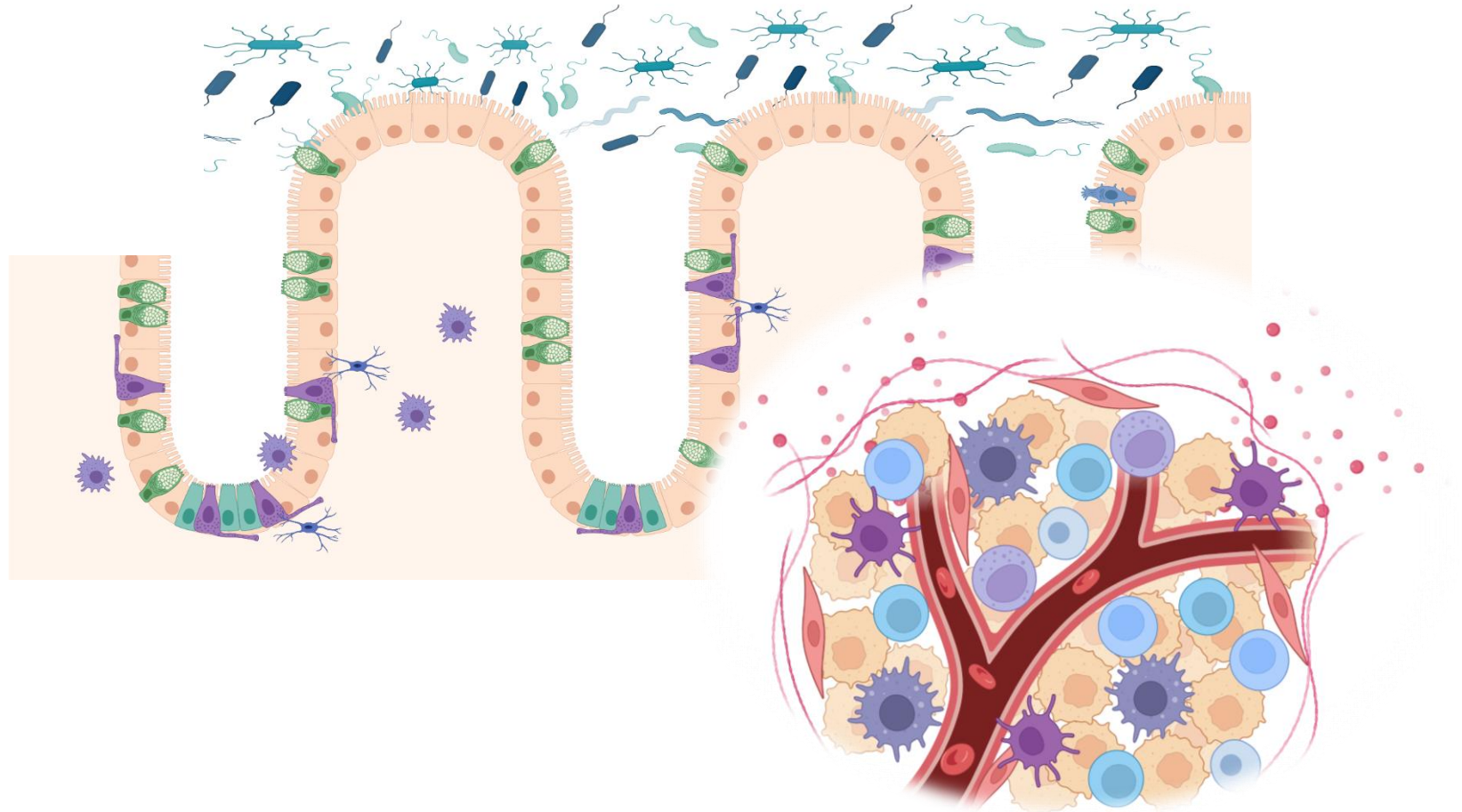
1800-1900



1595-1654



Tumor omgeving

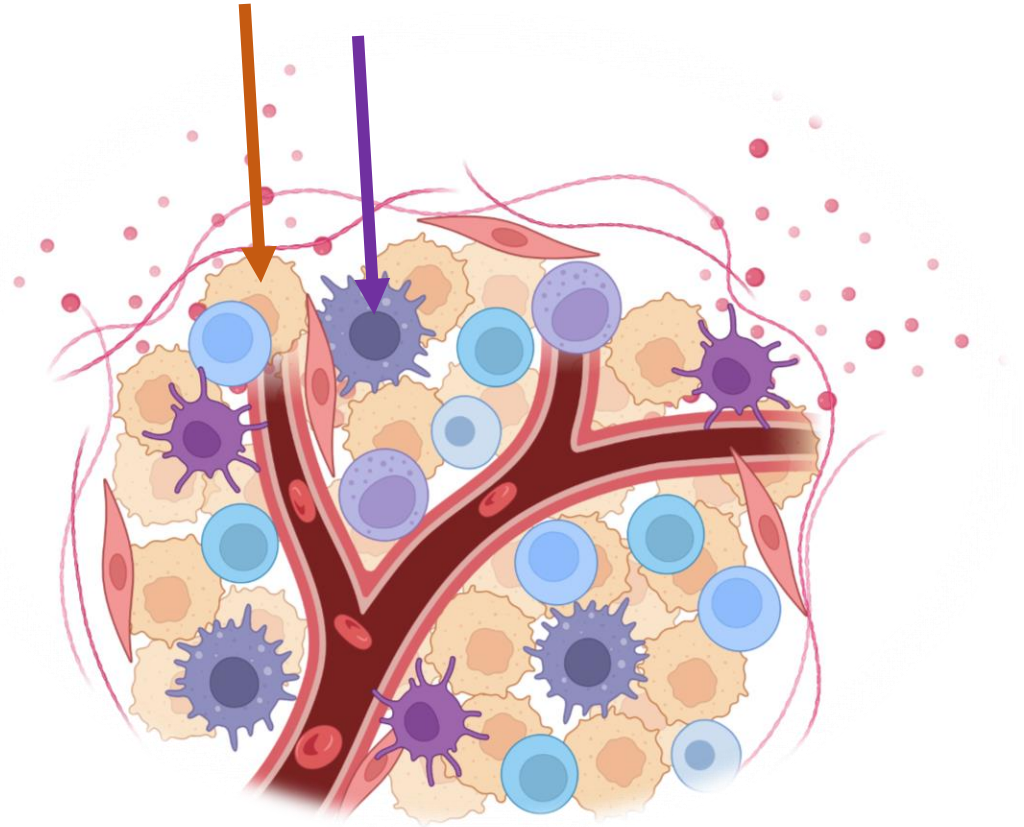


Tumor omgeving

- ✓ Immune cellen
- ✓ Fibroblasten
- ✓ Matrix
- ✓ Bloedcellen

Behandeling

- ☀ Chirurgie
- ☀ Chirurgie + chemotherapie
- ☀ Radiotherapie (rectal kanker)
- ☀ Immuun therapie





Immuuntherapie succesvol bij vorm van darmkanker

Doorbraak • Nederlandse onderzoekers hebben bewezen dat bij een bepaalde vorm van kanker immuuntherapie veel beter werkt dan verwacht.

Willem Schoonen
redactie wetenschap

De eerste aanwijzingen werd twee jaar geleden gevonden, en nu heeft een groep onderzoekers onder leiding van Myriam Chalabi van kankerinstituut Antoni van Leeuwenhoek (AVL) het ook bij een grote groep patiënten kunnen aantonen.

Die patiënten kregen immuuntherapie met twee bekende medicijnen in de weken voor hun operatie. Bij 95 procent van de patiënten was er van de tumor nauwelijks meer iets over tegen de tijd dat ze onder het mes gingen. En na de operatie is bij geen van de patiënten de darmkanker teruggekeerd in de dertien maanden dat ze zijn gevolgd.

"Het is een zeldzaamheid dat je

zo'n duidelijk resultaat ziet in een grote groep patiënten", zegt Myriam Chalabi, die de uitkomsten van het onderzoek gisteren presenteerde tijdens het jaarcongres van Europese oncologen in Parijs.

Immuuntherapie is in opmars op vele fronten en heeft de charme dat het eigen afweersysteem van het lichaam aan het werk wordt gezet om een probleem op te lossen, in dit geval een darmtumor.

De patiënten die Chalabi en haar collega's in deze studie onderzochten hadden een tumor met zogeheten microsatelliet-instabiliteit. Dat wil zeggen dat het reparatiemechanisme dat normaal fouten in het DNA van cellen herstelt is verstoord. Circa 15 procent van de patiënten met niet uitgezaaide darmkanker heeft deze vorm.

Fouten in DNA

Dat immuuntherapie bij deze groep patiënten zo goed werkt kan Chalabi wel verklaren: "Bij deze vorm van darmkanker zitten veel fouten in het DNA, waardoor de tumorcellen goed herkenbaar zijn voor het immuun-



Het is zeldzaam dat je zo'n duidelijk resultaat ziet in een grote groep patiënten

onderzoeker Myriam Chalabi

95%

van de patiënten had na de immuuntherapie bijna geen tumor meer

systeem. Het immuunsysteem heeft maar een klein zetje extra nodig om die tumorcellen effectief aan te vallen."

De immuuntherapie is dat zetje, en door die therapie voor de operatie te geven, heeft de chirurg een gemakkelijker klus en blijkt de kans op terugkeer van de kanker bijzonder klein te zijn. Chalabi: "Nu dit zo goed blijkt te werken, hopen we de methode zo ver te ontwikkelen dat deze patiënten helemaal geen operatie meer nodig hebben."

Op het goede nieuws van deze onderzoeksresultaten volgt een maar: deze vorm van immuuntherapie is in Nederland nog niet beschikbaar voor deze patiënten. Chalabi heeft naar eigen zeggen hard gevochten voor een internationale klinische studie geleid door een farmaceut om vervolgens bij de Europese medicijnenautoriteit NMA het groene licht te krijgen voor toepassing in de kliniek.

Maar de betrokken farmaceut, Bristol-Myers Squibb, had alleen belangstelling voor een klinische studie in Nederland. De reden: in deze therapie werden twee bestaande midde-

len voor immuuntherapie gebruikt en het patent op een ervan loopt binnenkort af. En dan zien farmaceuten er geen brood meer in.

Chalabi: "Dat is jammer, want met een grote internationale studie hadden we deze therapie in één keer voor alle Europese landen beschikbaar kunnen maken."

Minder goed nieuws: de therapie is nog niet beschikbaar voor patiënten in Nederland

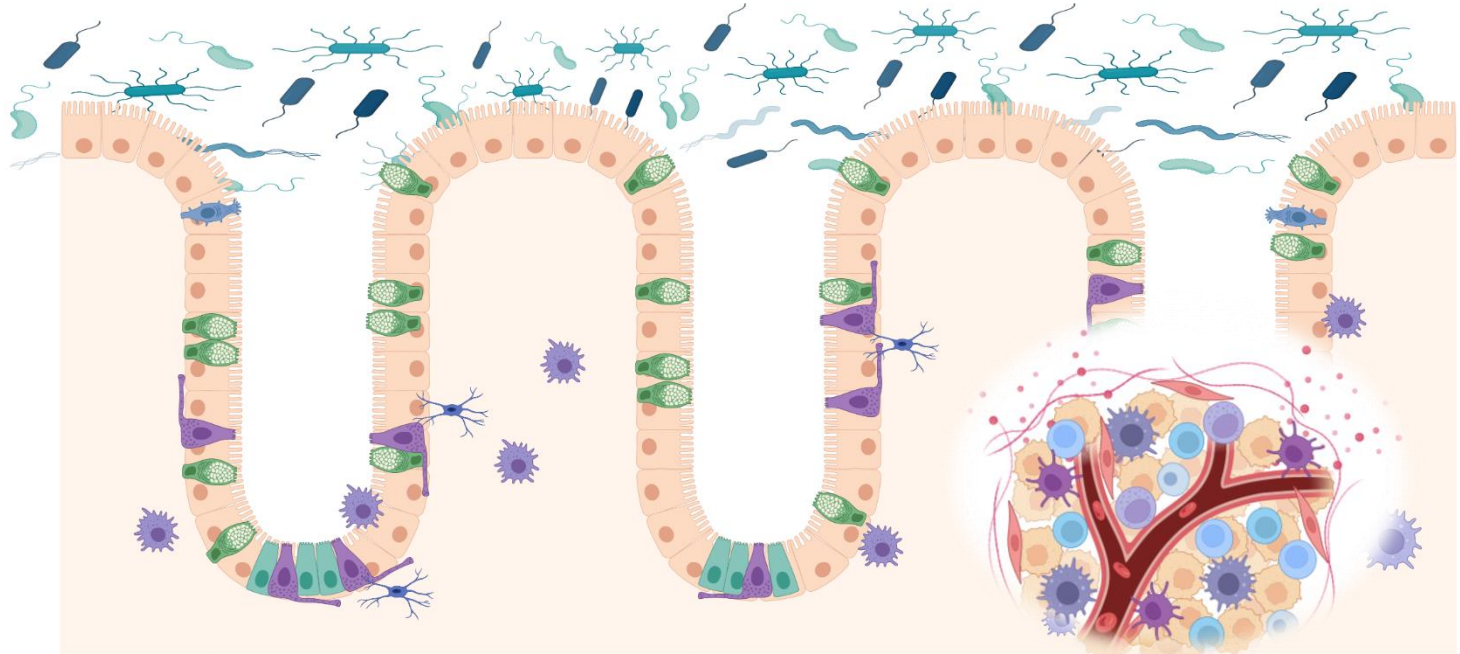
Het alternatief is dat op basis van de huidige onderzoeksresultaten een voorstel wordt ingediend om de immuuntherapie in Nederland vergoed te krijgen. Dan zou de therapie in elk geval voor Nederlandse patiënten beschikbaar komen. Daar werkt het AVL nu aan, in samenwerking met vijf andere ziekenhuizen. Andere landen kunnen dan zelf beslissen of ze dit voorbeeld volgen.

ADVERTENTIE

Geen chemotherapie immuuntherapie definitief

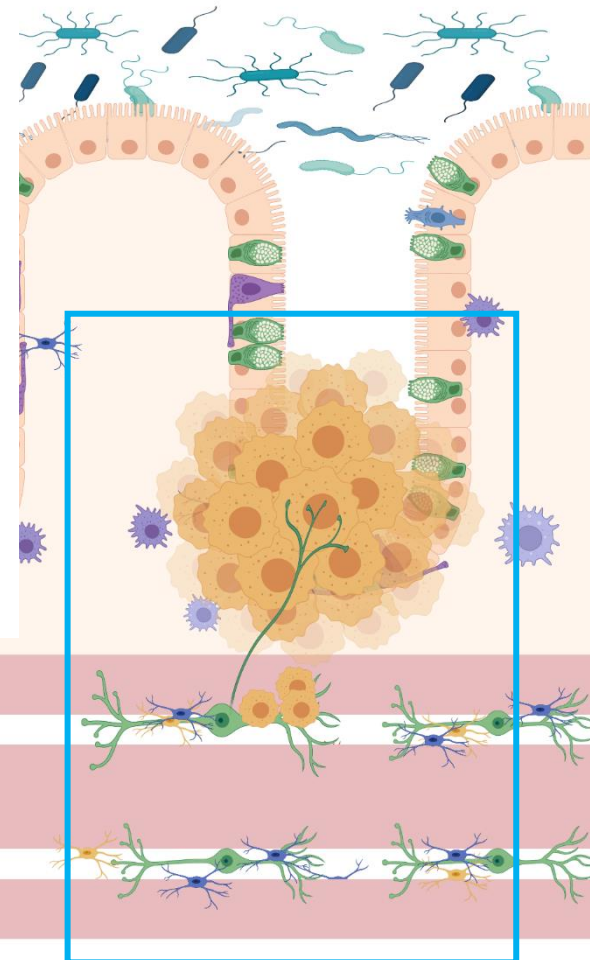
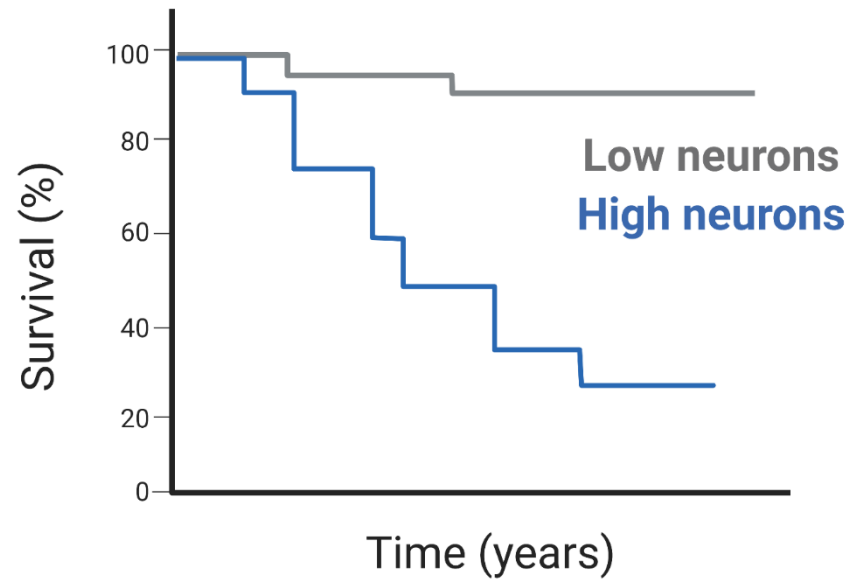
ONDER PROFESSOR
aan het begin van
zit en hoe ingewikkeld
tumor te bestrijden

Zenuwen in de tumor omgeving

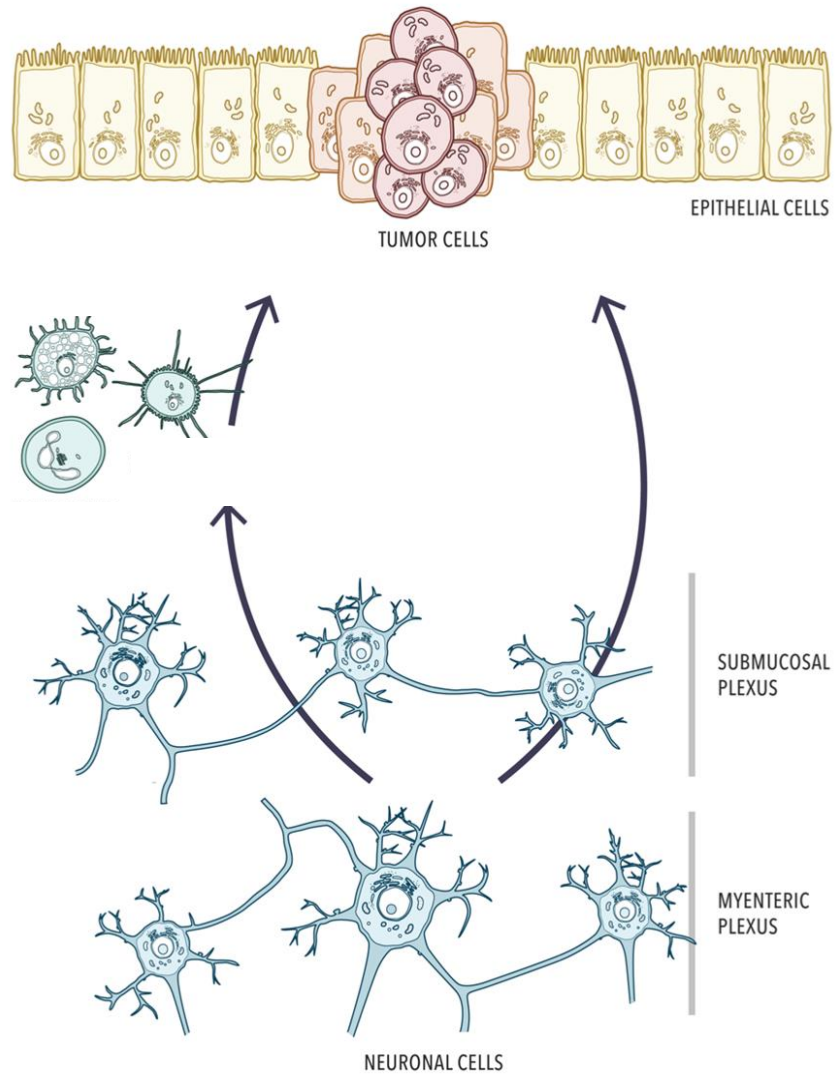


ENTERIC NERVOUS SYSTEM
BUIKBREIN

Zenuwen in de tumor omgeving



Neuronen in de tumor omgeving



Behandeling

- ☀ Chirurgie
- ☀ Chirurgie + chemotherapie
- ☀ Radiotherapie (rectal kanker)
- ☀ Immune therapie

- ☀ Neuronen therapie ?



**Ik doe het straks wel.
Eerst nog even een mailtje sturen.**

BLA BLA BLA

**GEEN EXCUSES.
DOE DE STOELGANGTEST.**

**ONDERZOEK VOOR
MANNEN EN VROUWEN VAN
50 TOT EN MET 74 JAAR**



**BEVOLKINGS
ONDERZOEK
DIKKEDARM
KANKER**



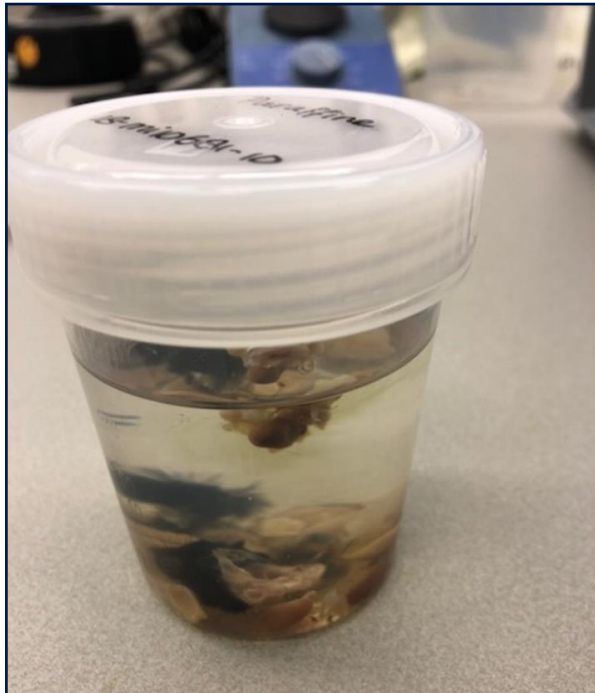
Ontdek hoe ook jij kan deelnemen op www.dikkedarmkanker.bevolkingsonderzoek.be

‘Hersenen in je buik’



In het lab het buikbrein visualiseren !

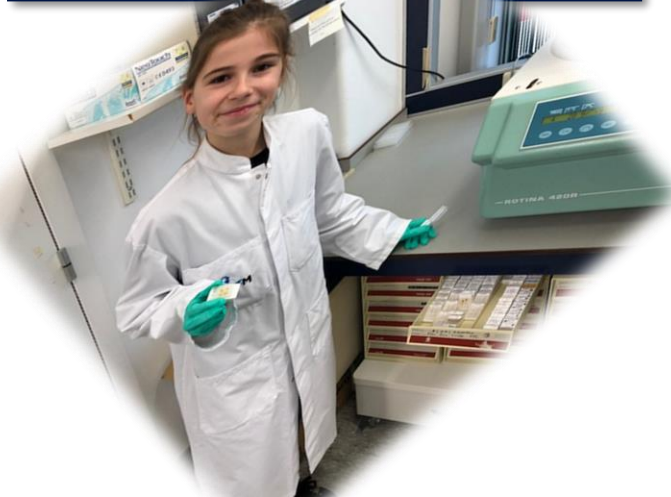
1. Isoleren van darmweefsel



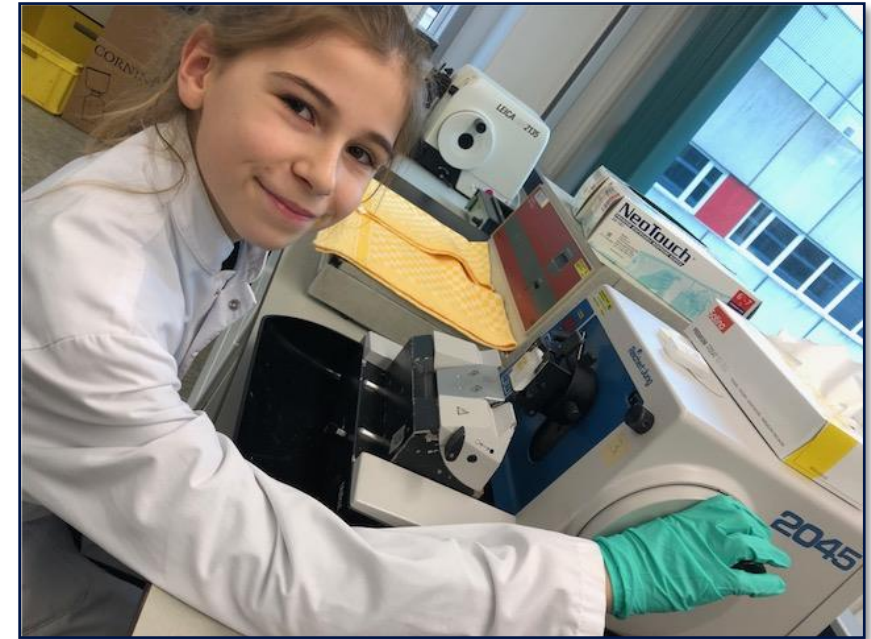
2. Behandelen van darmweefsel



3. Paraffin inbedding



4. Weefsel snijden



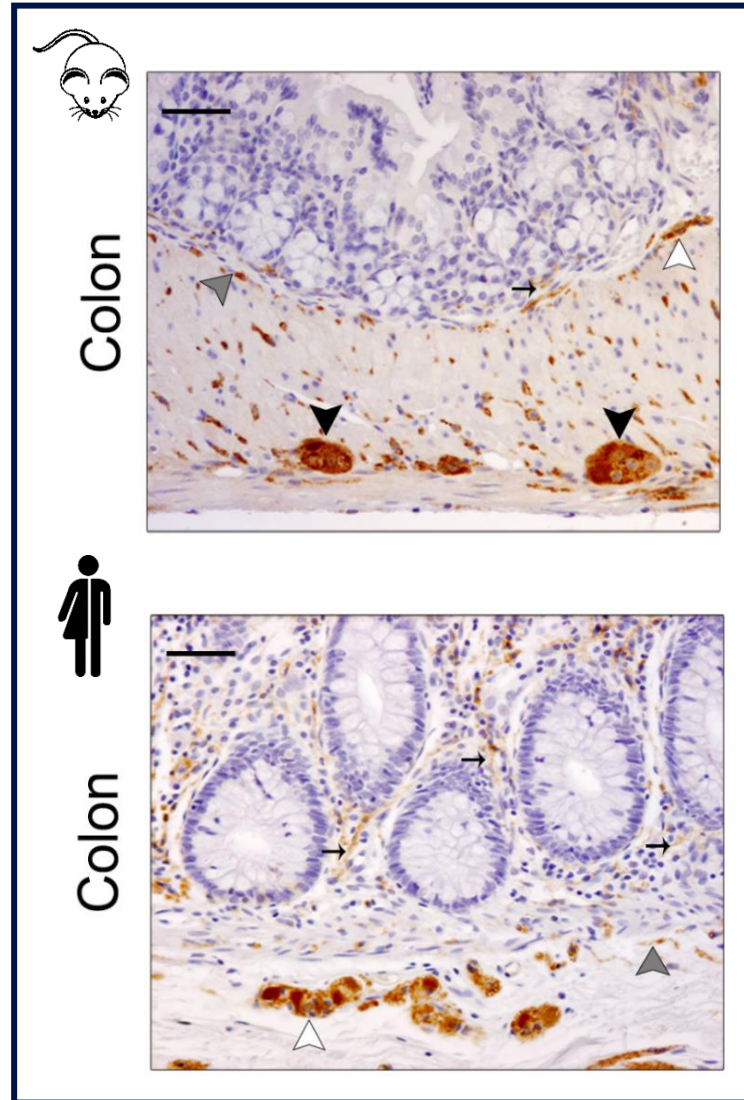
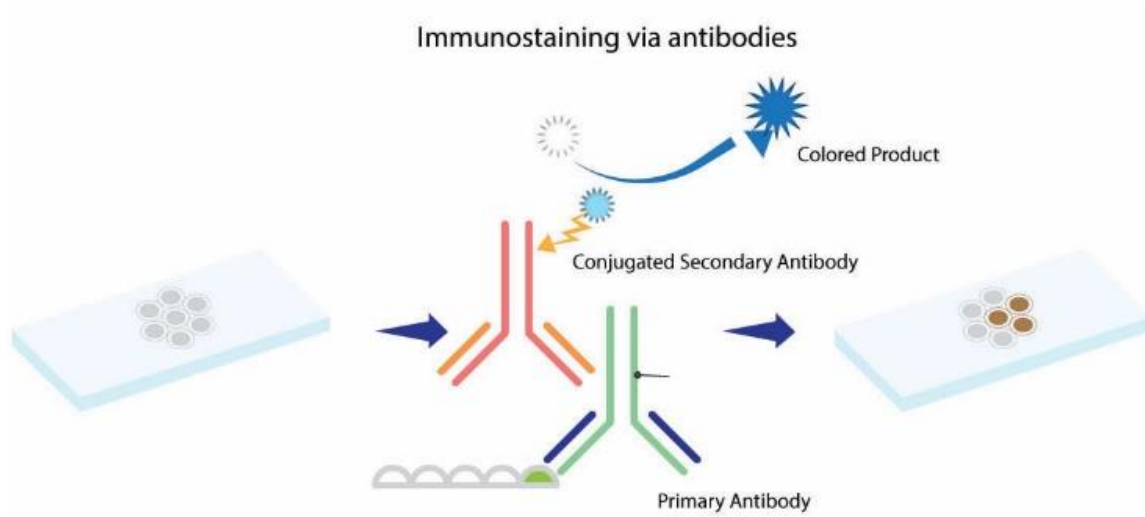
5. Paraffin glaasjes



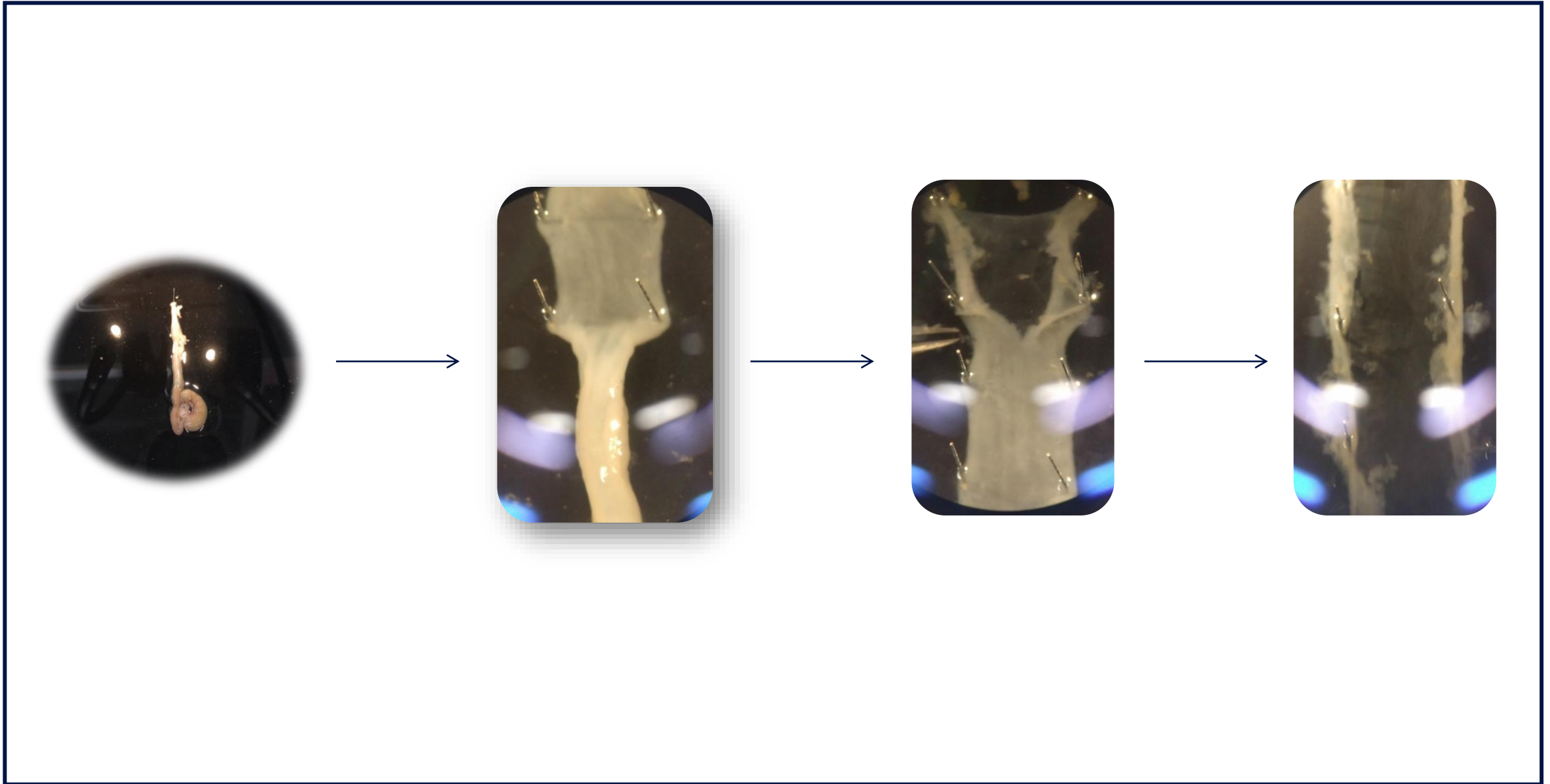
6. Kleuring en visualisatie



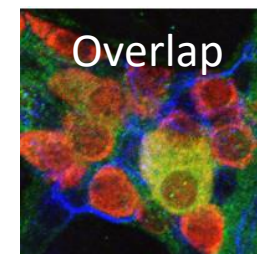
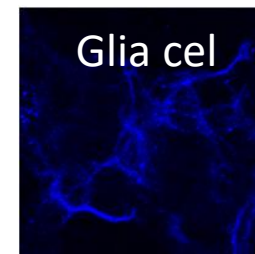
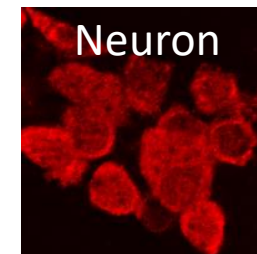
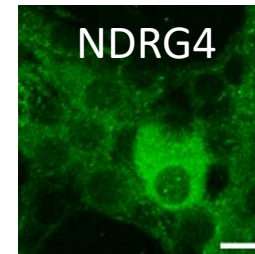
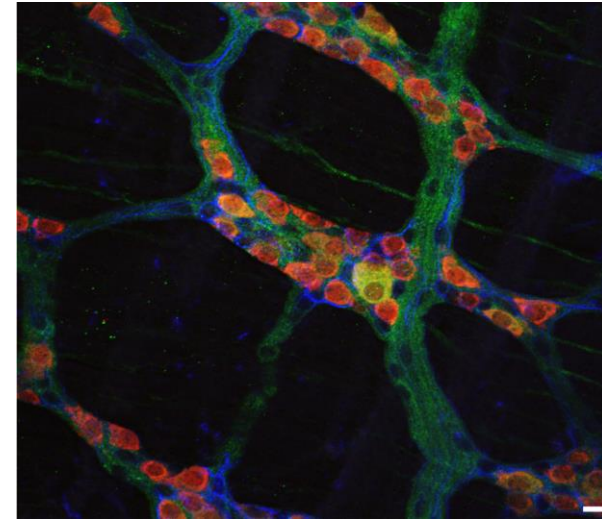
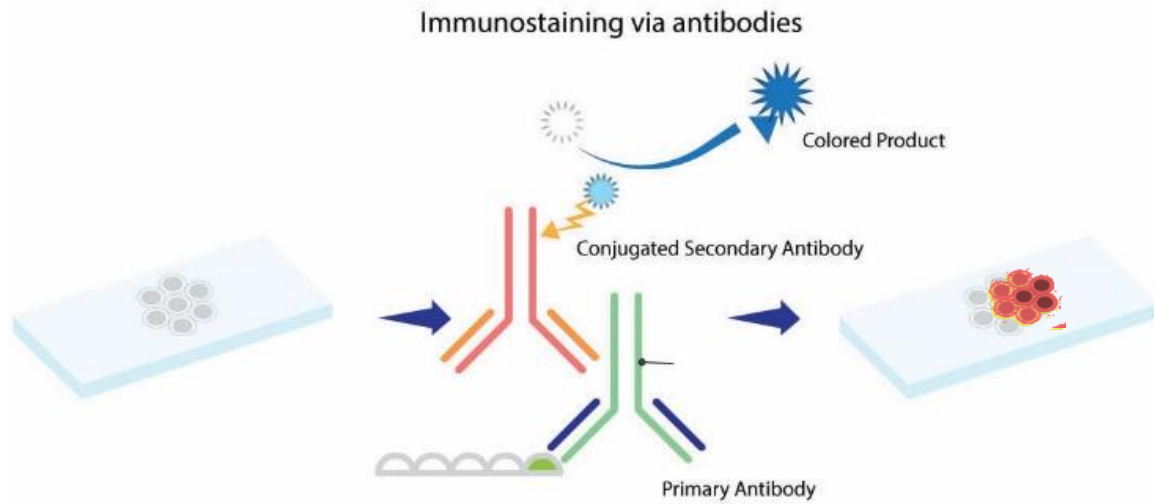
Immunohistochemistry



Myenteric plexus voorbereiding



Immunofluorescence



Frozen tissue section preparation



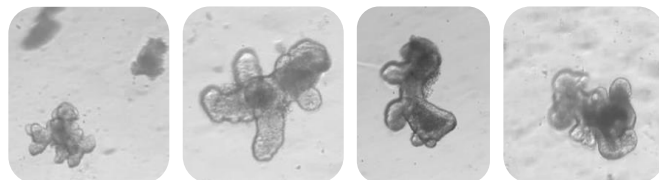
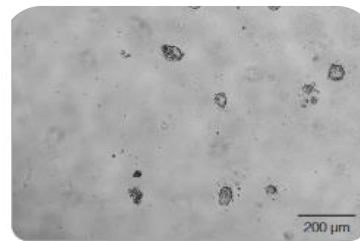
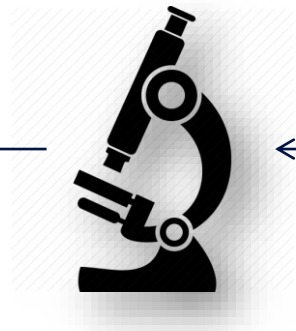
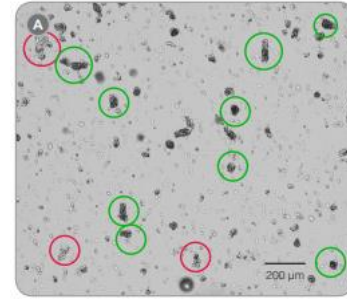
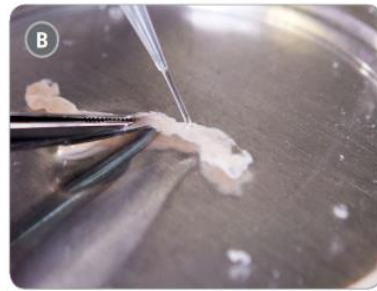
Student: Sofia Pérez De Avilés Peiró
PhD-student: Simone Schonkeren

‘Hersenen je buik’

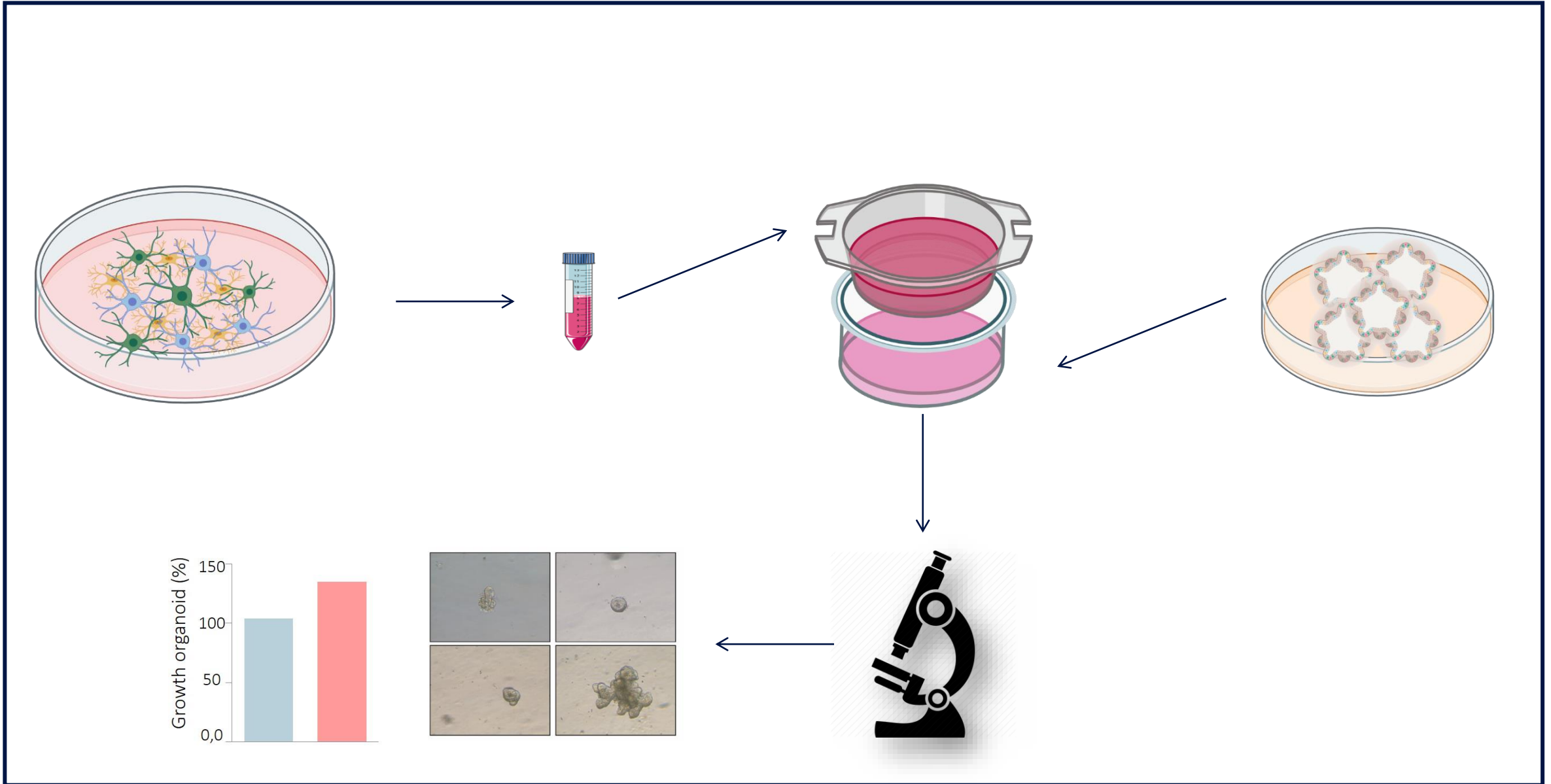


Mini-darmen in het lab

Model 1: mini-darmen



Buikbrein

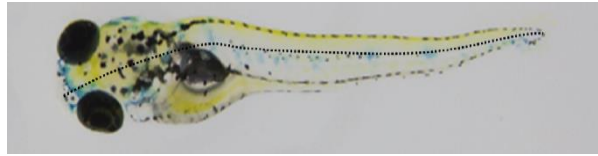
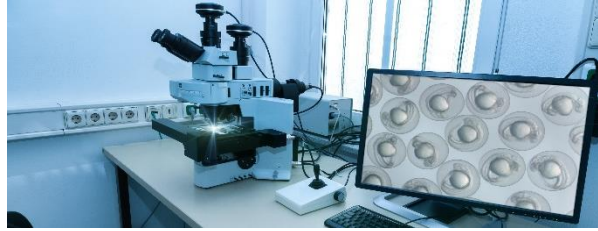
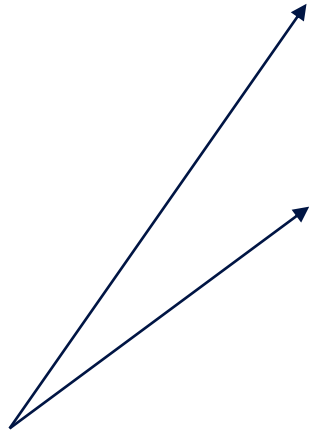


Buikbrein

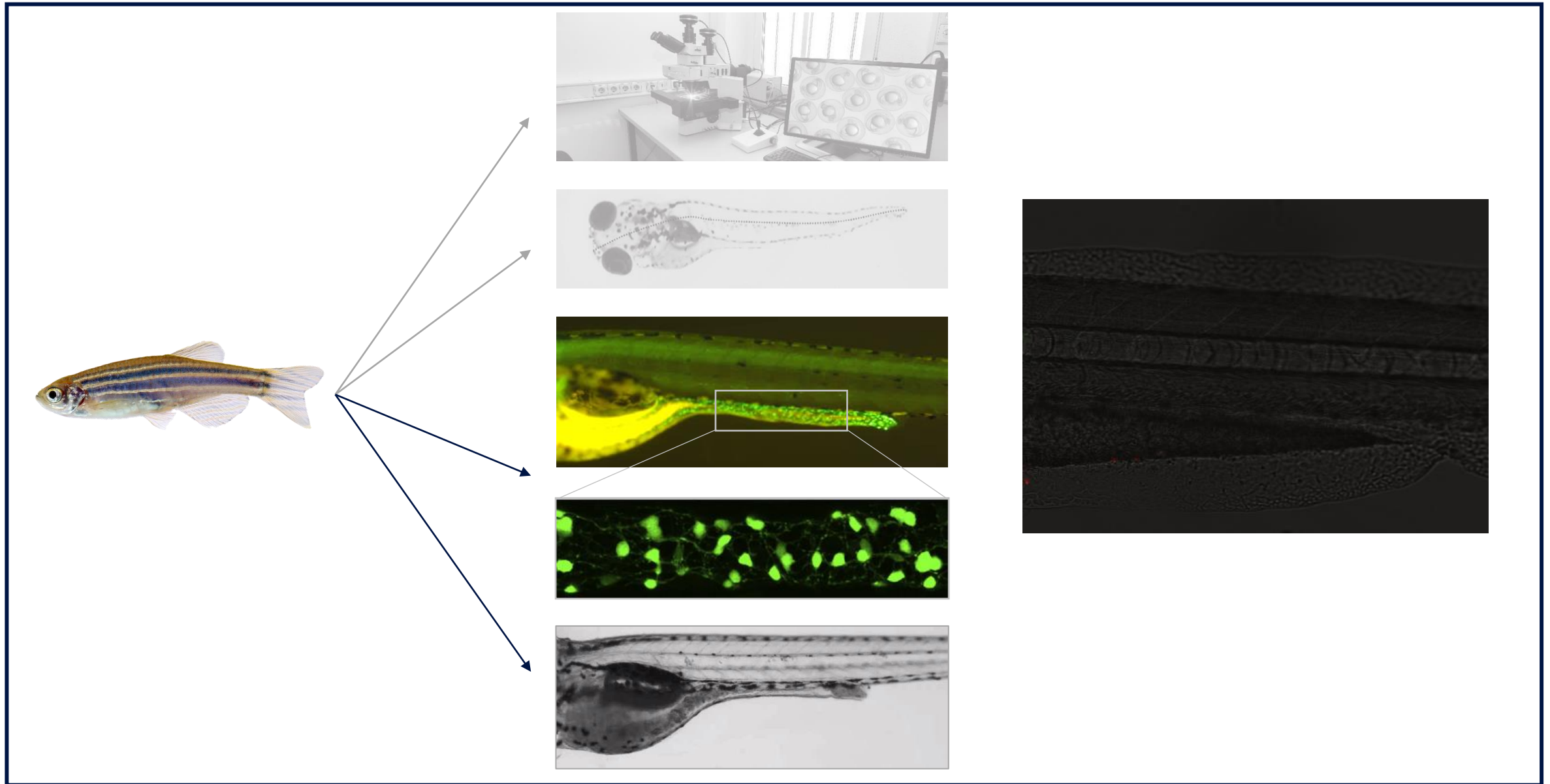


PhD-students: Meike Thijssen, Amy Holland
Postdoc: Anna Bon Frauches Oliveira

Model 2: Zebrafish models



Model 2: Zebrafish models



Zebrafish models





Kootstra Talent Fellowship Program



Figures created with [BioRender](#)