

Titel proefschrift: Matrix Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. Expression, Regulation and Clinical Relevance.

Auteur: Martin Jan-Willem Meijer

Promotiedatum: 23 april 2009

Promoter: Prof. dr. C.B.H.W. Lamers, LUMC, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten Leiden

Co-promoter: Dr. ir. H.W. Verspaget, LUMC, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Leiden

Inflammatoir darmlijden (Inflammatory Bowel Disease, IBD) wordt gekenmerkt door periodieke en segmentele ontstekingen van de darm, waarbij in het geval van de ziekte van Crohn (CD) de ontsteking transmuraal is en in het hele darmstelsel kan voorkomen terwijl bij colitis ulcerosa (UC) de ontsteking zich beperkt tot de mucosa en alleen het colon wordt aangetast. De prevalentie van zowel CD als UC is na de Tweede Wereldoorlog sterk toegenomen en bedraagt thans respectievelijk 150 en 250 per 100.000 inwoners, alhoewel dit tussen regio's en bevolkingsgroepen kan verschillen. Ondanks de verbetering in de gezondheidszorg is het beloop van beide ziektes nauwelijks veranderd en bestaat een grote kans op één of meerdere chirurgische resecties van aangedaan weefsel. Wetenschappelijk onderzoek heeft geleid tot de hypothese dat IBD een overdreven reactie betreft tegen commensale bacteriën in genetisch vatbare individuen, zonder dat dit heeft geleid tot een volledig begrip van de etiopathogenese van IBD. Matrix metalloproteinases (MMPs) zijn een groep van pH neutrale endoproteinasen met een brede substraatspecificiteit, waarbij met name structuureiwitten die essentieel zijn voor de weefselarchitectuur kunnen worden afgebroken. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat enkele leden van de MMP-familie verhoogd tot expressie komen in darmweefsel van IBD patiënten. Gezien de veronderstelde belangrijke rol in weefsel(her)modellering is dit voor ons aanleiding geweest de rol van verschillende MMPs, alsmede van de natuurlijke MMP-remmers Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs), in het IBD ziekteproces nader te bestuderen, hetgeen heeft geleid tot de totstandkoming van dit proefschrift. Met behulp van ELISA en activiteit-assays hebben we kunnen aantonen dat de expressie van MMP-1, MMP-2, MMP-3 en MMP-9 in ontstoken weefsel van IBD patiënten is verhoogd, niet alleen absoluut, maar ook relatief ten opzichte van TIMP-1 en/of -2. Parallel aan deze relatieve verhoging blijkt ook de *in situ* MMP-activiteit in ontstoken darmweefsel verhoogd, iets wat met ons onderzoek voor het eerst is aangetoond. Ook uit *in vitro* kweekexperimenten met chirurgisch verwijderde darmmucosa bleek vervolgens een verhoogde expressie van MMPs in IBD ten opzichte van controle weefsel te bestaan, welke in geval van MMP-1, -3 en -9 verlaagd kon worden door toediening van het TNF-alpha neutraliserende antilichaam infliximab®. Deze bevindingen duiden op een belangrijke rol voor dit pro-inflammatoire cytokine in de inductie van deze MMPs en suggereren tegelijkertijd een mogelijk werkingsmechanisme voor infliximab® bij de behandeling van CD patiënten. Toediening van infliximab® aan (ook bij fistulerende) CD patiënten zorgde voor een verlaging van serum MMP-9 nivo's *in vivo*, terwijl dat van MMP-2 juist toenam, wat een verschillende functie voor beide MMPs in het IBD ziekteproces impliceert. Door middel van genetische screening is ondermeer gebleken dat het T allel op het single nucleotide polymorfisme (SNP) locus +372 T/C van het TIMP-1 gen frequenter voorkomt onder CD patiënten ten opzichte van controles, en in mannelijke IBD- en CD-patiënten geassocieerd is met een lager TIMP-1 eiwit nivo in ontstoken darmweefsel. Daarnaast bleek dit T allel, alsmede een laag TIMP-1 eiwit nivo in niet-ontstoken weefsel, naast bijvoorbeeld het roken van sigaretten, geassocieerd met een ongunstig ziektebeloop bij CD patiënten, wanneer de tijdsduur tot een chirurgisch recidief als criterium werd genomen. Samenvattend benadrukt dit proefschrift de belangrijke rol van diverse MMPs in het continue weefselhermodellingsproces zoals dat plaatsvindt in de zieke darm van IBD patiënten (*expressie*), wordt het aandeel van TNF-alpha in deze expressie beschreven (*regulatie*) en wordt een verband gelegd tussen MMP en TIMP nivo's en allelische constitutie in het ziektebeloop van CD patiënten (*clinical relevance*).

Presentaties SEG-NVGE

3 oktober 2003

Increased mucosal expression of matrix metalloproteinases-2 and –9 in inflammatory bowel disease and the prognostic impact for relapse in Crohn's disease

19 maart 2004

Effect of gene promoter polymorphisms on mucosal TNF-alpha and matrix metalloproteinases-2 and –9 protein production in patients with inflammatory bowel disease

8 oktober 2004

Clinical and functional significance of TNF-alpha, matrix metalloproteinases-2 and –9 gene promoter single nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease

Ingangsdatum lidmaatschap NVGE

In 2000

ISBN nr proefschrift

978-90-9024077-0