

## Samenvatting proefschrift Michelle Borm

**Titel proefschrift:** Inflammatory Intestinal Disorders: Genetic background and consequences of gene-defects on immune activation  
**Door:** Michelle E. A. Borm  
**Promotiedatum:** 28 september 2007  
**Promotoren:** Prof.dr. G. Kraal; afdeling Moleculaire Cel Biologie en Immunologie; VUmc; Amsterdam  
Prof.dr. C.J.J. Mulder, afdeling Maag- Darm- Leverziekten, VUmc; Amsterdam  
**Co-promotor:** Dr. G. Bouma; afdeling Maag- Darm- Leverziekten; VUmc; Amsterdam

IBD (Inflammatory Bowel Disease) is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen van het maagdarmkanaal, gekenmerkt door chronische ontstekingen van de darmwand, zoals de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa. Hoe deze ziekten tot stand komen is nog grotendeels onbekend, maar het is duidelijk dat genetische aanleg voor verstoringen van de darmwandfunctie en het immuunsysteem een belangrijke rol speelt.

Momenteel zijn er geen afdoende behandelmethode voor IBD voorhanden. Een beter begrip van de onderliggende genetica, en dus van het ontstaan van de ziekten zal bij kunnen dragen aan het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor IBD.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift wordt een genetische studie in een muismodel voor colitis beschreven. Wanneer in muizen het gen voor het G-proteïne alfa-inhibitory 2 wordt uitgeschakeld, kunnen de muizen spontaan colitis ontwikkelen. Dit gebeurt echter alleen in bepaalde, colitis gevoelige, muizenstammen. Door een stam die gevoelig is voor colitis (de C3H/HeN stam) te kruisen met een resistente stam (de C57BL/6J stam), en het genoom van deze dieren te vergelijken, is naar voren gekomen dat genen betrokken bij de activering van het afweersysteem door de NF- $\kappa$ B route waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor de gevoeligheid voor colitis in deze muizen. Daarnaast bleek uit humane polymorfisme studies dat verschillende genen die bij deze zelfde NF- $\kappa$ B route, vaker gemuteerd zijn bij mensen met inflammatoir darmlijden.

Verder wordt een immunologisch onderzoek beschreven naar de gevolgen van mutaties in het NOD2 gen. Het NOD2 gen codeert voor een intracellulaire receptor voor bacteriële celwandproduct muramyldipeptide (MDP). Gekeken is naar de mate van activering van humane monocyten met en zonder afwijkingen in het NOD2 gen. Hieruit kwam naar voren dat mutaties in NOD2 tot gevolg hebben dat de cellen weliswaar minder sterk reageren op NOD2 activering door MDP, maar dat ze na activering via een andere receptor, TLR2, die bacteriële peptidoglycanen (PGN) en lipoteïnezuur (LTA) herkent, juist niet meer geremd worden in hun respons. Dit mechanisme kan een verklaring bieden voor de voortdurende en te sterke afweerreactie op de darmflora, zoals die gezien wordt bij patiënten met de ziekte van Crohn.