



Samenvatting van het proefschrift

F.M. Bloemendaal

"Macrophages as a therapeutic target in IBD lessons learned from anti-TNF therapy"

Promotiedatum: 3 juli 2020

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R. van den Brink

Prof. dr. G.R.A.M. D'Haens

Copromotores:

Dr. M.E. Wildenberg

Dr. P.J. Koelink

De ontwikkeling van anti-TNF begon in de jaren 90 en betekende een grote doorbraak voor de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD). Infliximab en adalimumab werken bij ruim de helft van de patiënten goed, maar slaan helaas bij het resterende deel niet aan. De effectiviteit van anti-TNF werd in eerste instantie toegedicht aan het blokkeren van TNF. Onverwacht bleken latere TNF blokkers zoals etanercept niet werkzaam bij IBD patiënten. De effectiviteit van infliximab en adalimumab is dus niet louter afhankelijk van TNF blokkade.

Een anti-TNF-antilichaam bestaat uit twee armen en een staart, genaamd de Fc-staart. Elke arm kan een TNF-eiwit blokkeren, de aanwezigheid van de Fc-staart leek irrelevant. Daarom zijn er TNF-blokkers ontwikkeld met een zwakke Fc binding of waarvan de Fc staart volledig is afgeknipt, zoals certolizumab. Echter, deze TNF blokkers bleken minder goed te werken bij IBD patiënten. Dit proefschrift onderzoekt de relevantie van de Fc-staart voor de werking van anti-TNF-antilichamen.

We zien dat de werking van anti-TNF bij darmontsteking verloren gaat als muizen geen Fc-receptoren meer hebben. Vervolgens hebben we een anti-TNF antilichaam getest waarvan de Fc-staart zo is gemanipuleerd dat de Fc-binding is versterkt. De genezende werking van anti-TNF neemt hiermee toe in muizen met darmontsteking.

De Fc-staart wordt gebonden door Fc-receptoren, deze worden door macrofagen tot expressie gebracht. In de darm van een patiënt met IBD scheiden macrofagen stoffen uit waardoor de ontsteking in stand wordt gehouden. Dit gedrag noemen we pro-inflammatoir. Door het gedrag van macrofagen te meten als hun Fc-receptoren de Fc-staart van anti-TNF herkennen, zien we dat macrofagen veranderen van karakter en een ontstekingsremmend fenotype annemen. Dit werd gekenmerkt door een afname in IL-23 productie en een toename in IL-10 productie. Tevens bleek de signalering van IL-10 onmisbaar voor anti-TNF om nog werkzaam te zijn bij darmontsteking in muizen.

Concluderend levert dit proefschrift bewijs dat de Fc-staart een belangrijke rol speelt binnen de genezende werking van anti-TNF in IBD en dat macrofagen hier een sturende rol in hebben. In de toekomst willen we onderzoeken of respons op anti-TNF te voorspellen is aan de hand van het genetisch Fc-receptor profiel.