



## Samenvatting van het proefschrift

L.C.S. de Vries

*"Janus kinase inhibition in the treatment of Inflammatory Bowel Disease"*

**Promotiedatum:** 11 november 2020

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

### Promotores:

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

Prof. dr. W.J. de Jonge

### Copromotores:

Dr. M.E. Wildenberg

In dit proefschrift onderzochten we Janus kinase (JAK) remmers als behandeling voor chronische ontstekingsziekten van de darm, zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (CU). Er zijn vier Janus kinasen, te weten JAK1, JAK2, JAK3 en tyrosine kinase 2 (TYK2). Deze kinasen zijn van essentieel belang voor de activatie van ontstekingswitten (cytokinen) die schade toebrengen aan het darmslijmvlies. Het nieuwe middel tofacitinib onderdrukt cytokine signalering via alle JAK/TYK2 kinasen en is effectief gebleken als behandeling in twee grote klinische studies uitgevoerd in CU patiënten. Ons doel was om meer inzicht te krijgen in hoe (selectieve) JAK remming de afweer respons verandert en wat voor uitwerking (selectieve) JAK remming heeft op het ontsteking van het darmslijmvlies. Dit proefschrift bevestigt dat (selectieve) JAK remming de aangeboren en verworven afweer respons, die optreden ten tijde van colitis, kunnen verminderen. Specifiek draagt dit proefschrift bij aan de kennis over het effect van JAK remming op het pro- en anti-inflammatoire profiel van myeloïde cellen en hun invloed op T cellen. Daarnaast lijkt ook selectieve tyrosine kinase 2 (TYK2) remming van belang te zijn in het verminderen van de activiteit van T cellen die colitis in stand houden. Naast het onderzoeken van de effecten van JAK remming door middel van in vitro experimenten en experimentele modellen voor colitis, maakten wij de stap naar klinische studies. Zowel selectieve JAK1 remming

als niet-selectieve JAK remming (tofacitinib) verminderde de ziekteactiviteit in CU patiënten. Op microscopisch niveau induceerde behandeling met tofacitinib gedurende 8 weken histologische remissie in een groot deel van de CU patiënten. Een nadeel van behandeling met tofacitinib is dat er veel cytokinen tegelijk worden geremd, terwijl deze soms ook nodig zijn voor een adequate regulatie van afweer respons. De toekomst zal uitwijzen welke positie (selectieve) JAK remmers zullen innemen in de reeds bestaande behandelingen voor inflammatoire darmziekten.