



## Samenvatting van het proefschrift

M.M.C. Prins  
*"Autophagy and Crohn's disease,  
opportunities in personalized  
medicine"*

**Promotiedatum:** 05 november 2021

**Universiteit:** Universiteit van  
Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. K.F.J. van de Graaf

**Copromotores:**

Dr. P.J. Koelink

Dr. M.E. Wildenberg

De ziekte van Crohn is een chronische ontsteking van het maag-darmkanaal, waardoor patiënten klachten krijgen zoals ernstige

buikpijn, bloederige diarree en vermoeidheid. Het is niet duidelijk waarom de ene persoon de ziekte van Crohn krijgt en een andere niet. Wel weten we dat ongeveer een derde van de patiënten een erfelijke variant heeft gekregen van allebei zijn of haar ouders, die de kans op het krijgen van de ziekte van Crohn vergroot: de ATG16L1 T300A SNP.

De ATG16L1 T300A SNP zorgt er indirect voor dat de cellen in het lichaam minder goed in staat zijn tot autofagie. Autofagie is het recycle- en afbraakmechanisme dat gebruikte- en verkeerd-gevormde eiwitten opruimt, maar ook ongewenste indringers afbreekt, zoals bacteriën en virussen. Een verminderde functie van autofagie zorgt er bijvoorbeeld voor dat eiwitten ophopen en aan elkaar klonteren in de cel.

Er wordt nog veel onderzoek gedaan naar de beste behandeling tegen de ziekte van Crohn. Veelgebruikte medicijnen onderdrukken het immuunsysteem, zoals thiopurines, corticosteroïden en anti-TNF $\alpha$  therapie. In dit proefschrift wordt het effect van autofagie op afweer- en darmwandcellen bestudeerd, met het doel bij te dragen aan patiënt-specifieke

behandelstrategieën voor patiënten met de ziekte van Crohn: 'personalised medicine'.

Darmwandcellen sluiten een wond minder snel als ze minder in staat zijn tot autofagie. Een van de eiwitten betrokken bij voortbeweging van cellen, RhoA, is minder actief. Dit komt mogelijk doordat ARHGAP18, een eiwit dat RhoA activiteit remt, niet genoeg afgebroken wordt en daardoor ophoopt in de cel. We zien dat een veel gebruikt medicijn tegen de ziekte van Crohn, thiopurines, de wondgenezing van de darmcellen herstelt.

We laten ook zien dat het gehalte TREM-1 op monocyten in het bloed een voorspellende waarde heeft op de kans dat een patiënt met de ziekte van Crohn goed zal reageren op anti-TNF $\alpha$  therapie. Een lagere TREM-1 expressie op de monocyten geeft een hogere kans om goed te reageren. Ook de capaciteit van de monocyten met lagere TREM-1 expressie om autofagie te kunnen doen, is beter.

Concluderend wordt er in dit proefschrift aangetoond dat autofagie, en de mogelijkheid daartoe door de cellen in het lichaam, een effect heeft op de kans dat een specifieke therapie succesvol is in een patiënt. Deze inzichten kunnen hopelijk in de toekomst bijdragen aan personalised medicine in de behandeling van de ziekte van Crohn.