



## Samenvatting van het proefschrift

L. Lutter  
*"Let's be adaptable – Tissue T cell adaptation in homeostasis and inflammation"*

**Promotiedatum:** 29 november 2022

**Universiteit:** Universiteit Utrecht

**Promotores:**

Prof. dr. F. van Wijk

Prof. dr. B. Oldenburg

Veel van de medicamenteuze opties voor inflammatoire darmziekten richten zich op onderdrukking van het afweersysteem. We weten echter niet exact hoe T cellen, onderdeel van het verworven afweersysteem, zijn georganiseerd in de darmen van mensen, hoe T cellen zich gedragen tijdens ontsteking en wat het best aangepakt kan worden om ontsteking op lange termijn veilig te onderdrukken.

In het eerste deel van het proefschrift hebben we onderzocht hoe regulatoire T cellen, die het afweersysteem onderdrukken, zich aanpassen aan de omgeving waarin ze zich bevinden. We laten zien dat deze cellen ongeacht het type ontsteking, zoals bij de ziekte van Crohn of in colorectaal carcinoom, een overkoepelend geactiveerd en sterk afweer afweersysteem onderdrukkend profiel krijgen. De lokale omgeving verfijnd dit profiel met omgevings specifieke markers voor optimaal lokaal functioneren.

In het tweede deel hebben we bestudeerd hoe T cellen zich aanpassen aan het epitheel en de lamina propria van de darmen. Ondanks dat deze omgevingen door slechts een 7  $\mu$ m basaal membraan worden gescheiden verschilt het profiel van de cellen die zich hier bevinden compleet.

T cellen in het epitheel hebben de potentie om snel te reageren maar brengen ook veel regulatoire markers tot expressie die een zogenoemd 'activated-yet-resting' profiel geven. T cellen in de lamina propria hebben een geactiveerd profiel met cytokine en granzyme productie om direct te kunnen reageren op uitlokkende factoren. Tijdens ontsteking in IBD krijgen de cellen in het epitheel vervolgens een profiel vergelijkbaar als in de lamina propria, wat mogelijk ontsteking doet voortduren.

Samenvattend concluderen we dat de locatie waar een T cel zich bevindt het belangrijkste is in het bepalen van het profiel van een T cel. De uiting van ziekte en de respons op medicatie verschilt tussen patiënten met IBD. De bevindingen van deel I en II vormen handvaten voor mogelijke nieuwe en persoons-gestuurde therapeutische mogelijkheden.

Ten slotte hebben we in het derde deel gekeken naar de invloed van chromogranine A en het splitsingsproduct catestatine op de mucosa van de darmen. We laten eerst zien dat de aanwezigheid van deze eiwitten is verstoort in patiënten met Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn. In muismodellen tonen we vervolgens aan dat afwezigheid van catestatine resulteert in een verhoogde darmpermeabiliteit, een microbiom zoals gezien wordt bij IBD-patiënten en een laaggradige ontsteking. Herstel van catestatine expressie resulteert in normalisatie van deze observaties. Dit opent de mogelijkheid dat suppletie met catestatine van toegevoegde waarde zou kunnen zijn in patiënten met IBD.