



## Samenvatting van het proefschrift

A.D. Levin

*"Mechanism of action of anti-TNF therapy in Inflammatory bowel disease – towards improving efficacy of anti-TNF therapy"*

**Promotiedatum:** 19 januari 2018

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. G.R. van den Brink

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

**Copromotor:**

Dr. M.E. Wildenberg

Anti-TNF antilichamen zijn een hoeksteen geworden voor de behandeling van patiënten met Inflammatoire Darmziekten (IBD). Het allereerste anti-TNF dat werd gebruikt voor de behandeling van IBD was een volledige monoclonaal anti-TNF antilichaam (infliximab). Na het succes van dit antilichaam in zowel IBD als ook andere immuun gemedieerde ziekten zoals Reumatoïde Artritis, werden er verschillende nieuwe anti-TNF antilichamen en andere TNF blokkers ontwikkelde. Deze nieuwe anti-TNF's waren allen effectief in het neutraliseren TNF, echter uit klinische studies bleek dat ze niet allen effectief waren in de behandeling van IBD. Vreemd genoeg waren er zelfs anti-TNF's die wel effectief waren voor de behandeling van Reumatoïde Artritis echter niet voor IBD. Deze discrepantie duidde er op dat er voor de werkzaamheid van anti-TNF bij IBD er een mechanisme aanwezig moest zijn naast het neutraliseren van TNF.

Het werkingsmechanisme van anti-TNF bij IBD is eerder onderzocht in onze onderzoeksgroep. In vitro is aangetoond dat anti-TNF antilichamen betrokken zijn bij de ontwikkeling van een subtype macrofaag met wond genezende en immuun suppressieve eigenschappen. De ontwikkeling van deze macrofagen is afhankelijk van de Fc-regio van anti-TNF antilichamen. In dit proefschrift wordt in vivo onderzocht wat de rol is van de Fc-regio van anti-TNF antilichamen in IBD muis modellen. Wij demonstreren in deze modellen dat darmgenezing alleen kan worden bereikt als de Fc-regio van het anti-TNF antilichaam kan binden aan een Fc-receptor. Daarnaast wordt gebruik gemaakt van anti-TNF antilichamen die zodanig zijn aangepast zodat er een sterkere binding kan plaats vinden tussen de Fc-regio en de Fc-receptor. Dit wordt gedaan door gebruikt te maken van gedefucosyleerde anti-TNF antilichamen. In IBD muis modellen wordt aangetoond dat deze "verbeterde" anti-TNF antilichamen de darm beter genezen ten opzichte van "normale" anti-TNF antilichamen.