



## Samenvatting van het proefschrift

R. Schilderink

"Epigenetic mechanisms regulating the inflammatory response"

**Promotiedatum:** 25 mei 2018

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. W.J. de Jonge

**Copromotores:**

Prof. dr. M.P.J. de Winter

De epigenetische processen acetylatie en deacetylatie van eiwitten reguleren een scala aan cellulaire processen waaronder transcriptie, enzymactiviteit, eiwitlocalisatie en stabiliteit van eiwit en transcripten. Een toenemend aantal studies laat zien dat het beïnvloeden van de activiteit van deze processen een veelbelovende aanpak kan zijn om ontstekingsreacties te beïnvloeden. Het werk beschreven in dit proefschrift is uitgevoerd met het doel de acetylatie en deacetylatie afhankelijke regulatie van darmontstekingen beter te begrijpen. In het eerste deel bestuderen we de invloed van microbiële metabolieten op het darmepitheel. Microbiële metabolieten in de dikke darm komen in dermate hoge concentraties voor, dat deze cellulaire processen van het darmepitheel en onderliggende immuuncellen kunnen beïnvloeden door activiteit van deacetylase enzymen in deze cellen te remmen. Daarnaast toonden we aan dat blootstelling van darmepitheel aan het bacteriele metaboliet butyraat de conversie van retinolzuur verhoogt door deacetylase enzymen te remmen. Retinolzuur speelt belangrijke rollen in het beperken van ontstekings-reacties in de darm. Vervolgens hebben we onderzocht of we met farmacologische remmers van enzymen betrokken bij de acetylatie en deacetylatie van eiwitten, ontstekingsreacties van immuuncellen konden remmen. Een bepaald type remmer resulteerde in een toleranter fenotype van dendritische cellen, een ander type remmer beïnvloedde macrofagen door de pro-inflammatoire cytokine secretie te blokkeren, transcripten versneld af

te breken en het faciliteren van van endotoxine tolerantie inductie in deze cellen.

In conclusie genereert het werk beschreven in dit proefschrift meer inzicht in de rollen die acetylactie en deacetylactie afhankelijke processen spelen in het reguleren van ontstekingsprocessen van immuuncellen. Het laat daarnaast zien dat farmacologische interventies van epigenetische enzymen effectief ontstekingsreacties kan moduleren. Dit biedt perspectief voor toekomstige behandelingen van chronische ontstekingsziekten, waaronder ontstekingsziekten van de darm.