



Samenvatting van het proefschrift

M. de Krijger
"Gut-Liver interactions in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 13 mei 2022

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. C.Y. Ponsioen
Prof. dr. W.J. de Jonge

Copromotores:

Dr. M.E. Wildenberg
Prof. dr. J. Verheij

Primaire scleroserende cholangitis (PSC) is een zeldzame leverziekte die gekenmerkt wordt door chronische ontsteking van de galwegen. Dit proces leidt tot fibrose en vernauwing van de galwegen, met uiteindelijk leverfalen als gevolg. Ongeveer 70% van de patiënten met PSC heeft ook een chronische ontsteking van de darmen (inflammatory bowel disease; IBD). Dit betreft in het merendeel colitis ulcerosa (UC). De ontstaanswijze van PSC is nog grotendeels onbekend.

Eén van de afweermechanismes van de darm is het genereren van darm-specifieke T-cellen (zogenaamde 'gut-homing' lymfocyten). Deze cellen onderscheiden zich door expressie van integrine $\alpha 4\beta 7$. Eerdere studies laten zien dat deze darm-specifieke T-cellen ook voorkomen in het ontstekingsinfiltraat in de levers van PSC patiënten. In het eerste deel van dit proefschrift bevestigen we de aanwezigheid van MAdCAM-1 (de receptor voor $\alpha 4\beta 7$) in de levers van PSC patiënten en vinden we verschillen in de aanwezigheid van bijdragende eiwitten tussen patiënten met kort- en langdurige ziekte. Tevens tonen we aan dat dit type ontstekingscellen ook aanwezig is in de darmmucosa van patiënten met een ileo-anale pouch. Aanvullend analyseerden we het methylatieprofiel en de immuun cel samenstelling in bloed van patiënten met PSC-UC en UC. Met de opkomst van medicatie die ingrijpt op de infiltratie van darm-specifieke T-cellen, draagt dit onderzoek bij aan de zoektocht naar behandelopties voor deze ziektebeelden.

Het ziektebeloop van PSC is moeilijk te voorspellen en varieert sterk tussen

patiënten. In het tweede deel van dit proefschrift bekeken we de prognostische waarde van drie verschillende histologische score-systemen voor PSC. In een grote multicenter studie waren alle drie de systemen goede voorspellers van ziekteprogressie in PSC. Tevens correleerde het computergestuurd meten van de hoeveelheid collageen goed met deze scoringssystemen. Mogelijk kunnen deze methoden in de toekomst gebruikt worden voor risico-inschatting of als surrogaat eindpunt in studieverband.

Patiënten met PSC-IBD hebben een 3-4 keer hoger risico op het ontwikkelen van darmkanker dan patiënten met IBD zonder PSC. De oorzaak hiervan is onbekend. In het laatste deel van dit proefschrift hebben we een uitgebreide moleculaire screen gedaan op PSC-geassocieerde darmkankers. De gevonden mutaties en chromosomale veranderingen waren onvoldoende verschillend van andere darmkankers om het verhoogde risico op darmkanker in patiënten met PSC-IBD te verklaren, en geeft dus aanleiding voor verder onderzoek.