



Samenvatting van het proefschrift

Anouk Regeling

"Gene and environmental interactions in IBD - emphasis on smoking and autophagy"

Promotiedatum: 08 oktober 2014

Universiteit: Universiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. K.N. Faber

Prof. dr. G. Dijkstra

Inflammatoire darmziekten (IBD), bestaande uit de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU) zijn verschillende aandoeningen van het maagdarmkanaal, gekenmerkt door chronische ontsteking van het darmslijmvlies, waardoor er zweren in de darm ontstaan. Het is duidelijk geworden dat een genetische gevoeligheid ter grondslag ligt aan het ontstaan van IBD, maar dat juist omgevingsfactoren deze gevoeligheid voor en het beloop van de ziekte kunnen beïnvloeden. Een dergelijke omgevingsfactor die aantoonbaar van invloed is op IBD is roken. Roken verergert de mate van ontstekingen bij de ZvC, maar opvallend genoeg blijken patiënten met CU juist een gunstig effect te hebben op de ontstekingen en zweren bij deze ziekte. Om dit tegengestelde effect te kunnen verklaren, hebben we darmepitheelcellen (DLD-1 cellen) en T-lymfocyten (Jurkat cellen) blootgesteld aan verschillende concentraties sigarettenrook en we laten zien dat sigarettenrook beschermt tegen inflammatie-geïnduceerde apoptose. Voor de ZvC, dat al gekenmerkt wordt door een niet-gewenste resistentie tegen apoptose in lymfocyten, is een verdere remming van apoptose door sigarettenrook ongunstig en leidt tot verergering van de ziekte. Echter, voor CU, dat gekenmerkt wordt door hoge apoptose in darmepitheelcellen, is de remmende werking van apoptose door sigarettenrook juist gunstig, het leidt tot herstel van het darmepitheel. Heat shock eiwitten lijken hierin een belangrijke rol te spelen en dan met name HSPA6. RNA en eiwit analyses tonen aan dat sigarettenrook de expressie van HSPA6 verhoogt en dat HSPA6 het anti-apoptotisch eiwit, Bcl-XL stabiliseert. Deze bevindingen samen met de significante associatie in het HSPA6 gen met CU suggereren dat HSPA6 bijdraagt aan het anti-apoptotisch effect van sigarettenrook in CU. Welke componenten in sigarettenrook precies verantwoordelijk zijn voor dit effect, en hoe deze aangrijpen, is nog onduidelijk.

Met de identificatie van ZvC-geassocieerde genen, die betrokken zijn bij processen in de aangeboren afweer, is de hypothese tot stand gekomen dat

sigarettenrook de gevoeligheid vergroot voor het krijgen van de ZvC in personen waar deze processen door mutaties zijn verstoord. Een van de bekendste en sterkste ZvC-geassocieerde gevoeligheidsgenen is ATG16L1 en het coderend eiwit is essentieel voor autofagie, een proces dat een rol speelt in de overleving van de cel (niet-selectieve autofagie), maar ook in de verwerking van bacteriën (xenofagie). In ons onderzoek laten we zien dat de fagocytose (opname van bacteriën) van *E. coli* en ZvC-geassocieerde pathogene *E. coli* (AIEC) in monocytien afkomstig van gezonde vrijwilligers met de mutatie in het ATG16L1 gen, significant is verhoogt. Sigarettenrook onderdrukt deze verhoogde opname van *E. coli*, maar niet van AIEC. Verder laten we zien dat door de mutatie in het ATG16L1 gen de verwerking van AIEC niet effectief is in aanwezigheid van sigarettenrook of inflammatoire triggers. Aansluitend vinden we in biopsies van patiënten met de ZvC met de ATG16L1 mutatie, meer ongunstige en minder gunstige bacteriën, resulterend in een verstoorde balans van de normale darmflora en verergering van de ZvC. Samenvattend kunnen we stellen dat ondanks de vele genetische, immunologische en epidemiologische studies die gedaan zijn de complexe oorsprong van inflammatoire darmziekten nog verre van duidelijk is. Vele genen en de gevarieerde omgevingsfactoren kunnen betrokken zijn bij het ontstaan van IBD. Een betere kennis van de functie van alle genen die geassocieerd zijn met IBD, het beter in kaart brengen van de belangrijkste omgevingsfactoren en het bestuderen van de interactie tussen beiden, zal helpen bij te dragen aan het beter begrijpen van deze darmziekten. Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot preventie van of een adequatere behandeling van IBD.