



## Samenvatting van het proefschrift

Esmerij P.M. van der Zanden

*"The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation"*

**Promotiedatum:** 23 juni 2011

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotores:**

Prof. dr. G.E.E. Boeckxstaens

**Co-promotor:**

Dr. W.J. de Jonge

Stimulatie van de nervus vagus kan, via de neurotransmitter acetylcholine, activiteit van immuun cellen remmen. In verschillende diermodellen is aangetoond dat nervus vagus activiteit ziekte vermindert, bijvoorbeeld bij ischemie-reperfusie schade, hemorrhagische shock, peritonitis, Dextran Sulfate Sodium-colitis en reumatoïde artritis. Het doel van dit proefschrift was om het werkingsmechanisme van deze zogenaamde 'cholinerge anti-inflammatoire pathway' in darmontstekingen verder te ontrafelen.

Cholinerge activatie kan in vivo tot stand komen door nervus vagus stimulatie, in vitro door het toedienen van cholinerge agonisten zoals acetylcholine en nicotine. Wij toonden aan dat cholinerge activatie de immuunrespons in vitro én in vivo remt via de JAK2-STAT3 eiwitsignaleringsroute. Hierbij lijkt een speciale subunit van de nicotinerge acetylcholine receptor (nAChR) betrokken te zijn, de zogenaamde  $\alpha 7$  subunit. Tegelijkertijd zorgt acetylcholine ervoor dat macrofagen in de darm meer bacteriën fagocyteren, dit gebeurt via de zogenaamde nAChR  $\alpha 4\beta 2$  subunit. Activatie van deze  $\alpha 4\beta 2$  nAChR in darmweefsel leidt tot een toegenomen passage van lumenale bacteriën over de mucosa en een verhoogde afbraak van deze bacteriën. Uit onze studies blijkt dat het ontstekingsremmende effect van acetylcholine versterkt kan worden door neuropeptiden die uitgebreid tot expressie komen in de darm. Tenslotte toonden wij aan dat het roken van sigaretten, wat een beschermende factor is in colitis ulcerosa, leidt tot een opregulatie van de nAChR  $\alpha 7$  subunit. Onze data kunnen nieuwe aangrijpingspunten bieden voor de ontwikkeling van toekomstige medicijnen in de behandeling van darmontstekingen, zoals colitis ulcerosa. ◀