



## **Samenvatting van het proefschrift**

Gwendolyn MP Diepenhorst

*"Inflammation in Ischemia and Reperfusion: from mice to men"*

**Promotiedatum:** 18 november 2014

**Universiteit:** Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

Prof. dr. C.E. Hack

Prof. dr. T.M. van Gulik

**Co-promotor:**

Dr. D. Wouters

Ischemie gevolgd door reperfusie (I/R) speelt een cruciale rol in de pathogenese van grote abdominale operaties, orgaan transplantaties en cardio-vasculaire aandoeningen. In dit proefschrift bestudeerden wij inflammatoire mediators van I/R schade met als doel inzichten te verstrekken voor de ontwikkeling van toekomstige therapeutische opties voor de humane setting. Door het gebruik van diverse dier- en humane modellen werd weefsel schade in darm, de lever en het hart onderzocht. Specifieke aandacht werd geschonken aan de rol van het complement systeem, een cascade van 30 plasma- en membraan eiwitten, die een taak hebben bij de verdediging van het lichaam tegen pathogene micro-organismen. Immunoglobuline M en het C-reactieve proteïne (CRP) werden bestudeerd als bekende activatoren van deze complement cascade. In een model van darm I/R schade in recombinant-deficiënte Rag muizen (Rag1<sup>-/-</sup>) en wild-type (WT) muizen werd het vermogen van IgM en CRP om weefsel schade te vergroten geëvalueerd. Door het ontbreken van immunoglobulinen wordt bescherming tegen I/R schade in Rag1<sup>-/-</sup> muizen beschreven. Daarbij kan de muis als knock-out model voor het effect van CRP worden gebruikt, aangezien deze in de muis slechts in spoor hoeveelheden voorkomt. In ons darm I/R model werd bescherming tegen I/R schade in Rag1<sup>-/-</sup> muizen, zoals beschreven in de literatuur, niet bevestigd. Tevens observeerden wij geen additionele weefsel schade na toediening van muizen IgM, humaan IgM of humaan CRP. Terwijl muizen modellen hoogstwaarschijnlijk blijvende waardevolle informatie verstrekken over humane ziekteprocessen, is het gebruik van muizen data als een leidraad voor te verwachten resultaten voor de ontwikkeling van toekomstige therapeutische opties voor de humane setting mogelijk gepaster. Daarbij zullen effectieve therapeutische interventies zich waarschijnlijk moeten richten op meer dan één mediator tegelijk.