



Samenvatting van het proefschrift

Ida H. Hiemstra

"Microbial control of the mucosal barrier function; Implications for local and systemic immune homeostasis"

Promotiedatum: 25 oktober 2013

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. G. Kraal

Co-promotor:

Dr. J.M.M. den Haan

Dr. G. Bouma

De darmholte wordt bewoond door een immense hoeveelheid micro-organismen. Deze zijn van groot belang voor de vertering van complexe koolhydraten, maar vormen ook een potentiële bedreiging voor de gezondheid. De darmwand, en met name de epitheel laag in de mucosa, vervult daarom een belangrijke functie als barrière om darmflora van darmweefsel gescheiden te houden. Verstoring van deze barrière wordt gedacht bij te dragen aan de ontwikkeling van inflammatoire darmziekten, zoals de ziekte van Crohn. De darmflora blijkt zelf het handhaven van deze barrière te ondersteunen door Toll-like receptor 2 (TLR2)-signalering te stimuleren, dat tight junctions tussen de epitheelcellen verstevigt. In dit proefschrift werd meer inzicht verkregen in de invloed van darmflora op de barrière functie van de mucosa. Er werd aangetoond dat NOD2-signalering in darmepitheel de barrière-beschermende TLR2-signalering versterkt. Dit verklaart nader waarom mutaties in NOD2 de kans op ontwikkeling van de ziekte van Crohn sterk vergroten. De darmflora bleek via TLR2 ook de aanwezigheid van immuuncellen in de lamina propria te beïnvloeden. In muizen zonder TLR-signalering of TLR-liganden werd in de dikke darm een verminderd aantal CD11cNEG4/80POS macrofagen aangetroffen. Ook systemische invloed van TLR signalering werd waargenomen: in bloed, milt en beenmerg van deze muizen werd een verminderd aantal Ly6c+-monocyten gevonden. In deze flora-afhankelijke ontwikkeling van monocyten bleek groeifactor G-CSF een essentiële rol te spelen. Tot slot is er ook meer inzicht verkregen in hoe de zweepworm *Trichuris suis* vanuit de darmholte het immuunsysteem zo kan beïnvloeden dat symptomen van de ziekte van Crohn afnemen. Deze worm blijkt stoffen uit te scheiden die de barrièrefunctie van het darmepitheel verlagen, en tegelijkertijd de productie van cytokines door het darmepitheel onderdrukken. Op deze manier kunnen immuunregulerende stoffen de darm-

barrière passeren en het functioneren van onderliggende immuuncellen beïnvloeden, zonder een sterke immuunrespons te veroorzaken. Deze nieuwe inzichten onderstrepen de invloed van darmflora op de handhaving van immuunhomeostase in de darm en brengen mogelijk de manipulatie van darmflora voor behandeling van immunologische aandoeningen een stapje dichterbij. ◀