



Samenvatting van het proefschrift Joep Grootjans

“Life and death at the luminal mucosal interface: a new perspective on human intestinal ischemia-reperfusion”

Promotiedatum: 2 november 2012

Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotor:

Prof. dr. C.H.C. Dejong

Prof. dr. W.A. Buurman

Darmischemie is een veel voorkomende, ernstige aandoening met een hoge mortaliteit. Dit wordt mede bepaald door het gebrek aan kennis over de pathofysiologie van darmischemie in de mens. In dit proefschrift beschrijf ik de resultaten die verkregen werden uit nieuw ontwikkelde humane modellen die ons in staat stelde om de pathofysiologie van darmischemie en reperfusie (darm-IR) in de mens te bestuderen. Zo ontdekten wij dat de humane dunne darm korte periodes van darmischemie goed kan verdragen doordat de darm over mechanismen beschikt om beschadiging aan het darmepitheel te voorkomen en/of kleine beschadigingen snel te herstellen. Hierdoor is de humane dunne darm, die gedurende een korte periode aan zuurstoftekort wordt blootgesteld, in staat om ontsteking van de darm te voorkomen.

Langere periodes van darm-IR leiden echter wél tot een ontstekingsreactie in de darm. Wij ontdekten dat dit mede wordt veroorzaakt door beschadiging van belangrijke cellen in de aangeboren afweer van de dunne darm: de Panethcellen. Beschadiging aan Panethcellen vermindert de afweer in de darm en induceert bacteriële translocatie. Dit draagt bij aan het ontstaan van een ontstekingsreactie als gevolg van darm-IR.

Tot slot worden in dit proefschrift de eerste resultaten van een nieuw ontwikkeld humaan colon-IR model beschreven. Wij ontdekten dat zuurstoftekort in het colon leidt tot verlies van de mucuslaag (slijmlaag). Beschadiging van deze mucuslaag leidt ertoe dat de bacteriën in het colon contact kunnen maken met het colonepitheel, wat een inflammatoire respons induceert. Als reactie op binnendringende bacteriën secreteren de slijmbekercellen enorme hoeveelheden slijm en zorgen er zo voor dat bacteriën weer in het lumen worden uitgestort. Dit is een nieuw beschreven, beschermend mechanisme van het colon dat blootgesteld wordt aan IR.

De nieuwe inzichten in de pathofysiologie van darm-IR in de mens moeten uiteindelijk leiden tot nieuwe preventieve en therapeutische strategieën om in de toekomst de mortaliteit van darm-IR in de mens te kunnen reduceren. ◀