



Samenvatting van het proefschrift

Lydia van der Steen

"Immunoglobulin A-induced neutrophil migration: how the IgA Fc receptor FcαRI can aggravate tissue damage"

Promotiedatum: 6 februari 2014

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. dr. R.H.J. Beelen

Co-promotor:

Dr. M. van Egmond

Dr. J.E. Bakema

De mucosale ulceraties van colitis ulcerosa worden gekenmerkt door uitgebreide neutrofiel-infiltraten in de lamina propria. Immunoglobuline A (IgA) is het meest voorkomende antilichaam in de mucosa en het opmerkelijke is dat de Fc receptor voor IgA, Fc α RI, een potente activator is van neutrofielen. In dit proefschrift identificeren wij een niet eerder erkende rol voor Fc α RI waarbij crosslinking door IgA-complexen een leukotrien B4 gemedieerde neutrofielmigratie-loop induceert. Dit resulteert in een versterkte rekrutering van neutrofielen, hetgeen kan leiden tot het efficiënter opruimen van een infectie in de lamina propria van de darmwand. Echter, wij hebben ook aangetoond dat neutrofielen in de lamina propria van colitis ulcerosa patiënten IgA-complexen opnemen. Deze observatie leidde tot de vraag of een afwijkend grote hoeveelheid IgA-antigencomplexen een cruciale rol zouden kunnen spelen in het ontstaan van ernstige weefselschade in colitis ulcerosa. Door chronische colitis te induceren in muizen transgeen voor humaan IgA en Fc α RI hebben wij kunnen aantonen dat de weefselschade veroorzaakt door te veel geactiveerde neutrofielen een significante bijdrage leveren aan de pathologie. Teneinde een handvat te ontwikkelen voor een therapie die de IgA-Fc α RI interactie onderbreekt, hebben wij de eveneens IgA-gemedieerde blarenziekte Linear IgA Bullous Disease (LABD) gebruikt als eenvoudig uitgangsmiddel. LABD wordt specifiek gekenmerkt door grote neutrofiel-infiltraten en IgA-autoantilichamen gericht tegen collageen XVII in het basaalmembraan van het epitheel. Wij hebben aangetoond dat neutrofiel-migratie wordt geremd door een anti-Fc α RI monoclonaal antilichaam. Dit voorkomt weefselschade in huidcoupes die geïncubeerd werden met neutrofielen en het serum van LABD-patiënten welke anti-collageen XVII IgA-autoantilichamen bevat. Bovendien zagen wij met intravitale-microscopie in een door ons ontwikkeld LABD-muizenmodel minder extravaserende en migrerende neutrofielen na het toedienen van dit anti-Fc α RI monoclonaal antilichaam.

Onze observaties vormen een belangrijke basis voor de ontwikkeling van FcαRI-blokkerende medicijnen die kunnen worden ingezet voor de behandeling van ulceratieve colitis of andere IgA-gemedieerde autoimmuunziekten. ◀