



Samenvatting van het proefschrift

Marieke van Leeuwen

"Regulation of T-cell Responses in the Inflamed Intestine"

Promotiedatum: 07 januari 2015

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. J.C. Escher

Co-promotor:

Dr. J.N. Samsom

Het immuunsysteem van de darm beschermt de mucosa tegen schadelijke micro-organismen en aan de andere kant behoudt het tolerantie voor voedselwitten en de microbiota. De balans tussen inflammatoire effector T cellen en anti-inflammatoire regulatoire T cellen is cruciaal voor homeostase van de darm. Ongecontroleerde T-cel reacties leiden tot chronische darmontstekingen als coeliakie en inflammatoire darm ziekten (IBD). Coeliakie is een ongecontroleerde T-cel reactie tegen het gluteneiwit leidend tot een chronische dunne darm ontsteking. Ongecontroleerde T-cel reacties tegen commensale darmbacteriën veroorzaken IBD. Betere kennis van T-cel reacties is essentieel voor het begrijpen van de pathofysiologie van coeliakie en IBD en voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Het onderzoek had als doel om meer inzicht te krijgen in (dys-)regulatie van T-cel reacties leidend tot darmontsteking.

In dit proefschrift onderzochten we of er numerieke verschillen bestonden in regulatoire T cel populaties van coeliakie patiënten. Er bestonden geen verschillen tussen gezonde controles en coeliakie patiënten in het aantal mucosale regulatoire T cellen in bloed. Voorts onderzochten we de rol van pro- en anti-inflammatoire cytokines in T-cel regulatie in IBD en coeliakie. We toonden aan dat IL-10 cruciaal is voor regulatie van de pro-inflammatoire T-cel reactie in de ontstoken darm door gebruik te maken van materiaal van een IL-10 receptor-deficiënte patiënt met early-onset IBD. In een andere studie zagen we dat IL-21-producerende T cellen kenmerkend zijn voor de darmontsteking in coeliakie. In een volgend hoofdstuk, beschrijven we de immunologische rol van stromale cellen in het duodenum. Stromale cellen beïnvloeden de levensduur van T cellen door hun productie van chemokines en cytokines. Tenslotte is er gekeken naar de inductie van de tolerogene T-cel reactie in een coeliakie muismodel. Gluteneiwit-degradatie door macrofagen lijkt een belangrijke stap te zijn voor de vorming van gluten-specifieke

regulatorische T cellen. Samengevat dragen de studies in dit proefschrift bij aan een beter begrip van T-cel regulatie in de ontstoken darm.