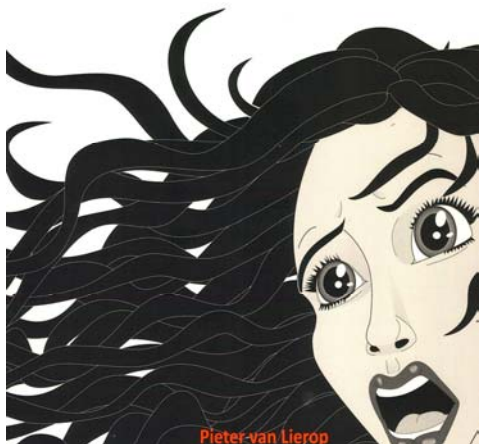




The Role Of The Innate Immune System In Inflammatory Bowel Disease

We have met the enemy and he is us



Samenvatting van het proefschrift

Pieter van Lierop

*"The Innate Immune System in
Inflammatory Bowel Disease"*

Promotiedatum: woensdag 15
september

Universiteit: Erasmus Universiteit
Rotterdam

Promotor:

Prof. Dr. A.J. van der Heijden
Prof. dr. E.E.S. Nieuwenhuis

Co-promotores:

Dr. J.N. Samsom
Dr. J.C. Escher

Ondanks dat de darm permeabel is voor verschillende voedingsstoffen en bacteriële producten, leidt dit normaal gesproken niet tot chronische ontsteking. De complexe immunoregulatie die voorkomt dat het mucosale immuunsysteem overreageert op de in de darm aanwezige commensale bacteriën staat bekend als mucosale tolerantie. Een disfunctionerende immunorespons kan resulteren in een verbreking van de tolerantie. Uiteindelijk kan dit leiden tot een chronische ontsteking in de darm en tot een inflammatoire darmziekte (IBD), waarbinnen onderscheid wordt gemaakt tussen de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

In dit proefschrift bestuderen wij verschillende defecten van het aangeboren (innate) immuunsysteem in de pathogenese van IBD. Op twee manieren kan een disfunctionerend aangeboren immuunsysteem leiden tot IBD. Een verzwakte functie van het aangeboren immuunsysteem heeft een sub-optimale aantrekking en functie van aangeboren immuuncellen tot gevolg. Dit kan leiden tot een overgroei en penetratie van bacteriën in de darm, hetgeen resulteert in de aantrekking en activatie van cellen van het verworven immuunsysteem (o.a. T- en B-cellen) en zo tot een chronische ontsteking in de darm.

Ook een versterkte functie van het aangeboren immuunsysteem kan uitmonden in een disfunctionerende immunorespons op microbiële stimulatie. In dit geval zorgt een overproductie van chemokines door de cellen van het aangeboren immuunsysteem direct voor ontsteking door versterkte aantrekking en activatie van aangeboren en verworven immuuncellen.

Wij laten op verschillende niveaus zien, dat zowel een verzwakte als een versterkte functie van het aangeboren immuunsysteem ten grondslag kan liggen aan de pathogenese van IBD. Verder blijkt er, vanuit het perspectief van het aangeboren immuunsysteem, een grote overlap te zijn tussen de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Dit kan consequenties hebben voor verdere behandeling. Tenslotte illustreren wij op basis van RNA expressieprofielen uit perifere bloedcellen, dat ten tijde van remissie er nog altijd immunologische processen actief zijn en de respons op medicatie verschilt binnen patientengroepen. ◀