



Samenvatting van het proefschrift Susanne Anna Snoek

*"Neuro-immunity in intestinal disease:
In vivo studies of postoperative ileus and
colitis"*

Promotiedatum: 8 juni 2011

Universiteit: Universiteit van
Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. G.E. Boeckxstaens

Co-promotor:
Dr. W.J. de Jonge

In dit proefschrift zijn de interacties tussen darmbacteriën, het afweersysteem en het zenuwstelsel onderzocht in diermodellen voor postoperatieve ileus (POI) en colitis. In POI is de normale gecoördineerde motiliteit van het maagdarmkanaal verstoord: dit treedt op na nagenoeg iedere abdominale ingreep. Hoewel POI een algemeen voorkomend verschijnsel is, is er maar weinig bekend over het werkingsmechanisme wat eraan ten grondslag ligt. Het is eerder vastgesteld dat intestinale manipulatie (IM) mestcellen activeert, wat resulteert in een ontstekingsreactie in de muscularis externa. In dit onderzoek is aangetoond dat mestcel activatie leidt tot een afname van de epitheliale barrière functie en dus tot een toename van bacteriën in het weefsel, wat zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van POI. We laten ook zien dat IM de productie van een belangrijk cytokine, IL-1 β , induceert in de muscularis externa, welke een belangrijke factor blijkt te zijn in het ontstaan van POI. Een bekend medicijn (de IL-1 receptor antagonist anakinra) dat effectief is in de behandeling van IL-1 β gemedieerde aandoeningen zoals jicht, bleek ook prima in staat POI te remmen.

Het is eerder aangetoond dat acetylcholine dat vrijkomt na stimulatie van de nervus vagus effectief is in het voorkomen van POI. ACh signaleert via nicotinerge acetylcholine receptoren (nAChRs) die tot expressie gebracht worden door immuuncellen. In dit proefschrift is de modulatie van intestinale macrofaag functies, met name fagocytose capaciteiten via nAChR signalering onderzocht. We laten zien dat nAChR agonisten zoals nicotine de fagocytose van bacteriën door macrofagen verhoogt terwijl de uitscheiding van cytokinen wordt onderdrukt. Dit bleek niet alleen een rol in de pathogenese van POI te spelen maar ook in een diermodel voor colitis bleek dat behandeling met nicotine de ontsteking remt. Daarentegen laten we zien dat selectieve agonisten gericht tegen het nAChR subtype $\alpha 7$ ineffectief zijn in experimentele colitis

Concluderend, de resultaten beschreven in dit proefschrift verschaffen verder bewijs voor het gebruik van mestcelstabilisatoren ter behandeling van POI en laten zien dat het blokkeren van IL-1R activatie de ontsteking na abdominale chirurgie zou kunnen voorkomen. Verder wijzen de data erop dat het gebruik van nAChR agonisten in colitis of POI potentie heeft, mits selectief voor het juiste nAChR subtype. ◀