



Samenvatting van het proefschrift

C. Smids

"Profiling the immune response in early inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 2 november 2018

Universiteit: Universiteit van Nijmegen

Promotores:

Prof. dr. J.P.H. Drenth

Copromotores:

Dr. M.J.M. Groenen

Dr. E.G. van Lochem

Dr. P.J. Wahab

Tot op heden weten we weinig over de immunologische elementen die betrokken zijn in het vroege stadium van inflammatoire darmziekten (IBD). Dit komt doordat de meeste studies heterogene patiëntgroepen onderzoeken, met daarin zowel patiënten met actieve als patiënten met inactieve ziekte, met een wisselende ziekteduur en onder verschillende typen anti-inflammatoire medicatie. In dit proefschrift onderzoeken we de verstoorde immuunrespons in IBD-patiënten, met speciale aandacht voor T-lymfocyten (afweercellen behorend tot de witte bloedcellen), in een poging tot het identificeren van immunologische markers die het ziektebeloop van patiënten kunnen voorspellen en die iets zeggen over de prognose van de patiënt. We bestudeerden patiënten met IBD op het moment van diagnose en gedurende hun ziekte, hierbij keken we op lokaal niveau (darmslijmvlies) en systemisch niveau (bloed). We relateerden immunologische karakteristieken aan ziekteactiviteit en ziektebeloop.

We vonden aanwijzingen voor de aanwezigheid van tertiaire lymfoïde organen in de darmwand van IBD-patiënten op het moment van diagnose. Gedurende actieve endoscopische ziekte bestond het T-lymfocyten infiltraat in de darm voornamelijk uit een toegenomen percentage van CD4+ T-lymfocyten, regulatoire T-lymfocyten en TCM lymfocyten, met afgenomen percentages van CD8+ T-lymfocyten en

CD103+ T-lymfocyten in vergelijking met gezonde volwassenen en endoscopisch inactieve ziekte. Als patiënten endoscopisch inactieve ziekte bereikten, herstelden alle percentages van lymfocytensubsets in de darm tot waarden die vergelijkbaar waren met gezonde volwassenen, ongeacht de behandelstrategie. Bepaalde percentages van T-lymfocyten subsets op het moment van diagnose waren geassocieerd met de uitkomst van ziekte.

Wij vonden geen associatie tussen de aanwezigheid van serologische antilichamen op het moment van diagnose en verschillende ziekte-uitkomsten. Seriële metingen met een multiplex immunoassay lieten een statistisch significante daling van nagenoeg alle potentiële serummarkers zien in patiënten die inactieve ziekte hadden gedurende de tweede meting. Dit suggereert dat er een associatie is tussen de waarden van de verschillende serummarkers en mucosale ziekteactiviteit. Bij de tweede meting was de combinatie van CCL-19, CXCL-13, sTNF-R1, en sIL-2R zeer accuraat in het identificeren van patiënten met actieve ziekte ten opzichte van patiënten met inactieve ziekte. De combinatie van deze markers zou dus mogelijk ziekte-opvlamming kunnen vaststellen zonder de noodzaak tot invasief endoscopisch onderzoek.

Verschillen in typen T-lymfocyten in het slijmvlies of in analyten in het bloed bij patiënten met IBD op het moment van diagnose en gedurende de ziekte zouden voorspellende waarde kunnen hebben voor het ziektebeloop of de respons op verschillende behandelingen. Echter, de eerste stappen in dit proces zijn het identificeren van potentiële markers en het analyseren van hun gedrag in IBD-patiënten op verschillende momenten, voordat deze markers gebruikt kunnen worden in de klinische praktijk.