



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Macrophages as a therapeutic target in inflammatory bowel disease

*Lessons learned from anti-TNF therapy*

Houttuijn Bloemendaal, F.M.

**Publication date**

2020

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Houttuijn Bloemendaal, F. M. (2020). *Macrophages as a therapeutic target in inflammatory bowel disease: Lessons learned from anti-TNF therapy*.

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.





# APPENDICES

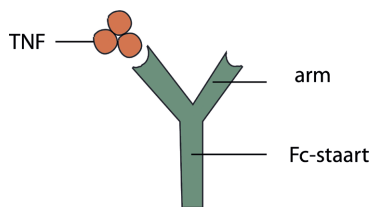


## NEDERLANDSE SAMENVATTING VOOR NIET-INGEWIJDEN

Als een gevaarlijke bacterie ons lichaam binnentreedt en op het punt staat om buikgriep te veroorzaken, dan geven onze afweercellen elkaar een seintje dat deze bacterie bestreden moet worden. Een van de eerste afweercellen die zo'n bacterie signaleert is de macrofaag. Deze zal ontstekingseiwitten uitscheiden om nabijgelegen afweercellen te alarmeren. In de darm van een patiënt met de ziekte van Crohn is een vicieuze cirkel ontstaan waarbij afweercellen niet meer stoppen met het maken van ontstekingseiwitten, terwijl de noodzaak daartoe ontbreekt. Zo ontstaat er een chronische ontsteking met zweren in de darm.

De ziekte van Crohn wordt samen met colitis ulcerosa ondergebracht onder de noemer 'inflammatoire darmziekten'. Patiënten ervaren klachten als buikpijn, bloederige diarree en de opname van voedingsstoffen wordt bemoeilijkt. Dit kan dan ook gewichtsverlies en hevige vermoeidheid tot gevolg hebben. Er bestaat momenteel geen medicijn om de ontsteking definitief te genezen. Wel kunnen ontstekingsremmende medicijnen de ziekte onderdrukken. Voorbeelden hiervan zijn medicijnen die ontstekingseiwitten blokkeren. Dit proefschrift onderzoekt de behandeling met medicijnen die gericht zijn op het blokkeren van ontstekingsiwit TNF.

Het blokkeren van ontstekingseiwitten zoals TNF is mogelijk door middel van antilichamen. Antilichamen worden normaliter door ons eigen afweersysteem gemaakt en zijn gericht tegen bijvoorbeeld één specifieke bacterie of één specifiek virus. Zo zijn we tegen veel infectieziekten beschermd. Inmiddels heeft de wetenschap methoden ontwikkeld om antilichamen in een petrischaal te ontwerpen, welke gericht kunnen zijn tegen één specifiek ontstekingsiwit zoals TNF. Deze antilichamen blokkeren dus de werking van TNF en doorbreken hiermee de vicieuze cirkel van een chronische darmontsteking.

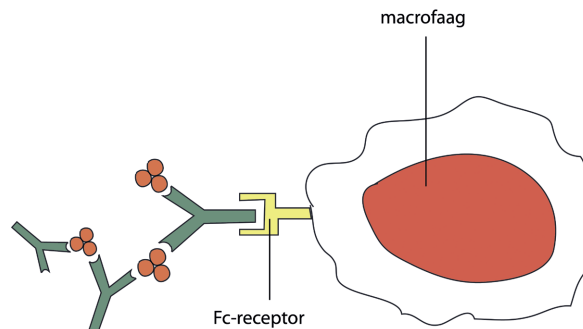


De ontwikkeling van TNF-blokkerende antilichamen begon in de jaren 90 en betekende een grote doorbraak voor de behandeling van inflammatoire darmziekten. TNF-blokkade werkt bij ruim de helft van de patiënten goed, maar slaat helaas bij het resterende deel niet aan.

Daarnaast zien we dat de behandeling bij een deel van de patiënten na verloop van tijd haar werking verliest of bijwerkingen geeft waardoor ze moet worden gestaakt.

Dit promotieonderzoek dient twee doeleinden. We zoeken manieren die bij kunnen dragen aan een betere werking van anti-TNF. Daarnaast zoeken we factoren die vooraf kunnen voorspellen bij wie anti-TNF-therapie zal aanslaan, zodat patiënten er niet zinloos aan worden blootgesteld.

Een anti-TNF-antilichaam bestaat uit twee armen en een staart, genaamd de Fc-staart. Elke arm kan een TNF-eiwit blokkeren. De Fc-staart wordt herkend door Fc-receptoren. Dit zijn eiwitten op macrofagen waar de Fc-staart precies op past, als een sleutel in een slot. De effectiviteit van anti-TNF werd in eerste instantie toegedicht aan het blokkeren van TNF door de armen van het antilichaam, de aanwezigheid van de Fc-staart leek irrelevant. Daarom zijn er anti-TNF-antilichamen ontwikkeld waarvan de Fc-staart niet meer op Fc-receptoren past, maar dit leidde tot de onverwachte bevinding dat deze medicijnen minder goed bleken te werken bij patiënten.



Dit proefschrift onderzoekt de onverwacht zinnvolle effecten van de Fc-staart van anti-TNF-antilichamen. Hiervoor evalueren we een anti-TNF-antilichaam met een sterkere binding aan Fc-receptoren. Tegelijkertijd meten we de veranderingen in het gedrag van macrofagen als ze met hun Fc-receptoren de Fc-staart van anti-TNF herkennen.

in **hoofdstuk 1** wordt de huidige stand van zaken samengevat over het gedrag van macrofagen in de darm van patiënten met inflammatoire darmziekten. Als de ziekte actief is, scheiden macrofagen stoffen uit waardoor de ontsteking in stand wordt gehouden. Dit gedrag noemen we pro-inflammatoir. We beschrijven wat er tot nu toe bekend is over de manier waarop anti-TNF dit gedrag van macrofagen kan terugdraaien en daarmee darmontsteking remt.

In **hoofdstuk 2** laten we zien dat de werking van anti-TNF in de darm verloren gaat als muizen geen Fc-receptoren meer hebben. Vervolgens hebben we een anti-TNF-antilichaam getest waarvan de Fc-staart zo is gemanipuleerd dat de binding met Fc-receptoren op macrofagen is versterkt. De genezende werking van anti-TNF neemt hiermee toe in muizen met darmontsteking. Dit gaat tevens gepaard met een toename van macrofagen met een ontstekingsremmend karakter. Experimenten met humane macrofagen in een petrischaal tonen vergelijkbare resultaten.

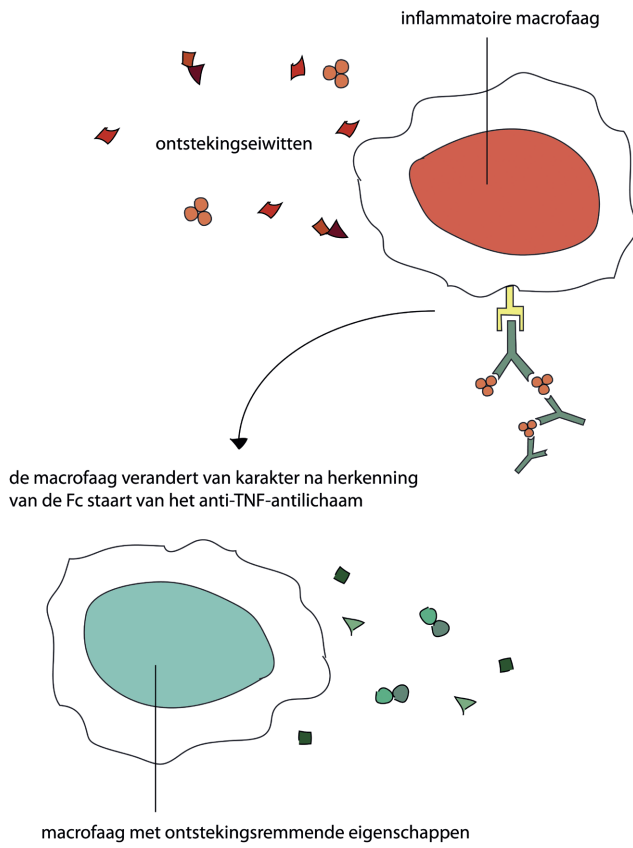
Met behulp van het kweken van humane cellen hebben we in **hoofdstuk 3** onderzocht welke eigenschappen van een pro-inflammatoire macrofaag worden teruggedraaid door het binden van de Fc-staart van anti-TNF. Dit wordt gekenmerkt door afname van de productie van ontstekings-eiwit IL-23 en een toegenomen productie van IL-10. Dit is een eiwit dat juist een ontstekingsremmende werking heeft.

In **hoofdstuk 4** tonen we in muizen aan dat dit ontstekingsremmende eiwit IL-10 noodzakelijk is voor macrofagen om tijdens anti-TNF therapie de ontsteking in de darm te herstellen.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we het karakter van macrofagen in het vetweefsel rondom de ontstoken darm. Bij patiënten met de ziekte van Crohn blijkt een toename van macrofagen met een pro-inflammatoir karakter.

In **hoofdstuk 6** bediscussiëren we onze bevindingen in het licht van de huidige wetenschap en definiëren we ons toekomstperspectief.

Concluderend levert dit proefschrift bewijs dat de Fc-staart een belangrijke rol speelt binnen de genezende werking van anti-TNF-antilichamen in inflammatoire darmziekten en dat macrofagen hier een sturende rol in hebben. We hopen dat deze resultaten in de toekomst kunnen bijdragen aan een betere behandeling voor patiënten.



## CONTRIBUTING AUTHORS

### **Marte A.J. Becker**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

### **Willem A. Bemelman**

Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

### **Arthur Bentlage**

Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, Amsterdam, The Netherlands.

### **Jarmila D. van der Bilt**

Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.  
Department of Surgery, Flevoziekenhuis, Almere, The Netherlands.

### **Christianne J. Buskens**

Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

### **Gijs R. van den Brink**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.  
Roche Innovation Center Basel, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland.

### **Jill W. Claassens**

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

### **G.R.A.M. D'Haens**

Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

### **Terrence L. Geiger**

Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA.



**Anouk K. Gloudemans**

Janssen Prevention Center of Janssen Vaccines & Prevention BV, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands.

**Pim J. Koelink**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Hannelie Korf**

Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders [TARGID], Department of Clinical and Experimental Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium.

**Alon D. Levin**

Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Bofeng Li**

Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA.

**Jenifer Lum**

Janssen Prevention Center, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson, Leiden, The Netherlands.

**Marijn van der Neut Kofschoten**

Janssen Infectious Diseases and Vaccines, Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson, Leiden, The Netherlands.

**Charlotte P. Peters**

Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Cyriel Y. Ponsioen**

Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Theo Rispens**

Department of Immunopathology, Sanquin Research Landsteiner Laboratory, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

**Manon van Roest**

Tytgat Insitute for Liver & Intestinal Research, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

**João G. Sabino**

Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders [TARGID], Department of Clinical and Experimental Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium.

**Karin A. van Schie**

Department of Immunopathology, Sanquin Research Landsteiner Laboratory, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

**Anje A. te Velde**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

**J. Sjef Verbeek**

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

**Séverine Vermeire**

Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID), Department of Clinical and Experimental Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium.

**Gestur Vidarsson**

Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, Amsterdam, The Netherlands.

**Remco Visser**

Department of Experimental Immunohematology, Sanquin Research, Amsterdam, The Netherlands.

**Esther W.M. Vogels**

Tytgat Insitute for Liver & Intestinal Research, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

**Liset Westera**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Manon E. Wildenberg**

Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

**Angélique B. van 't Wout**

Janssen Prevention Center of Janssen Vaccines & Prevention BV, Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Leiden, The Netherlands.

## DANKWOORD

Graag wil ik als eerste mijn promotor Gijs van den Brink bedanken. Wat een geluk dat ik in jouw groep mocht komen! Door de vrijheid die je gaf om elk proefje te doen dat er maar te bedenken was, voelde ik me als een kleuter in een knutsel les waar je erop los mocht klieren, met elke week een nieuw grafiekje als resultaat. Jouw passie voor onderzoek, aanmoediging en vermogen om mee te buigen met onverwachte bevindingen zijn heel inspirerend. En wat een team had je om je heen verzameld!

Manon, zonder jou als co-promotor was het niks geworden, jij hebt me zoveel geleerd! Jouw ervaring als wetenschapper en het gemak waarmee je nieuwe technieken uitprobeert waren erg motiverend. Ik gun elke PhD-student de begeleiding die jij me hebt gegeven.

Pim, als tweede co-promotor en gezellige kamergenoot ben ik je heel dankbaar voor de ontelbare momenten dat ik met je kon sparren. En jij hebt door je harde werk het IL-10 project tot een fantastisch eindresultaat gebracht!

Mijn tweede promotor Geert D'Haens, door samen poli te mogen doen heb ik gezien hoe je voor iedere IBD patiënt een behandelplan weet te bedenken, hoe lastig dit ook kan zijn, en dit zoveel mogelijk op wetenschap weet te baseren. Ik kijk er naar uit de komende jaren nog veel van je te leren.

Geachte Prof. dr. H. Spits, Prof. dr. T.W. Kuipers, Prof. dr. S. Vermeire, Prof. dr. Y. Chowers, Dr. K.B. Gecse en Dr. G. Vidarsson, dank voor uw tijd en aandacht als leden van mijn promotiecommissie. Beste Gestur, veel dank voor de constructieve gesprekken en mooie samenwerking.

Mijn paranimfen! Alon, ik bewonder jouw toewijding en geduld, dank voor de manier waarop je me hebt ingewijd in het lab, we gaan factor X nog wel vinden! Lieve Anne, zo bij elkaar opgeteld lijken al die jaren van vriendschap één grote vakantie, je bent al 16 jaar een hele dierbare vriendin binnen onze allerleukste Amsterdamse vriendengroep!

De mensen uit de groep van Gijs en de rest van het Tytgat instituut, van huisband 'the Jolly Pipettes' tot de mensen met wie ik gerandomiseerd aan tafel mocht zitten bij het Tytgat kerstdiner, dank voor de geweldige sfeer. En datzelfde geldt voor de arts-assistenten en stafleden in het AMC waar ik nu mee mag samenwerken om het MDL vak in de vingers te krijgen.

Tenslotte ben ik een geluksvogel met mama's grenzeloze fantasie, Jaaps rustgevende bedachtzaamheid, papa's hersenspingsels en Johannes voor dat gene dat alleen tweelingen begrijpen. En dan nog mijn lief Gijs, naast jou wordt elke tegenslag een druppel in het water rondom onze woonboot, hier schijnt altijd de zon, jij bent mijn alles!