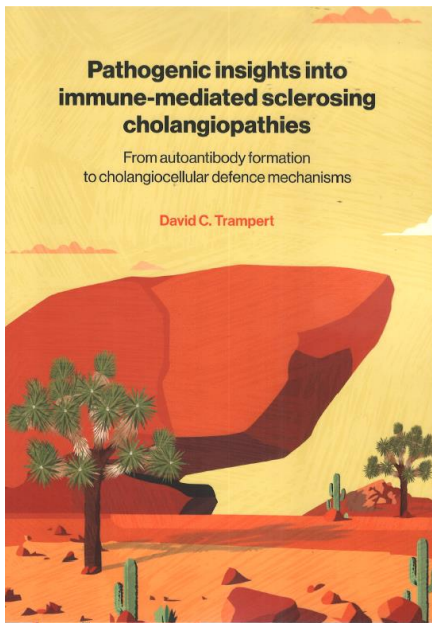




Samenvatting proefschrift D.C. Trampert

‘Pathogenic insights into immune-mediated sclerosing cholangiopathies: From autoantibody formation to cholangiocellular defence mechanisms’

**Promotiedatum: 19 september 2025
Universiteit van Amsterdam**

Promotores:

Prof. dr. U.H.W. Beuers

Prof. dr. K.F.J. van de Graaf

Dit proefschrift richt zich op de pathogenese van twee immuun-gemedieerde cholestatische leverziekten: primaire scleroserende cholangitis (PSC) en IgG4-gerelateerde cholangitis (IRC). In beide aandoeningen is er sprake van galweginsteking en strictuurvorming met cholestase, leverschade en uiteindelijk de noodzaak voor levertransplantatie tot gevolg. PSC komt vaak voor in combinatie met inflammatoire darmziekte en kent buiten een zwakke aanbeveling voor ursodeoxycholzuur weinig effectieve behandelopties om ziekteprogressie te remmen. IRC is onderdeel van de systeemziekte IgG4-gerelateerde ziekte (IgG4-RD), wat zich vaak manifesteert in secretoire organen zoals de galwegen en alvleesklier. IRC is diagnostisch moeilijk te onderscheiden van PSC en cholangiocarcinoom, maar patiënten reageren doorgaans goed op behandeling met glucocorticosteroiden. In de pathogenese van zowel PSC en IRC spelen verschillende B en T lymfocyt subsets een rol, zijn er een beperkt aantal autoantistoffen en autoantigenen beschreven, en lijkt de secretoire functie van het galwegepitheel mogelijk aangedaan.

Daartoe hebben wij eerst in humane cholangiocyten pH-regulerende eiwitten, zoals de ion transporters SLC9A1, SLC26A2 en SLC26A6, geïdentificeerd die een rol spelen in de bescherming van het galwegepitheel tegen toxische galzuren. Mogelijk dat de huidige PPAR-agonist geneesmiddelen SLC transporters opreguleren en zo beschermingen op het niveau van de galwegen bevorderen.

In de meerderheid van ons PSC en IRC cohort hebben wij autoantistoffen gevonden gericht tegen koolzuuranhydrase 5B (CA5B), een enzym verantwoordelijk voor de buffering van $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Geïsoleerde autoantistoffen zijn functioneel door het remmen van humane CA enzymen. In cholangiocyten lijkt CA5B een rol te hebben in cellulaire respiratie, lactaat productie en bescherming tegen toxische galzuren. Dit is voor PSC interessant omdat CA enzymen naast integrine $\alpha\beta 6$ de enige beschreven galweg autoantigenen zijn met functionele autoantistoffen.

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*

Wij laten verder zien dat IRC patiënten ook autoantistoffen hebben tegen laminine 5 I I, galec-tine-3 en prohibitin I, naast het eerder aangetoonde annexine A I I. Laminine 5 I I is een extra-cellulair matrix eiwit wat door de cholangiocyten zelf geproduceerd en uitgescheiden wordt naast fibroblasten. Laminine 5 I I versterkt de barrièrefunctie van galwegcellen, ook als er T lymfocyt-geïnduceerde ontsteking schade optreedt, en beschermt tegen toxische galzuren. Ondanks het vinden van autoantistoffen is er geen duidelijke rol voor galec-tine-3 of prohibitin I in galweg bescherming, maar is er literatuur die wijst naar een rol in de B en T lymfocyten zelf.

Tot slot bespreekt dit proefschrift hoe de geïdentificeerde autoantistoffen in PSC en IRC de endogene functie van de desbetreffende autoantigenen zou kunnen verhinderen en daarmee galwegschade zou kunnen veroorzaken. Beschermingsmechanismen van het galwegepithel die daarbij in het geding komen lijken te bestaan uit: (i) HCO₃⁻ productie en secretie, (ii) een sensorisch component en (iii) de epitheliale barrière integriteit, wat gezamenlijk de “cholangiocyte defence triangle” vormt.

Aan de publicatie van dit proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de Nederlandse Vereniging voor Hepatologie.

*Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org*