



Samenvatting proefschrift R.H.J. Kersten

‘Cholangiocellular defense mechanisms in IgG4-related cholangitis: Role of autoantigens and autoantibodies’

Promotiedatum: 22 mei 2024
Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. U.H.W. Beuers
Prof. dr. K.F.J. van de Graaf

Het onderzoek in dit proefschrift betreft IgG4-gerelateerde cholangitis, de voornaamste hepatobiliaire manifestatie van IgG4-gerelateerde ziekte. IgG4-gerelateerde systemische ziekte veroorzaakt inflammatie en fibrose vorming in de aangedane organen. Alhoewel bijna elk orgaan kan worden beschadigd in IgG4-gerelateerde ziekte, zijn secretoire organen zoals de galwegen, pancreas, speekselklieren en traanklieren het vaakst betrokken.

Eerder onderzoek naar IgG4-gerelateerde ziekte toonde aan dat patiënten positief zijn voor verschillende IgG4-specifieke autoantilichamen. De mogelijke rol van deze autoantilichamen en corresponderende auto-antigenen in de pathogenese van IgG4-gerelateerde cholangitis was echter nog niet onderzocht. Wel was al voor de aanvang van deze thesis beschreven dat deze auto-antigenen betrokken zijn bij hormoon- en ion-secretie, barrièrefunctie, en cholestase vorming.

De opmerkelijke voorkeur van IgG4-gerelateerde ziekte om zich in secretoire organen te manifesteren, samen met de bekende secretoire functies van de eiwitten waartegen de auto-antilichamen gericht zijn, leidde tot de hypothese dat een disfunctionele secretoire component mogelijk bijdraagt aan de pathogenese van IgG4-gerelateerde cholangitis. Onder deze veronderstelling zou de binding van auto-antilichamen aan deze eiwitten kunnen leiden tot een directe aantasting van de cholangiocellulaire secretoire functies en de tegen toxische galzuren beschermende “biliaire bicarbonaat paraplu” (PMID: 21932391).

Onderzoek uit deze thesis toonde aan dat het auto-antigen annexin A11 de biliaire bicarbonaat paraplu versterkt door de insertie te mediëren van het chloride kanaal ANO1/TMEM16A in de apicale cholangiocyt membraan. Insertie van ANO1/TMEM16A in de apicale cholangiocyte membraan werd verhinderd na behandeling met patiënt serum positief voor autoantistoffen tegen annexin A11 (PMID: 34718050). Ten aanzien van het autoantigen laminin 511-E8, toonde werk uit deze thesis aan dat laminin 511 zowel de cholangiocellulaire barrière versterkt als ion secretie bevordert. Hiermee beschermt laminin 511 cholangiocyten tegen toxische galzouten. Een pathogene rol voor anti-laminin 511-E8 auto-antilichamen lijkt op basis van de bevindingen denkbaar. Een beschermende cholangiocellulaire rol voor de autoantigenen galectin-3 en prohibitin 1 werd op basis van ons onderzoek niet duidelijk. Samenvattend lijkt het mogelijk dat interacties van autoantistoffen met de autoantigen annexin A11 en laminin 511-E8 een rol spelen in de pathogenese van inflammatie en fibrose vorming in IgG4-gerelateerde cholangitis (PMID: 38332916).

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

Voor proefschriftsamenvattingen zie:
www.hepatologie.org