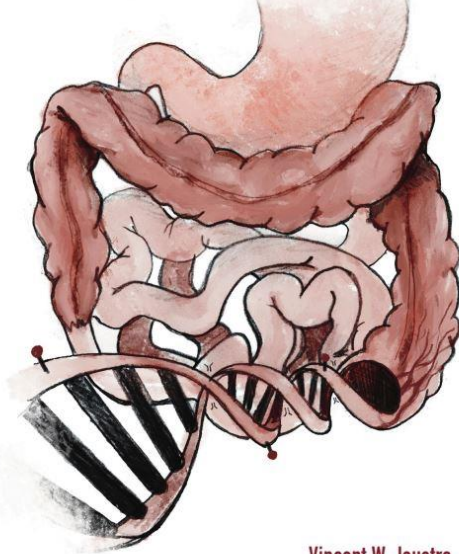


PHARMACO-EPIGENETIC BIOMARKERS AND
OPTIMIZATION OF POST-OPERATIVE MANAGEMENT IN
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE



Vincent W. Joustra

Samenvatting van het proefschrift

V.W. Joustra
"Pharmaco-epigenetic biomarkers and optimization of post-operative management in inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 20 december 2023

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R.A.M. D'Haens

Prof. dr. W.J. de Jonge

Copromotor:

Dr. P. Henneman

Dr. A.Y.F. Li Yim

In dit proefschrift, bestaande uit twee delen, bespreken we verschillende benaderingen met betrekking tot gepersonaliseerde therapiekeuze én postoperatieve behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD). In deel I richten we ons met name op de identificatie van farmaco-epigenetische biomarkers door middel van epigenoom-wijde DNA methylatie analyses in perifeer bloed van IBD-patiënten. Ondanks enorme therapeutische vooruitgang de afgelopen jaren reageert helaas nog steeds een groot gedeelte van de IBD-populatie onvoldoende op de huidige medicamenteuze therapie. Doormiddel van epigenoom-wijde associatie analyses en het gebruik van geavanceerde machine learning tonen wij in dit proefschrift 3 modellen die, op voorhand, endoscopisch- én klinische response op behandeling met vedolizumab en ustekinumab bij de ziekte van Crohn en tofacitinib bij colitis ulcerosa, kunnen voorspellen. Deze modellen zijn gebaseerd op een combinatie van verschillende epigenetische biomarkers, die tevens hyperstabiel over de tijd zijn. Toekomstig klinisch onderzoek zal nodig zijn om de uiteindelijke vertaalslag naar de klinische praktijk te maken, alsmede een beter begrip te krijgen van de biologie achter deze profielen. In deel II richten we ons op de postoperatieve behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn, waarbij de huidige behandelstrategieën voor het postoperatieve beloop werden eëvalueerd.

Belangrijke bevinding hierbij is de observatie van een cumulatief effect van meerdere risicofactoren voor het ontwikkelen van vroeg endoscopisch recidief, waarbij het bezit van 3 of meer factoren een betere risico-inschatting lijkt te bieden. Hierdoor lijkt in slechts een kleine subset van de totale post-operatieve populatie, profylactische medicatie t.o.v. een endoscopisch gedreven management gerechtvaardigd te zijn. Tot slot onderzochten we de mogelijkheid om met epigenoom-wijde methylatie analyse gepersonaliseerde profylactische behandelbeslissingen mogelijk te maken in de postoperatieve setting maar vonden echter geen duidelijk signaal.