



## Samenvatting van het proefschrift

W.T. van Haaften

*"Biomarkers, Models and Mechanisms of Intestinal Fibrosis"*

**Promotiedatum:** 11 september 2019

**Universiteit:** Rijksuniversiteit Groningen

**Promotores:**

Prof. dr. P. Olinga

Prof. dr. G. Dijkstra

**Copromotores:**

Dr. M. Boersema

De pathogenese van darmfibrose in de ziekte van Crohn is complex en nog niet geheel bekend. Daarnaast is er tot op heden geen biomarker beschikbaar waarmee men de hoeveelheid darmfibrose kan monitoren, en zijn er geen medicamenteuze anti-fibrotische therapieën beschikbaar. Om het mechanisme achter het ontstaan van darmfibrose te bestuderen, anti-fibrotische middelen te testen en om biomarkers voor darmfibrose te vinden, zijn relevante (dier)modellen nodig. Daarnaast zijn relevante biomarkers voor darmfibrose nodig om de effectiviteit van anti-fibrotische medicijnen in de mens in een klinische trial te testen.

In deel I van dit proefschrift werd onderzocht of serologische markers voor opbouw en afbraak van collageen, gebruikt kunnen worden om de ziekte van Crohn met een fibroserend phenotype (Montreal B2) te kunnen onderscheiden van een ontstekingsfenotype (Montreal B1) danwel een fenotype met fistelende ziekte (Montreal B3). Een van de markers voor de afbraak van collageen type III, bleek echter met name fistelende ziekte te kunnen differentiëren van ontstekende of fibroserende ziekte. Daarnaast werd de effectiviteit van serologische markers (voor opbouw en afbraak van collageen type III (Pro-C3 en C3M) en IV (Pro-C4 en C4M), en van door matrix metalloproteinases afgebroken en gecitrulineerd vimentine (VICM)) om klinische respons op tumor necrose factor-alfa blokkers te kunnen voorspellen, onderzocht. In deze pilotstudies bleken VICM en C4M klinische respons op TNF-alfa blokkers te kunnen voorspellen. Verdere validatie van

deze markers in groter opgezette prospectieve en endoscopie gecorreleerde studies, is nodig.

In deel II van dit proefschrift wordt ten eerste aan de hand van gen-expressie van genen die betrokken zijn bij het ontstaan van fibrose en die zijn verhoogd in door darmfibrose aangedane darm, besproken of anti-fibrotische middelen hierop zouden kunnen aangrijpen. Daarnaast wordt er een nieuw ex vivo humaan model gepresenteerd om darmfibrose en anti-fibrotische middelen te kunnen bestuderen. Ook wordt de betrokkenheid van activatie van pH receptor ovarian cancer G-protein coupled receptor 1 (OGR1) bij het ontstaan van darmfibrose bevestigd in meerdere diermodellen voor darmfibrose.