



Samenvatting van het proefschrift

J.R. de Bruyn

“Fibrosis and vitamin D in inflammatory bowel disease; IBD considered from both basic and clinical perspectives”

Promotiedatum: 29 juni 2018

Universiteit: Universiteit van Amsterdam

Promotores:

Prof. dr. G.R.A.M. D’Haens

Prof. dr. G.R. van den Brink

Copromotores:

Dr. M.E. Wildenberg

Dr. M. Duijvestein

In het eerste deel van het proefschrift focussen wij ons op fibrose bij inflammatoire darmziekten. Veel patiënten met de ziekte van Crohn ontwikkelen een vernauwing van de darm (stenose). Dit is een ophoping van littekenvormingscellen (fibroblasten). Deze fibroblasten vormen samen de extracellulaire matrix, en overschot hiervan leidt tot fibrose dus vernauwing. Wij laten in dit proefschrift zien dat met name genen gerelateerd aan de extracellulaire matrix veranderd zijn in stenotische darmfibroblasten van patiënten met de ziekte van Crohn die geopereerd werden in verband met een stenose, ten opzichte van normale darmfibroblasten van dezelfde patiënten. Stenotische fibroblasten reageren anders op toegenomen weefselstijfheid dan normale fibroblasten, waardoor in een stenose de extracellulaire matrix niet wordt afgebroken en deze fibroblasten in een vicieuze cirkel belanden van extracellulaire matrix productie. Door het remmen van lysyl oxidase, een enzym dat zorgt voor collageen crosslinking en dus stijfheid van de darm, wordt dit fenotype van deze cellen hersteld. Daardoor zou dit een mogelijke behandeling tegen fibrose kunnen zijn. Er is tot op heden nog vrij weinig bekend over fibrose bij colitis ulcerosa. Wij hebben aangetoond dat patiënten met colitis ulcerosa ook fibrose hebben in vergelijking met niet-IBD patiënten, en dat dit al vroeg in het ziektebeloop aanwezig is.

In het tweede deel van dit proefschrift gaan wij in op vitamine D. Vitamine D heeft ontstekingsremmende effecten in celculturen en diermodellen voor de ziekte van Crohn. Dus zou vitamine D een ontstekingsremmend medicijn kunnen zijn. Wij hebben allereerst aangetoond dat patiënten met Crohn een laag vitamine D gehalte hebben. Daarnaast hebben wij in een grote multicenter gerandomiseerde studie in postoperatieve Crohn patiënten aangetoond dat hoge dosis vitamine D niet leidt tot minder endoscopische of klinische terugkeer van de ziekte dan placebo, ondanks verdubbeling van het serum vitamine D gehalte. Hiermee zou vitamine D deficiëntie eerder een gevolg van ziekteactiviteit kunnen zijn, dan dat het oorzakelijk leidt tot de ziekte van Crohn.