



Samenvatting van het proefschrift

H. Eppinga

"Linking Gut to Skin: the Microbiome and Chronic Inflammatory Diseases"

Promotiedatum: 20 december 2016

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. M.P. Peppelenbosch

Copromotor:

Dr. H.B. Thio

Dr. G.M. Fuhler

Inflammatoire darmziekten (IBD) zijn chronische ontstekingsziekten van het maagdarm stelsel, bestaande uit de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Hoewel IBD en inflammatoire huidziekten zoals psoriasis verschillende organen zijn aangedaan, respectievelijk de darmen en de huid, bestaat het vermoeden van een aanzienlijke overlap tussen deze ziektebeelden, zowel qua presentatie als qua oorzaak. Deze chronische inflammatoire ziekten, zoals IBD en de inflammatoire huidziekten psoriasis en hidradenitis suppurativa (HS), nemen een steeds prominentere plaats in de zorg in. En terwijl onze kennis toeneemt over de afzonderlijke ziekten, blijft het verband tussen de aandoeningen onderbelicht. In dit proefschrift hebben wij getracht de link tussen de darm en huid te exploreren, waarbij wij ons gericht hebben op klinische en microbiële factoren die betrokken zijn bij deze ziekten.

Psoriasis wordt gekarakteriseerd door rode, schilferende plaques op de huid, en HS door pijnlijke ontstekingen en abscessen in de oksels, liezen en het perianale gebied. In eerdere studies is een associatie aangetoond tussen het voorkomen van deze huidziekten en IBD, en ons doel was te onderzoeken of patiënten met zowel een huid- als darmziekte een ander klinisch verloop van de ziekten hebben. Als eerste stelden we vast dat de ziekte IBD vier keer vaker voorkomt in patiënten met psoriasis dan in de algehele populatie in Nederland. Bij aanwezigheid van zowel een inflammatoire huid- als darmziekte, bleek de IBD, met name de ziekte van Crohn, ernstiger te zijn (meer abscessen, fistels en perianale ziekte) dan patiënten die alleen IBD hadden. De huidziekte (psoriasis of HS) was echter juist mild in deze patiënten. Indien een patiënt zowel IBD als psoriasis had, ontwikkelden deze ziekten zich op jongere leeftijd dan wanneer een patiënt slechts één van deze ziekten had. Ook werden andere auto-immuunziekten vaker gezien en werd er agressievere medicatie gebruikt. Al met al, lijkt het erop dat het ziekteverloop in patiënten met zowel IBD als psoriasis anders is dan in patiënten met een van beide ziekten.

De oorzaak van chronische inflammatoire ziekten is complex, en is opgebouwd uit verschillende factoren, namelijk genetische, immunologische en omgevingsfactoren. In IBD, spelen daarnaast ook microbiële factoren in de darm een prominente rol. In hoeverre dat tevens bij IBD - geassocieerde huidziekten zo is, is nog niet eerder onderzocht. Wij onderzochten of in psoriasis en HS dezelfde microbiom (verzamelnaam voor alle bacteriën) verstoringen in de darm kunnen worden gevonden als in IBD. In psoriasis patiënten bleek dit inderdaad zo te zijn, een afname in hoeveelheid van de belangrijke anti-inflammatoire bacterie *Faecalibacterium prausnitzii* werd gevonden. Voor HS echter, konden we geen vergelijkbare verstoring van het microbiom vaststellen. Naast bacteriën, bestaat het microbiom ook uit schimmels/gisten, waar Binnen het humane schimmelrijk is een verlaagde aanwezigheid van *Saccharomyces cerevisiae*, welke geclassificeerd is als een 'goede' gist met afweer modulerende eigenschappen, een van de meest prominente bevindingen in IBD. Wij toonden aan dat *S. cerevisiae* ook verlaagd is in psoriasis patiënten, maar dat deze depletie kan worden hersteld door het gebruik van dimethylfumuraat (DMF), een standaard therapie voor psoriasis. Medicatie gebruik kan dus ook invloed kan hebben op het microbiom, en deze gist kan zowel goede als minder goede gevolgen (bijwerkingen) voor de gezondheid hebben. Potentieel is DMF een therapie voor IBD.

Ook hebben we gevonden dat een andere therapie die veel gebruikt wordt voor psoriasis, UV licht, een verandering van de microbiom samenstelling op de huid en darm kan geven. De zon heeft daarmee mogelijk invloed op het ontstaan of verloop van chronische inflammatoire ziekten.

De nieuwste microbiomontwikkelingen in IBD werden in het proefschrift besproken. Bewijs stapelt zich op dat het microbiom een grote rol speelt in IBD, al weten nog niet of een microbiom verstoring de kip of het ei is. Definitie van IBD-subsets zal in de toekomst nodig zijn om de beste en individuele behandelingen aan patiënten te kunnen bieden. Het ontstaan van de ziekte in elk individu is een samenloop van verschillende omstandigheden en samenkomen van verschillende factoren, die bij geen ieder gelijk is, net zoals het ziekteverloop verschilt tussen patiënten. Patiënten met IBD die bijvoorbeeld ook psoriasis hebben worden daarbij mogelijk geclassificeerd als aparte subset. Door middel van gebruik van een vragenlijst, lieten we zien dat bepaald voedsel de darmklachten, maar niet de huidklachten, in IBD patiënten kan verergeren. Het is bekend dat dieet de samenstelling van het microbiom kan beïnvloeden. Nieuwe microbiom inzichten bieden meer therapeutische mogelijkheden voor IBD patiënten, zoals dieetaanpassingen en lifestyle-interventies, met relatief weinig bijwerkingen. Hiernaast worden er cocktails van bacteriën ontwikkeld, getracht om de disbalans van het microbiom te herstellen. Therapeutische interventies met als target het microbiom staat nog in zijn kinderschoenen, maar zullen ongetwijfeld deel gaan uit maken van het IBD-repertoire in de toekomst.