

University of Groningen

The gut microbiota and inflammatory bowel disease

Collij, Valerie

DOI:
[10.33612/diss.150928851](https://doi.org/10.33612/diss.150928851)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Collij, V. (2021). *The gut microbiota and inflammatory bowel disease: From exploration to clinical translation*. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.150928851>

Copyright

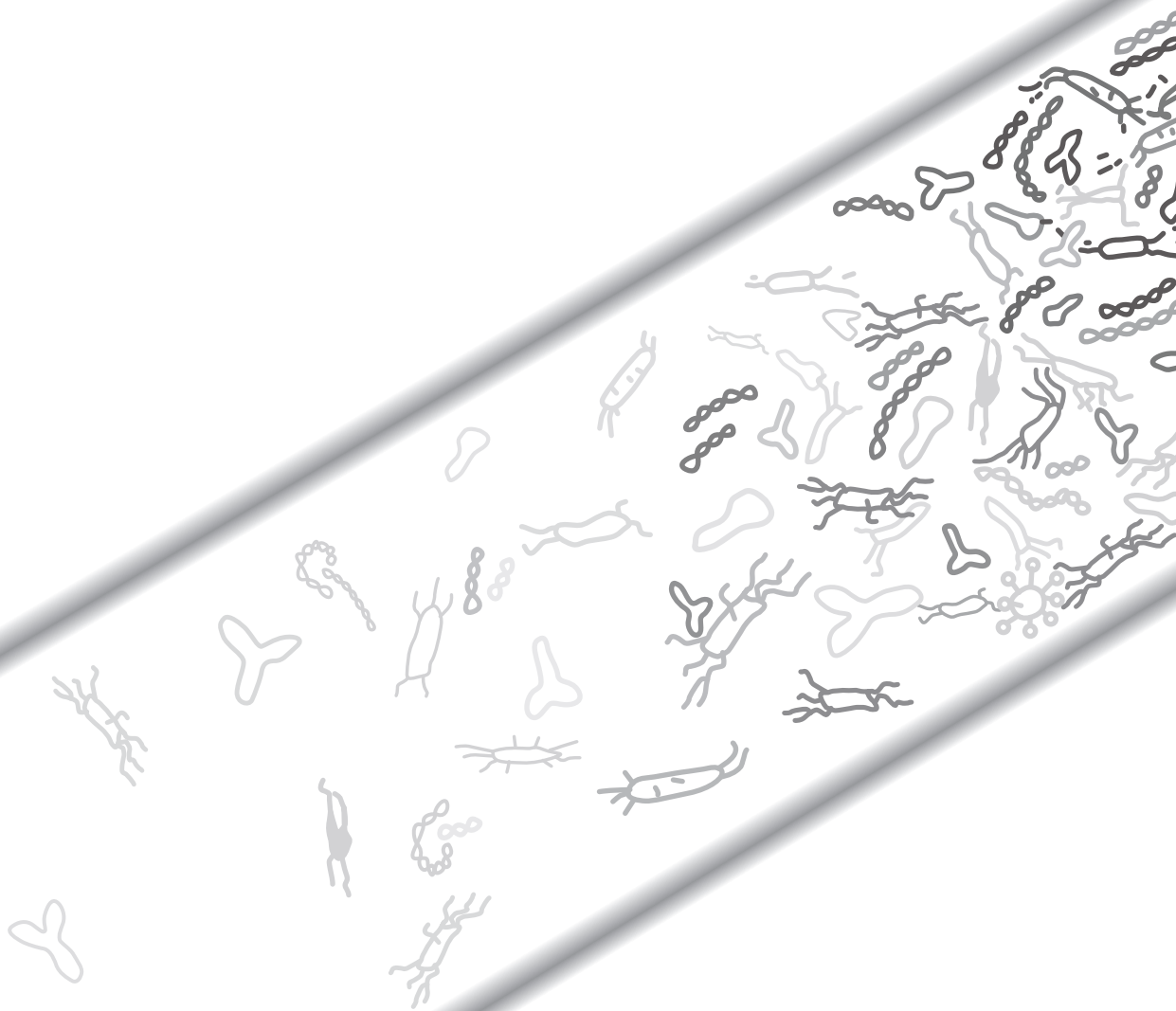
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices



Nederlandse samenvatting

Inflammatoire darmziekten (IBD), waaronder de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, zijn chronische aandoeningen van het maag-darmstelsel, waarbij periodes van ontsteking afgewisseld worden met periodes van remissie. Patiënten ervaren klachten zoals buikpijn, diarree, vermoeidheid, rectaal bloedverlies en gewichtsverlies. Het verloop van de ziekte is erg verschillend tussen IBD-patiënten, waarbij sommige patiënten regelmatig periodes van ontsteking met bijpassende symptomen vertonen, terwijl andere patiënten gedurende lange tijd in remissie blijven en daarbij weinig klachten ervaren. Op dit moment zijn er weinig factoren of biomarkers bekend die per patiënt kunnen voorspellen hoe het ziekteverloop zal zijn en hoe de patiënt zal reageren op specifieke medicatie. Derhalve is het instellen van de juiste behandeling voor individuele IBD-patiënten een grote uitdaging.

Om de werkzaamheid van IBD-behandelingen te vergroten, zijn er in de laatste jaren grote stappen gemaakt om de pathogenese van de ziekte te ontrafelen. De huidige hypothese is dat een individu met genetische predispositie voor IBD een overmatige activatie van het immuunsysteem vertoont als reactie op het microbioom. Het microbioom betreft alle microben die tezamen aanwezig zijn in de darm, en heeft belangrijke functies in ons lichaam, zoals het verteren van voedsel, deelnemen aan het immuunsysteem en de betrokkenheid in de metabolisatie van onder andere medicatie.

In dit proefschrift wordt de rol van het microbioom in IBD en in medicatiegebruik beschreven. In **hoofdstuk 1** wordt als introductie uitgebreid ingegaan op de pathogenese van IBD, hoe IBD behandeld wordt en hoe het microbioom in de context van IBD bestudeerd wordt. Het eerste doel van dit proefschrift was het ontrafelen van de rol van het microbioom op gastro-intestinale ziekten, met als focus IBD. Het eerste deel, genaamd *“Exploring the role of the gut microbiota in IBD”*, beschrijft de rol van het microbioom in IBD en haar subtypen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de veranderingen in het microbioom in patiënten met IBD. Hier worden IBD-patiënten vergeleken met individuen uit de algemene bevolking van Noord-Nederland en met patiënten met prikkelbare darmsyndroom (patiënten die ook gastro-intestinale klachten hebben, echter, zonder aantoonbare ontsteking in de darm). De DNA-sequencing techniek *“metagenomic sequencing”* op de ontlastingsmonsters van de deelnemers, bood de mogelijkheid om zowel de functies van het microbioom in kaart te brengen, als wel virulentie factoren en antibiotica resistentie die geassocieerd zijn met IBD. In dit hoofdstuk wordt daarbij ook de potentie van het microbioom in de klinische praktijk aangetoond, door het resultaat dat het microbioom onderscheid kan maken tussen IBD en prikkelbare darmsyndroom. **Hoofdstuk 3** biedt verdieping in de bevindingen van **hoofdstuk 2**, door te analyseren hoe individuele microben in het microbioom van IBD-patiënten en hun functies met

elkaar samenhangen. Door het bouwen van netwerken op basis van microben die samen voorkomen, zijn er microben geïdentificeerd die veel interactie vertonen met andere microben. Hieruit ontstond de hypothese dat deze bacteriën een belangrijke rol spelen in de pathogenese van IBD, bijvoorbeeld *Escherichia coli* en *Actinomyces graevenitzi*.

In dit proefschrift wordt gebruik gemaakt van ontlastingsmonsters om het microbiom te bepalen, echter, deze monsters geven met name de samenstelling van het microbiom in de *dikke* darm weer. Aangezien de *dunne* darm ook een belangrijke rol speelt in gezondheid, was het doel van **hoofdstuk 4** om het microbiom van de dunne darm in kaart te brengen. Hiervoor zijn ontlastingsmonsters gebruikt van IBD-patiënten met een ileostoma of een ileoanale pouch (i.e. absente dikke darm). Deze dunne darm microbiom werd vergeleken met die van in ontlastingsmonsters van de algemene bevolking van Noord-Nederland (aanwezige dikke darm), en met die van IBD-patiënten die ofwel een geschiedenis met intestinale resecties hebben (deels aanwezige dikke darm) ofwel nooit resecties hebben ondergaan (aanwezige dikke darm). Hierbij werd aangetoond dat het microbiom van de dunne darm bestaat uit bacteriën die ook aanwezig zijn in de mondholte, zoals *Veillonella atypica* en *Streptococcus salivarius*. Aangezien het ook belangrijk is om reeds bestaande bevindingen te valideren hebben we in **hoofdstuk 5** een replicatiestudie verricht. Hierbij was het doel om de interactie van een genetische variant in het *SLC39A8* gen en het microbiom te repliceren. In deze studie waren we in staat om te repliceren dat deze genetische variant geassocieerd is met de ziekte van Crohn, echter, niet dat deze genetische variant geassocieerd is met veranderingen in het microbiom. Ook kwam uit dit hoofdstuk voort dat het van belang is dat het onderzoeksveld meer aandacht richt op het opstellen van gouden standaarden in onderzoek in het microbiom.

Deel II, genaamd "*Clinical application – drugs and (meta)genomics*", had als doel om op basis van de bevindingen van deel I een vertaalslag te maken naar de klinische praktijk. Grote verbeteringen kunnen namelijk aangebracht worden om bijvoorbeeld de ontwikkeling van medicijnen in IBD efficiënter te maken. In **hoofdstuk 6** wordt aangetoond dat nieuwe aangrijpingspunten voor IBD-medicatie kunnen worden geïdentificeerd, door gebruik te maken van genetische informatie. Daarnaast is er in dit hoofdstuk ook aangetoond dat medicatie die bekend is werkzaam te zijn voor andere aandoeningen, potentieel ook interessant kunnen zijn voor gebruik in IBD. In **hoofdstuk 7** lag de focus op het relatief nieuwe medicijn voor IBD, genaamd vedolizumab (een $\alpha 4\beta 7$ -integrine remmer) waarin ontlasting en bloed werd verzameld alvorens en 14 weken na start van behandeling met vedolizumab. In dit hoofdstuk is de potentie aangetoond van het microbiom en circulerende eiwitten om respons op vedolizumab behandeling te voorspellen. Verder zijn veranderingen tijdens behandeling met vedolizumab in kaart gebracht, waarbij met name het microbiom longitudinale veranderingen vertoonden in de responderende

patiënten. In **hoofdstuk 8** wordt de invloed van 41 veel gebruikte medicijnen op het microbioom bestudeerd, in de algemene bevolking van Noord-Nederland en bij patiënten met IBD waarbij co-morbiditeiten en polyfarmacie meer voorkomend zijn. Hier werd aangetoond dat met name maagzuurremmers, laxantia en antibiotica de grootste effecten op het microbioom laten zien. Deze studie draagt bij aan de bevinding dat het microbioom een rol speelt in de werkzaamheid van medicatie en het optreden van bijwerkingen. In **hoofdstuk 9** wordt onze visie beschreven in hoe huidig onderzoek naar het microbioom in IBD verbeterd kan worden en hoe deze verbeteringen bijdragen aan de toepasbaarheid van het microbioom in de klinische praktijk. Deze toepasbaarheid bestaat uit het gebruiken van het microbioom als hulpmiddel om de diagnose IBD te stellen, als voorspeller van respons op behandeling en als therapeutisch middel in IBD. Ten slotte wordt in **hoofdstuk 10** een overzicht gepresenteerd van de belangrijkste bevindingen die beschreven zijn in dit proefschrift, de impact van deze bevindingen in het veld en de limitatie van het gedane onderzoek. Verder wordt mijn opinie beschreven betreffend hoe het microbioom in de klinische praktijk voor patiënten met IBD gebruikt kan worden.

English summary

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic diseases of the gastrointestinal tract in which periods of inflammation are alternated by periods of remission. Patients suffer from complaints such as abdominal pain, diarrhoea, fatigue, rectal bleeding and weight loss. The disease course is very variable across patients with IBD; some patients regularly experience periods of inflammation with the accompanying symptoms, whilst others stay in remission for a long time and experience few symptoms throughout their disease course. Currently, very few clinical parameters or biomarkers are available that can predict how a patients' disease course will develop and/or how the patients will respond to specific treatments. Finding the optimal treatment for each individual IBD patient can therefore be challenging. In recent years, large steps have been made to unravel the pathogenesis of IBD in order to improve IBD therapies. The current hypothesis is that an individual with a genetic predisposition for IBD has an overactivated immune response to the gut microbiota. The gut microbiota consists of all microbes who inhabit the intestine and has important functions in our body, from digesting the food we eat, to participating in the immune system and in the involvement of metabolizing drugs.

In this thesis the role of the gut microbiota in IBD and in medication use is described. In **chapter 1** an expansion is provided on the pathogenesis of IBD, the treatment of IBD and how the gut microbiota can be studied within the context of IBD. The first goal of this thesis was to unravel the role of the gut microbiota in gastrointestinal disorders, focusing on IBD. In part I called "*Exploring the role of the gut microbiota in IBD*" the role of the gut microbiota in IBD and its' subtypes is described. **Chapter 2** describes the gut microbial changes in patients with IBD. Patients with IBD are compared to general population individuals from the Northern part of the Netherlands and to patients with irritable bowel syndrome (IBS), a disorder in which patients also experience gastrointestinal complaints without proven inflammation of the gut. Metagenomic sequencing of the faecal samples offered the opportunity to also study the metabolic functions, virulence factors and antibiotic resistance associated with IBD. In this chapter, the potential of using the gut microbiota in clinical practice is shown since the gut microbiota can be used to distinguish patients with IBD from patients with IBS. **Chapter 3** offers an in-depth analysis of the findings of **chapter 2** by analysing how individual microbes in the gut microbiota of patients with IBD and the functions of these microbes are connected to each other. By building networks based on microbes which co-occur with each other, microbes are identified which show many interactions with other microbes. From this the hypothesis was formed that these bacteria play an important role in the pathogenesis of IBD, such as *Escherichia coli* and *Actinomyces graevenitzi*.

In this thesis faecal samples are used to characterize the gut microbiota, however, these samples mostly reflect the colonic content of the gut microbiota. Since the small intestine also plays an important role in human health, the aim of **chapter 4** was to characterize the gut microbiota of the small intestine. Therefore, faecal samples were used from patients with IBD with an ileostomy or an ileoanal pouch. This small intestinal microbiota was compared to faecal samples of the general population of the Northern part of the Netherlands and to patients with IBD either with or without a medical history of intestinal resections. Here was shown that small intestinal microbiota consists of bacteria which are also present in the oral cavity, such as *Veillonella atypica* and *Streptococcus salivarius*. Since it is also important to validate already existing findings, in **chapter 5** we performed a replication study. The aim of this study was to replicate the interaction of a genetic variant in the *SLC39A8* gene and the gut microbiota. In this study we were able to replicate the finding that this genetic variant is associated with Crohn's disease, however, this genetic variant is not associated with alterations of the gut microbiota. Therefore, it is of utmost importance to develop a golden standard in performing gut microbiota research.

Part II, called "*Clinical application – drugs and (meta)genomics*" had the goal to translate the findings from part I towards clinical practice. Major improvements can be made in adding more efficiency in the development of drugs in IBD. In **chapter 6** is shown that drug targets for IBD medication could be identified by using genetic information. Furthermore, certain drugs used for other indications could potentially be interesting for use in IBD. In **chapter 7** the focus was on a relatively new drug for IBD called vedolizumab (an $\alpha 4\beta 7$ -integrin inhibitor), of which faecal and blood samples were collected before and 14 weeks after start of vedolizumab treatment. In this chapter the potential of the gut microbiota and circulating proteins was shown to predict response to vedolizumab treatment. Furthermore, alterations during vedolizumab treatment have been identified, in which the gut microbiota showed the most pronounced longitudinal alterations in patients with IBD who responded to the vedolizumab treatment. In **chapter 8** the influence of 41 commonly used drugs on the gut microbiota is studied, in the general population and in patients with IBD in which co-morbidities and polypharmacy are more common. Here is shown that proton pump inhibitors, laxatives and antibiotics display the largest effects on the gut microbiota. This study contributes to identifying the role of the gut microbiota in the working mechanism of drugs and in the occurrence of side effects. In **chapter 9** my vision on how to improve current research on the gut microbiota in IBD is explained and how these improvements contribute to clinical application of the gut microbiota in IBD. This clinical application consists of using the gut microbiota as a tool to diagnose IBD, as predictor of treatment response or as a therapeutic option in IBD. Finally, in **chapter 10**, an overview is presented about the most important findings of this thesis, the impact of these findings in the research field and the limitations of the performed research. Furthermore, my opinion describing on how the gut microbiota can be used in clinical practice in IBD is provided.

Curriculum vitae

Valerie Collij was born on April 2nd 1993 in Groningen, the Netherlands. After finishing Atheneum with honor at the Augustinus College in Groningen, she started her Medicine study at the University of Groningen in 2011. During her bachelor, Valerie completed the Junior Scientific Masterclass Honours program and came in contact with conducting research. After earning her Bachelor's degree in 2014 she performed her Master's research project at the Department of Gastroenterology & Hepatology in combination with the Department of Genetics at the University Medical Center Groningen. The results formed the basis for her first manuscript which she used to successfully apply for a personal MD-PhD grant in 2015. This allowed her to pursue a PhD degree under the joined supervision of prof. dr. Rinse K. Weersma, prof. dr. Jingyuan Fu and dr. Arnau Vich Vila, thereby studying the gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease. This has been done with three intermittent 1-year periods of fulltime research, while simultaneously completing her master of Medicine. During the years of research, Valerie has presented at multiple congresses and received the UEF-JSM Talent Award. She performed her clinical rotations in the University Medical Center Groningen, Treant Scheper Hospital in Emmen and Isala hospital in Zwolle and obtained her medical degree in July 2019. After defending her thesis, Valerie will continue her research as a postdoctoral researcher at the University Medical Center Groningen and she is pursuing a career combining research with becoming a gastroenterologist.

Valerie is together with Ralph Mennes and their daughter Eline was born in November 2019.

List of publications

Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, Park YR, Raychaudhuri S, Pouget JG, Hübenthal M, Folseraas T, Wang Y, Esko T, Metspalu A, Westra HJ, Franke L, Pers TH, Weersma RK, [Collij V](#), D'Amato M, Halfvarson J, Jensen AB, Lieb W, Degenhardt F, Forstner AJ, Hofmann A; International IBD Genetics Consortium (IBDGC); International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS); International PSC Study Group (IPSCSG); Genetic Analysis of Psoriasis Consortium (GAPC); Psoriasis Association Genetics Extension (PAGE), Schreiber S, Mrowietz U, Juran BD, Lazaridis KN, Brunak S, Dale AM, Trembath RC, Weidinger S, Weichenthal M, Ellinghaus E, Elder JT, Barker JN, Andreassen OA, McGovern DP, Karlsen TH, Barrett JC, Parkes M, Brown MA, Franke A. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. **Nat Genet.** 2016;48:510-518.

[Collij V](#), Festen EA, Alberts R, Weersma RK. Drug repositioning in inflammatory bowel disease based on genetic information. **Inflamm Bowel Dis.** 2016;22:2562-2570.

Vich Vila A*, Imhann F*, [Collij V](#)*, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, Kurilshikov A, Bonder MJ, Jiang X, Tigchelaar EF, Dekens J, Peters V, Voskuil MD, Visschedijk MC, van Dullemen HM, Keszhelyi D, Swertz MA, Franke L, Alberts R, Festen EAM, Dijkstra G, Masclee AAM, Hofker MH, Xavier RJ, Alm EJ, Fu J, Wijmenga C, Jonkers DMAE, Zhernakova A, Weersma RK. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. **Sci Transl Med.** 2018;10:eaap8914.

Imhann F, Van der Velde KJ, Barbieri R, Alberts R, Voskuil MD, Vich Vila A, [Collij V](#), Spekhorst LM, Van der Sloot KWJ, Peters V, Van Dullemen HM, Visschedijk MC, Festen EAM, Swertz MA, Dijkstra G, Weersma RK. The 1000IBD project: multi-omics data of 1000 inflammatory bowel disease patients; data release 1. **BMC Gastroenterol.** 2019;19:5.

[Collij V](#), Imhann F, Vich Vila A, Fu J, Dijkstra G, Festen EAM, Voskuil MD, Daly MJ, Xavier RJ, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. SLC39A8 missense variant is associated with Crohn's disease but does not have a major impact on gut microbiome composition in healthy subjects. **PLoS One.** 2019;14:e0211328.

Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, Jankipersadsing SA, Imhann F, [Collij V](#), Bonder MJ, Jiang X, Gurry T, Alm EJ, D'Amato M, Weersma RK, Scherjon S, Wijmenga C, Fu J, Kurilshikov A, Zhernakova A. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. **Gut Microbes.** 2019;10:358-366.

Klaassen MAY*, Imhann F*, [Collij V](#), Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Dijkstra G, Festen EAM, Gacesa R, Vich Vila A, Weersma RK. Anti-inflammatory gut microbial pathways are decreased during Crohn's disease exacerbations. **J Crohns Colitis.** 2019;13:1439-1449.

Vich Vila A, [Collij V](#), Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, Mujagic Z, Jonkers DMAE, Masclee AAM, Fu J, Kurilshikov A, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. **Nat Commun.** 2020;11:362.

Hu S*, Vich Vila A*, Gacesa R*, [Collij V*](#), Stevens C, Fu JM, Wong I, Talkowski ME, Rivas MA, Imhann F, Bolte L, van Dullemen H, Dijkstra G, Visschedijk MC, Festen EA, Xavier RJ, Fu J, Daly MJ, Wijmenga C, Zhernakova A, Kurilshikov A, Weersma RK. Whole exome sequencing analyses reveal gene-microbiota interactions in the context of IBD. **Gut.** 2020:gutjnl-2019-319706.

Chen L, [Collij V](#), Jaeger M, van den Munckhof ICL, Vich Vila A, Kurilshikov A, Gacesa R, Sinha T, Oosting M, Joosten LAB, Rutten JHW, Riksen NP, Xavier RJ, Kuipers F, Wijmenga C, Zhernakova A, Netea MG, Weersma RK, Fu J. Gut microbial co-abundance networks show specificity in inflammatory bowel disease and obesity. **Nature Communications** 2020;11:4018

[Collij V](#), Klaassen MAY, Weersma RK, Vich Vila A. Gut microbiota in inflammatory bowel diseases: Moving from basic science to clinical applications. **Human Genetics** 2020: doi: 10.1007/s00439-020-02218-3

Ruigrok RAAA, [Collij V](#), Sureda P, Klaassen MAY, Bolte LA, Jansen BH, Voskuil MD, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK, Vich Vila A. The composition and metabolic potential of the human small intestinal microbiota and its possible implications in IBD. *Submitted*

Bolte LA*, Klaassen MAY*, [Collij V](#), Vich Vila A, Fu J, Van der Meulen TA, de Haan JJ, Versteegen G, Dotinga A, Zhernakova A, Wijmenga C, Weersma RK, Imhann F. Patient attitudes towards faecal sampling for gut microbiome studies and clinical care reveal positive engagement and room for improvement. *Submitted*

Bolte LA, Vich Vila A, Imhann F, [Collij V](#), Gacesa R, Peters V, Wijmenga C, Kurilshikov A, Campmans-Kuijpers MJE, Fu J, Dijkstra G, Zhernakova A, Weersma RK. Long-term dietary patterns are associated with pro- and anti-inflammatory features of the gut microbiome. *Submitted*

[Collij V](#), Klaassen MAY, Uniken Venema WTC, Bangma A, Hu S, Jansen BH, Dijkstra G, Festen EAM, Visschedijk MC, Samsom JN, Gacesa R, Vich Vila A, Weersma RK. Gut microbiome and proteomic changes as biomarker of response to vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Submitted*

Dankwoord | Acknowledgements

Daar gaan we dan! Na al die jaren die ontzettend snel voorbij zijn gevlogen is het dan mijn beurt om dit dankwoord te schrijven. Ik kijk met veel plezier terug naar mijn onderzoeksjaren en ik ben blij dat ik nog een aantal jaren fulltime onderzoek mag doen. Een proefschrift maken lukt zeker niet alleen en ik kan met recht zeggen dat dit proefschrift met behulp van velen tot stand is gekomen. Bedankt voor alle inspiratie, vertrouwen en plezier die ik ervaren heb bij deze grote samenwerking! Graag gebruik ik deze kans om een aantal mensen persoonlijk te bedanken.

Allereerst wil ik graag alle patiënten bedanken die belangeloos deel hebben genomen aan wetenschappelijk onderzoek. Ontlasting verzamelen, het vervolgens thuis in de vriezer bewaren en lange vragenlijsten invullen is ontzettend waardevol en zonder deze investering was dit proefschrift er nooit geweest. Veel dank daarvoor.

Dit proefschrift was er nooit geweest zonder de motivatie, inspiratie en vertrouwen van mijn (co)promotoren.

Prof. dr. R.K.Weersma, beste Rinse, wat is de IBD-groep gegroeid de laatste jaren. Jij weet als geen ander op de hoogte te zijn van alle lopende zaken, zonder de details uit het oog te verliezen. Bedankt voor al je vertrouwen in mij en ik ben blij dat je me de kans gegeven hebt om het onderzoek doen een aantal jaren voort te zetten. Je enthousiasme, je strategisch vermogen en je skills om werk te combineren met een gezin is voor mij inspirerend en ik hoop dat we nog een lange tijd onze samenwerking kunnen voortzetten.

Prof. dr. J.Fu, dear Jing, I very much enjoyed our collaborations. You're thinking outside the box and your critical view has made me learn a lot from you. Thank you for your confidence in me and all the time you've invested in me. I hope we can continue working together in the Poepgroep.

Dr. A. Vich Vila, beste Arnau, ja ik schrijf gewoon in het Nederlands want jij kan dat! Wat ben ik blij en trots dat ik jou als eerste co-promotor mag noemen. We werken al jaren samen en we zijn zelfs op het punt beland dat we aan één blik genoeg hebben. Bij alle ingewikkelde analyses die je doet, vergeet je nooit de biologische/klinische relevantie. Ik weet zeker dat je het helemaal gaat maken in de onderzoekswereld en dat we je snel professor mogen noemen. Ik hoop dat onze samenwerking nog lang zo aanblijft.

De combinatie van Genetica en Maag-, darm-, leverziekten bracht met zich mee dat ik veel steun heb gehad van andere inspirerende wetenschappers.

Dr. E.A.M. Festen, beste Noortje, jouw begeleiding startte al tijdens mijn stage wetenschap. Ik was meteen al onder de indruk van jouw onderzoeksdrive en je intelligentie. In het begin van de stage was al die nieuwe informatie over genetica overweldigend, maar jij gaf me het gevoel dat het wel goed zou komen. Ondanks dat ik vervolgens voor microbiom onderzoek koos wat minder jouw veld is, heb ik veel gehad aan al je feedback, kritische vragen en je schrijfskills. Heel erg bedankt daarvoor.

Prof. dr. A Zhernakova, dear Sasha, thank you for kindness and your willingness to help whenever it was needed. You bring lively discussions during our Poepgroep meetings and you are full of great ideas. Thank you for your support.

Prof. dr. C. Wijmenga, beste Cisca, bedankt dat je ruimte hebt geboden op de afdeling Genetica zodat ik me kon ontwikkelen. Je kritische noot tijdens presentaties heeft mij geleerd om goed voorbereid te zijn. Bedankt voor al je advies en feedback, het heeft veel voor mij betekend.

Prof. dr. G. Dijkstra, beste Gerard, ik ben je erg dankbaar voor de ZIC-infrastructuur. Zonder jouw hulp waren onze fenotypes nooit zo goed georganiseerd geweest. Tijdens besprekingen ben je altijd vol met ideeën en enthousiasme. Bedankt voor je advies.

Tijdens alle besprekingen zoals Monday Lunch Meeting, Poepgroep en de MDL-meeting heb ik veel advies en feedback ontvangen van prof. dr. K.N. Faber, dr. S. Withoff, dr. I.H. Jonkers, prof. dr. A.J. Moshage, prof. dr. L.H. Franke, dr. V. Kumar en dr. H.J.H. Harmsen. Hartelijk dank daarvoor.

De leden van de leescommissie, prof. dr. H.J. Verkade, prof. dr. D. Jonkers en prof. dr. M. Kleerebezem, hartelijk dank voor de goedkeuring van mijn proefschrift.

Ook mijn paranimfen hebben een grote rol gespeeld bij het tot stand komen van mijn proefschrift.

Allereerst, dr. Kloosterman, lieve Mariëlle, wat ben ik blij met een paranimf en zeker zo'n goede vriendin als jij. Je weet als geen ander hoe het is om een MD-PhD traject te doorlopen. Op het moment dat we samen in de 6:32 uur bus staptten naar Emmen voor onze M2-coschappen was het raak. Zoveel te bespreken ondanks het tijdstip en geërgerde blikken van de anderen in de bus. Nu een aantal jaren later, blijft dat geklets non-stop doorgaan. Ik bewonder je doorzettingsvermogen, je intelligentie en ik weet zeker dat je een top cardioloog gaat worden gecombineerd met research. Ik hoop dat we nog jaren vrienden blijven.

Dr. F. Imhann, lieve Floris, ook wel beroemd om zijn grote mond met een heel klein hartje. Jij hebt me als geen ander geleerd dat humor erg belangrijk is in je werkzaamheden als onderzoeker. Heel hard lachen als het meezit, maar ook een potje schelden als het tegenzit. Je kan verkopen als geen ander en daar heb ik veel van geleerd. Je hebt me heel erg gesteund, ook als even niet meezat en dat heb ik erg gewaardeerd. Floris, je bent een topper en ik hoop dat we in de toekomst nog veel gaan samenwerken.

Ook andere leden van de IBD-groep hebben een belangrijke rol gespeeld in de totstandkoming van dit proefschrift.

Marjolein Klaassen, lieve Marjo, mijn partner in crime. Wat kunnen wij goed keten samen maar als er gevlamd moet worden, dan kan dat met jou als geen ander. Even doorrammen en iets moois neerzetten. Ik vind het ontzettend fijn samenwerken met jou. Je bent niet alleen gezellig, maar ook ontzettend slim en wat groei je als onderzoeker. Ik hoop dat we nog een hele tijd door kunnen gaan met samenwerken.

Ineke Tan, lieve Inie, we zijn praktisch op hetzelfde moment gestart. Ondanks dat we op andere onderwerpen zaten, maak jij altijd tijd voor mij vrij om mee te denken. Je droge humor, je passie voor lekker eten en je mooie reisvlogs maakte het superleuk om met je te werken. Ik hoop dat we nog lang collega's blijven, zowel in het onderzoek als in de kliniek.

Dianne Jansen, ook wel de baas van de groep genoemd! Ik zeg maar zo, geen Dianne, geen data. Je hebt altijd alles super goed in de pen en je bent echt onmisbaar in de groep. Bedankt voor alles wat je doet voor de groep, je gezelligheid en je zorgzaamheid. Je bent een topper!

Dear Renate, relatively new in the group, but I already enjoyed our collaboration! You are a critical thinker and the way you write is so pretty! I'm already looking forward to your PhD trajectory and I know you'll do great.

Dear Ranko & Shixian, also known as the "tech guys". Thanks for all your support and the time you've spend on me explaining all these difficult analyses. Ranko, your white chocolate-coconut cookies are epic, feel free to bake them more often. And Shixian, thanks for all your presents from China!

Werna en Michiel, jullie zijn toppers en het was ontzettend leuk om jullie samenwerking van dichtbij mee te maken. Michiel, grote mond maar ondertussen ben je een lieve schat en Wer, jouw passie voor onderzoek werkt super aanstekelijk! Ik hoop dat we nog lang samen mogen werken.

Lieke, ook wel bekend als “Queen coffeebreak”. Als jij er ook bent voor onderzoek is het niet alleen een stuk gezelliger, maar kan ik ook goed sparren met je over het onderzoek. Heel erg bedankt daarvoor!

A little less involved in my research but nevertheless great co-workers, thanks to Laura, Amber, Esther, Yanni, Emilia, Marijn, Johannes, Cas, Melinde, Arno and Naomi.

Een belangrijk onderdeel van dit proefschrift is de poepgroep. Het is mooi om te zien hoe groot de groep geworden is gedurende de jaren en dat we steeds meer experts zijn geworden in het microbiom onderzoek. Allen bedankt voor al jullie hulp!

Lieve Trishla, wat ben jij heerlijk gepassioneerd over je onderzoek! Verder ben je een keiharde werker, een doorzetter en ben je ook nog eens ontzettend slim. Wat heb ik genoten van onze samenwerking en ik weet zeker dat je veel gaat bereiken. Ik kijk nu al uit naar onze verdere samenwerking.

Dear Lianmin, we have had some heated discussions in the name of science of which I'm sure we both learned a lot. I'm proud of what we achieved in our microbial networks paper. Thank you for the things you've taught me and I hope that any of my advices will be useful for you in the future.

Dear Alex & Sana, you both have made me appreciate the technical sides of conducting gut microbiome research. Thank you for your critical eyes in order to improve my work.

Serena, Debby, Jelle, Marwah, Johanne, Sergio, Siobhan, Soesma and many others from the poepgroep, thank you all for your time and constructive feedback.

Dan hebben we ook nog alle andere collega's van de Genetica afdeling.

Lab Michiel, ondanks dat er nul labwerk in mijn proefschrift verwerkt is, heb ik vooral van jou geleerd dat Da Vinci de beste pizzeria van Groningen is. Bedankt voor al die etentjes en je gezelligheid, hopelijk kunnen we snel weer naar Da Vinci en samen een Rocca Rubia drinken.

Adriaan, met jou heb ik ook menig biertjes, koffies en etentjes genoten. Jij ook bedankt voor al je gezelligheid, maar ook je kritisch oog en leerzame discussies.

Joost, al een tijdje in de kliniek, maar toch telkens als ik je weer tegenkom is het gezelligheid alom. Bedankt voor al jouw praat over gymsessies, huizenjacht en Emmen City.

I received from many more constructive feedback and we've had a lot of fun during drinks. Thank you Dylan, Joram, Renee, Annique, Aron, Rutger, Kim, Jody, Astrid and many more.

Vanuit de MDL kant zou ik ook graag alle stafleden willen bedanken voor het aanvoeren van alle patiënten die geïnccludeerd zijn voor dit proefschrift. Ook heel veel dank voor de IBD-verpleegkundigen Francine, Rina, Jacqueline en Brecht. En natuurlijk niet te vergeten, de onderzoeksverpleegkundigen Lyda en Jael, jullie spelen een zeer belangrijke rol. Lyda je bent een topper, heel erg bedankt dat je altijd zo meedenkt en klaar staat voor de patiënten. Jael, bedankt voor het versturen van de feces pakketjes naar de patiënten. Tevens wil ik graag Esther, Jurya en Erna bedanken voor alle hulp die jullie mij geboden hebben. Jullie maakten het doen van onderzoek een stuk makkelijker.

Once all the data and analyses are in place, then the art of writing it down begins. Here I had a lot to learn but luckily, I had the help of Kate Mc Intyre. Dear Kate, many thanks for lifting the papers to the next level. Every time I learn something new from you and thank you for all your help.

Het combineren van een PhD met co-schappen kon nog wel eens een uitdaging zijn, maar wat was het fijn om vrienden en familie om me heen te hebben die voor de nodige ontspanning gezorgd hebben.

“Ik heb me erop verheugd”, zo beginnen de vele avonden bij de familie Hooiveld met lekker eten en veel gezelligheid. Jahlisa, jij weet als geen ander wat je wil en je stopt niet totdat je het bereikt hebt. Arts-onderzoeker baan combineren met een (groot) gezin, jij laat zien dat dit zeker mogelijk is! Hermann, bedankt voor je humor, je nostalgische verhalen en al je steun. Ik ben ontzettend blij om jullie met jullie mooie kids om ons heen te hebben!

Lieve Daniëlle en Tina, vanaf de allereerste introductiedag van de studie Geneeskunde bij elkaar gekomen en sindsdien elkaar nooit uit het oog verloren. Wie had dat nou gedacht, dat alle booboos in het wetenschappelijk onderzoek zouden belanden? Bedankt voor al jullie humor, uitjes, lekker eten en vooral het gezamenlijk klagen. Ik houd ervan en ik hoop dat dit nog jaren voortduurt.

Het ultieme studentenleven houdt natuurlijk ook in lidmaatschap bij de mooiste vereniging van Nederland. Lieve Annick, Saskia, Annie, Rixt, Noortje, Lobke en Robin, beter bekend als JC Köttbullar, heel erg bedankt voor al jullie steun! Jullie raken nooit verveeld van mijn passie voor poep en dat wordt zeker gewaardeerd. Annie, we kennen elkaar al sinds de brugklas, zijn dezelfde studie gaan doen en wat heb ik vaak bij je geslapen in Zwolle tijdens mijn co-schappen. Heel erg bedankt voor al je steun! Lieve Sas, lekker chaotisch

en altijd geïnteresseerd wat ik nou weer uitspook. Annick, mijn maatje, met jou kan ik heerlijk bijkletsen en Disney marathons houden. Bedankt voor al je steun! Lieve Noor, wij delen onze middelbare schoolverhalen, jaarclub en de schoonfamilie, oftewel het hele pakket! Ik kan altijd bij je terecht en wat ben ik blij om jou zo dichtbij te hebben. Je bent een topper! Rixt, wat ben je een lekkere droogkloot en ik weet zeker dat je het helemaal gaat maken als huisarts! Lobke, jij hebt me laten zien dat ookal weet je in het begin niet helemaal wat je wil, als je doorzet kom je er wel! Je bent een topper en ik weet je te vinden met al mijn vragen over medicatie. Robin, je bent een harde werker om je doelen te bereiken, daarbij lekker koppig en eigenzinnig. Als jij je hart volgt, weet ik zeker dat je een gelukkig leven zult leiden.

Lieve Louise, sinds groep 2 ken ik je al en we kennen elkaar dan ook door en door. Ik heb bewondering voor je doorzettingsvermogen en discipline. Ik ben mega trots op wat je allemaal bereikt hebt, zowel in de sport als in combinatie met al je werkzaamheden. Je bent een topper!

Lieve Robert, wat een supermooie voorkant heb je ontworpen met ook nog eens een persoonlijke touch. Beide zijn we nogal kort voor de kop en direct, maar ik houd ervan! Je bent de beste neveraad/vreef die ik ken. Je bent een top gozer en ik heb nu al zin in de vele malen oud & nieuw die we samen gaan vieren.

Lieve familie Mennes, Helen en Dorian, bedankt voor de gezellige avondjes, vooral het Hyves bordspel zal ik niet snel weer vergeten. Lieve Pieter en Coby, soms is het maar lastig volgen wat ik uitspook op mijn werk. Desondanks hebben jullie mij de ruimte gegeven om dit proefschrift af te ronden. Heel erg bedankt daarvoor en dat jullie zulke fijne grootouders zijn voor Eline.

Lieve familie Uitenboogaardt, Raoul, ondanks dat je mijn grote zus naar Utrecht gesleept hebt, heb ik je graag in de familie. Je droge humor, lekker veel jennen en goede gesprekken onder het genot van een biertje waardeer ik zeer! Lieve Do, je kent me als geen ander en wat ben ik trots op je! Je hebt geduldig al mijn werkverhalen aangehoord en ik kan altijd bij je terecht. Je bent een topper. Lieve Frummel, je bent al zo geliefd, ik kan niet wachten tot je er bent.

Lieve pap en moekie, zonder jullie was dit proefschrift er niet geweest. Jullie hebben mij geleerd om ervoor te gaan als je iets wil en daarbij je stinkende best te doen. Jullie hebben mij altijd gesteund en dat jullie trots op me zijn maakt me heel blij. Ik houd van jullie.

Lieve Ralph, we zijn al zo lang bij elkaar en wat heb ik je lief. Je hebt humor, je bent gevoelig, je kan goed luisteren en heerlijk koken. Je staat altijd voor me klaar en ik kan me geen leven zonder je voorstellen. Je maakt me een beter mens en ik houd van je.

Lieve Eline, jij bent mijn allermooiste prestatie. Ik ben zo mega trots op jou wat jij al bereikt hebt in je korte leventje. Je vader en ik zijn je allergrootste fan en we houden zielsveel van je.



