

University of Groningen

Clinical and genetic factors associated with disease course in inflammatory bowel disease

Spekhorst, Lieke Maaïke

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:
2018

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

Citation for published version (APA):

Spekhorst, L. M. (2018). *Clinical and genetic factors associated with disease course in inflammatory bowel disease*. Rijksuniversiteit Groningen.

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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.



Appendix

Samenvatting, Dankwoord,
Curriculum vitae and List of publications

Samenvatting

Inflammatoire darmziekten (“inflammatory bowel diseases” of “IBD”), zoals de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU), zijn chronische ontstekingsziekten van het maagdarmkanaal. Deze ontsteking wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een disbalans tussen de bacteriën aanwezig in het maagdarmkanaal en het immuunsysteem. De prevalentie van IBD is het hoogst in Europa en Noord-Amerika. In Nederland is de prevalentie 830 per 100,000 personen.

IBD behoort tot de complexe ziekten, wat inhoudt dat zowel omgevingsfactoren als genetische factoren van invloed zijn op het ontstaan van IBD. Een aantal omgevingsfactoren zijn al bekend. Verwijdering van de blindedarm middels een operatie werkt bijvoorbeeld beschermend voor het ontstaan van CU. Roken daarentegen vergroot de kans op het ontstaan van de ZvC. Het natuurlijk beloop van IBD kent periodes van (langdurige) remissie, afgewisseld door periodes van opvlamming van de ziekte. Klachten die patiënten met IBD kunnen ervaren zijn onder andere buikpijn, (bloederige) diarree, koorts en afvallen.

De lokalisatie in het maagdarmkanaal, de ernst en het beloop van de ziekte kunnen sterk variëren tussen patiënten met IBD. Vanwege deze variabele presentatie is het tot op heden nog niet mogelijk om te voorspellen welke patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeloop. Om het beloop beter te kunnen voorspellen, is het van belang om klinische factoren te identificeren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Klinische factoren die geassocieerd zijn met een ernstig ziektebeloop zijn: een jonge leeftijd op het moment van diagnose, een fistelende ziekte en het roken bij de ZvC. De eerste twee risicofactoren zouden een reden kunnen zijn om bij een ernstig ziektebeloop te besluiten tot een agressief behandelplan, zoals een chirurgische interventie of te starten met zware medicatie zoals een biological. Naast deze bekende klinische risicofactoren zijn er een aantal klinische factoren waarvan het effect op het fenotype en ziektebeloop in IBD nog nauwelijks is onderzocht, zoals de invloed van etniciteit en geslachtsverschillen. Daarnaast is er de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar genetische factoren. Genoomwijde associatiestudies (GWAS), waarbij grote aantallen patiënten en gezonde individuen worden gegenotypeerd en vergeleken voor honderdduizenden genetische varianten, zijn erg succesvol gebleken. Het aantal geassocieerde risicogebieden (genetische varianten) op het genoom voor het ontstaan van IBD is 242. Deze studies zijn echter gericht op genetische varianten die geassocieerd zijn met het ontstaan van IBD. Het aantal studies gericht op een specifiek IBD-fenotype, het ziektebeloop of de respons op therapie is maar beperkt.

Het doel is om uiteindelijk te streven naar de ontwikkeling van een algoritme, waarin zowel klinische als genetische risicofactoren zijn opgenomen en waarmee voorspeld kan worden welke patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeloop. Door het vroegtijdig aanpassen van behandelstrategieën op basis van deze risicostratificatie, zullen

ongunstige uitkomsten voorkomen kunnen worden. Deze zorg op maat, aangepast aan de individuele patiënt, wordt ook wel 'precision medicine' genoemd. Het doel van mijn proefschrift is daarom het identificeren van klinische en genetische risicofactoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype.

Het proefschrift zal zich richten op twee onderwerpen binnen de IBD:

- I. Het identificeren van klinische factoren die de fenotypische verschillen in IBD-patiënten kunnen verklaren
- II. Het identificeren van genetische varianten die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype

Deel I richt zich op het identificeren van klinische factoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Om deze factoren te kunnen identificeren, is het van groot belang dat fenotypen op consistente wijze worden beschreven. De Montreal classificatie is een classificatiesysteem dat gebruikt wordt in de kliniek voor het beschrijven van fenotypen voor zowel de ZvC als CU. Er is in de literatuur echter maar weinig bekend over de reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid van de Montreal classificatie. In **hoofdstuk 2** valideren we de Montreal classificatie onder dertig waarnemers uit drie verschillende beroepsgroepen (gastro-enterologen gespecialiseerd in IBD, gastro-enterologen in opleiding en IBD-verpleegkundigen). Deze waarnemers scoren de Montreal classificatie in twintig medische dossiers. De reproduceerbaarheid was goed tot uitstekend voor alle Montreal items, met uitzondering van het item ziekte-ernst in CU, deze was slecht. Validatie van de Montreal classificatie is met name belangrijk voor **hoofdstuk 3**, aangezien er in dit hoofdstuk een overzicht wordt gegeven van de aanwezige fenotypen in het IBD Parelsnoer cohort, waarvoor onder andere de Montreal classificatie is gebruikt. Het IBD Parelsnoer cohort is opgericht door een samenwerking van de acht Universitaire Medische Centra (UMC's) in Nederland en bestaat uit 3388 IBD-patiënten. Hoofdstuk 3 is een beschrijving van het design en de opzet van het IBD Parelsnoer cohort. Daarnaast geeft het een overzicht van de baseline karakteristieken voor 225 IBD gerelateerde onderwerpen en beschrijft het de mogelijkheden voor welke doeleinden het IBD Parelsnoer cohort gebruikt zou kunnen worden. Denk aan: klinisch onderzoek, basaal onderzoek en het verbeteren van de klinische zorg. De data beschreven in hoofdstuk drie zullen tevens gebruikt worden in de daarop volgende hoofdstukken, waarin de associatie tussen klinische factoren en fenotypische verschillen bij IBD onderzocht zal worden.

IBD kent een onvoorspelbaar ziektebeloop, waarin patiënten vaak klachten ervaren die van invloed zijn op hun dagelijks functioneren. Patiënten met IBD hebben daardoor een verhoogd risico op arbeidsongeschiktheid. In **hoofdstuk 4** kijk ik naar klinische (risico)factoren die mogelijk geassocieerd zijn met arbeidsongeschiktheid bij patiënten met IBD. Het vrouwelijk geslacht, een laag opleidingsniveau, extra-intestinale manifestaties, leeftijd boven de 55 jaar, leeftijd boven de

40 jaar bij diagnose, een ziekte duur van meer dan 15 jaar, roken, chirurgische ingrepen, anti-TNF α gebruik en het gebruik van immunomodulators, waren geassocieerd met arbeidsongeschiktheid. Bij patiënten met de ZvC was een laag opleidingsniveau geassocieerd met langdurige volledige arbeidsongeschiktheid en bij patiënten met CU waren dat complicaties (osteopenie en tromboembolische events) (> 80% arbeidsongeschiktheid voor > 2 jaar).

De incidentie van IBD in ontwikkelingslanden is de afgelopen jaren toegenomen, meest waarschijnlijk is dit het gevolg van industrialisatie en Westerse leefstijlveranderingen. Echter, dit verklaart niet de fenotypische heterogeniteit binnen en tussen de regio's. In **hoofdstuk 5** onderzoek ik daarom de invloed van etniciteit en geboorteland op het IBD-fenotype. Patiënten met de ZvC van niet-Kaukasische afkomst hadden vaker ziekteactiviteit gelokaliseerd boven de dunne darm (proximaal van het ileum (L4)) en vaker een anale stenose in vergelijking met patiënten met de ZvC van een West- en Centraal-Europese Kaukasische afkomst. IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst gebruikten bovendien vaker anti-TNF α en immunomodulators dan IBD-patiënten van West- en Centraal-Europese Kaukasische afkomst. Een interessante bevinding was de associatie tussen geboorteland en leeftijd van diagnose. IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst geboren in Europa werden op een jongere leeftijd gediagnosticeerd met IBD dan IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst geboren buiten Europa. Dit zou kunnen betekenen dat bij blootstelling aan een Westerse leefstijl IBD zich eerder manifesteert.

Bij IBD wordt geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen als het gaat om behandelstrategieën. Aangezien we ons steeds meer richten op 'precision medicine', is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de verschillen tussen mannen en vrouwen met IBD als het gaat om ziekte lokalisatie, ziektegedrag, medicatiegebruik en zorgkosten. In **hoofdstuk 6** richt ik mij op de klinische verschillen tussen mannen en vrouwen met IBD. De diagnose IBD op jonge leeftijd (< 16 jaar) werd vaker gezien bij mannen met IBD. Mannen met IBD hadden vaker ziekteactiviteit in de dunne darm en ondergingen vaker een dunne darm resectie of ileocecaal resectie dan vrouwen met IBD. Osteopenie werd vaker geconstateerd bij mannen met IBD en zij gebruikten vaker prednison. Vrouwen met IBD daarentegen hadden vaker extra-intestinale manifestaties. Er was geen verschil tussen mannelijke en vrouwelijke IBD-patiënten als het ging om IBD-specifieke zorgkosten.

In deel II van mijn proefschrift identificeer ik genetische varianten die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype.

Het tweede deel begint met een review (**hoofdstuk 7**). In dit review wordt de klinische presentatie van IBD beschreven en een overzicht gegeven van de vooruitgang die is geboekt op het gebied van genetisch onderzoek. Beginnend bij de kandidaat en linkage studies tot aan GWAS en ImmunoChIP studies. Verder worden de genetische en biological pathways betrokken in IBD en wordt hun overlap met andere immuun gemedieerde ziekten besproken. In het laatste deel van

het review ligt de nadruk op gevonden genetische associaties in IBD en de mogelijke toepassing hiervan in de klinische praktijk.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontsteking van de apocriene klieren, met vaak als gevolg fibrose- en littekenvorming. Hoewel HS officieel geen extra-intestinale manifestatie van IBD is, is de prevalentie van HS bij IBD-patiënten vele malen hoger dan in de algemene populatie, wat een gedeelde pathogenese suggereert. In **hoofdstuk 8** onderzoek ik daarom genetische varianten en klinische factoren die mogelijk geassocieerd zijn met HS bij IBD. Uiteindelijk bleken, vrouwelijk geslacht, patiënten met de ZvC, roken, een hogere Body Mass Index en jongere leeftijd, onafhankelijke risicofactoren geassocieerd met HS in IBD. Een genetische associatieanalyse liet twee suggestieve associaties zien op het genoom. Een variant daarvan bevindt zich in het *ELOVL7*-gen (beschermend effect) en de andere tussen het *SULT1B1*- en *SULT1E1*-gen (risicovariant).

Een voorbeeld van een ernstig ziektebeloop is de patiënt met de ZvC met stenoserende ziekte, waarbij chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is. In een genetische associatieanalyse, waarin we patiënten met de ZvC met fibrostenoserende ziekte hebben vergeleken met patiënten met de ZvC met enkel ontstekingsactiviteit van de darm, hebben we (in **hoofdstuk 9**) het *WWOX*-gen geïdentificeerd. Het *WWOX*-gen is een bekend tumorsuppressorgen, waarvan in de literatuur beschreven staat dat het mogelijk betrokken is bij de vorming van fibrose. Daarnaast toonden functionele studies een verhoogde colonexpressie van Transforming Growth Factor-beta ($TGF-\beta$) in dragers van het *WWOX*-risico-allel, hetgeen onze hypothese ondersteunt dat *WWOX* een rol speelt bij de vorming van fibrose.

Anti-TNF α is een biological die veel wordt gebruikt voor het induceren en behouden van remissie bij patiënten met IBD. Sommige patiënten ontwikkelen echter anti-TNF α antilichamen (ADA's), wat resulteert in het verlies van respons. **Hoofdstuk 10** laat een genetische associatieanalyse zien, waarin we IBD-patiënten die anti-TNF α ADA's ontwikkelden hebben vergeleken met IBD-patiënten zonder deze ADA's. Een al bekende genetische associatie (HLA-DQA1*05-allel) met anti-TNF α ADA's konden we repliceren, een andere bekende associatie met het HLA-DRB1*03-allel werd echter niet gerepliceerd. Daarnaast liet de genetische associatieanalyse acht suggestieve associaties zien in niet-HLA-regio's, die in grotere cohorten met meer statistische power opnieuw onderzocht zullen moeten worden.

Het doel van dit proefschrift was het identificeren van klinische en genetische risicofactoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Door het identificeren van deze risicofactoren, maar ook van andere moleculaire of cellulaire factoren kunnen algoritmes gericht op 'precision medicine' verder ontwikkeld worden. In de toekomst zullen deze tools het vermogen hebben om de ziekte en de prognose van het individu te voorspellen. Tevens kan beter voorspeld worden bij welke medicatie of interventie de patiënt het meest baat heeft. In 'precision medicine' zal de juiste

groep patiënten profiteren van de juiste behandeling op het juiste moment, terwijl daarentegen andere patiënten worden beschermd tegen de nadelige gevolgen ervan, zoals de bijwerkingen.

Dankwoord

Tijdens mijn bachelor wilde ik graag onderzoek doen. Via de kinder-MDL kwam ik bij de MDL terecht, waar ik onderzoek ging doen onder supervisie van Prof. dr. R.K Weersma en Prof. dr. G. Dijkstra. Na drie jaar fulltime onderzoek en een jaar onderzoek naast mijn werkzaamheden als arts-assistent, is mijn proefschrift eindelijk klaar. Dit was natuurlijk niet gelukt zonder de hulp van velen, daarom wil ik graag de volgende mensen bedanken.

Allereerst wil ik alle IBD-patiënten bedanken voor hun belangeloze bijdrage; zonder jullie had 'the Dutch IBD Biobank' niet bestaan. Verder wil ik het Parelsnoer Instituut en de Initiative on Crohn and Colitis (ICC) bedanken voor het opzetten van deze unieke IBD-biobank. Daarnaast wil ik iedereen bedanken die geholpen heeft met het monnikenwerk dat gepaard ging met het opbouwen van deze database.

Prof. dr. R.K Weersma, beste Rinse, ik heb mij de afgelopen vier jaren geen fijnere supervisor kunnen wensen. Door jouw efficiëntie en kennis is het mij gelukt om binnen afzienbare tijd de hoofdstukken te publiceren. Daarnaast wil ik je bedanken voor de deur die altijd openstond, waardoor ik alles kon bespreken: van onderzoek tot een vakantie in Zuid-Afrika. Het was fijn om een supervisor te hebben die altijd zo benaderbaar is.

Prof. dr. G. Dijkstra, beste Gerard, de meetings met jou waren altijd erg inspirerend. Vaak kwam ik binnen met een vraag, danwel een probleem en niet zelden ging ik weg met een hoofd vol ideeën. Bedankt voor alle spar-momenten en al jouw out-of-the box ideeën.

Dr. E.A.M. Festen, beste Noortje, ik heb ongelooflijk veel bewondering voor jouw drive; hoe je al jaren het doen van onderzoek en werken in de kliniek weet te combineren. Ik heb de afgelopen jaren veel van je mogen leren. Dank voor alle supervisie- en uitlegmomenten, wanneer de genetica weer eens hogere wiskunde voor me was.

Daarnaast gaat mijn dank uit naar de beoordelingscommissie, Prof. dr. H.W. Verspaget, Prof. dr. H. Snieder en Prof. dr. G.R.A.M. D'Haens, voor de positieve beoordeling van mijn proefschrift.

Tevens wil ik Prof. dr. C. Wijmenga en de afdeling Genetica bedanken voor alle inspirerende meetings en kritische vragen, maar bovenal voor de prettige samenwerking. Bedankt dat ik als IBD-er mocht samenwerken met jouw 'coeliakie-groep'. Kate en Jackie bedankt voor het corrigeren van mijn 'Dunglish'.

Verder wil ik alle mede-auteurs van de artikelen bedanken. Met name Ineke Janse voor haar bijdrage aan hoofdstuk 8 en Thalia Hummel, waarbij het artikel over “medication adherence in adolescents with IBD” dit proefschrift helaas niet heeft gehaald.

IBD-onderzoeksgroep, dank voor alle koffiepauzes, zonder deze momenten was ik nooit zo efficiënt geweest ;). En tevens bedankt dat ik door en met jullie mijn studententijd nog eens drie jaar heb mogen verlengen. Ineke en Valerie, zo groen als gras kwamen jullie drie jaar geleden in onze onderzoeksgroep terecht, maar daar is niets meer van te merken. Fantastisch Val, zoals jij altijd recht voor zijn raap zegt waar het op staat en ik daar het liefst nog een schepje bovenop doe. Tan, ik bewonder je integriteit, maar bovenal moet ik altijd lachen om je droge humor. Marjolein, ik ken jou niet anders dan altijd vrolijk en gezellig. Ik weet wie ik kan bellen als ik weer eens wil stappen. Dianne, door jouw perfectionisme en ambitie weet jij al jaren de Weersma onderzoeksgroep van prachtige data te voorzien. We hadden dit zonder jou niet gekund. Floris en Michiel, ik als niet vegetariër was blij als ik weer eens bij jullie mannenavond mocht aanschuiven voor echte burgers. Michiel, ooit was ik je supervisor, maar onderhand heb je mij allang niet meer nodig. Ik weet zeker dat je je promotie met succes gaat afronden en ik kijk al uit naar het moment dat je ook bij de MDL gaat solliciteren. Floris, el presidente, wat moet ik toch altijd lachen om je grove grappen. Daarnaast heb ik grote bewondering voor je overtuigingskracht. En niet te vergeten, bedankt dat je al mijn frustraties over het onderzoek hebt willen aanhoren, keer op keer. Werna, lieve WTC, ik heb je leren kennen als een ondernemend persoon met een hoofd vol ideeën. Zo onderhand hebben we al tal van uitstapjes ondernomen. Laten we hier vooral niet mee stoppen! Arnau, dank voor al je hulp bij het anti-body stuk. Ik kan me voorstellen dat je mijn hoofd ook wel eens had willen herprogrammeren. Marijn, samen begonnen we aan dit avontuur; ik als jouw studente, jij bezig met de opleiding tot MDL-arts. Gaaf om nu vier jaar later te kunnen zeggen: “dit hebben we toch mooi even gedaan”, jij nu als MDL-arts en ik in opleiding tot MDL-arts. Daarnaast heb ik een enorme bewondering voor je, je bent nooit te beroerd om te helpen en altijd zachtaardig. Ik kijk er naar uit om straks als vrienden naast elkaar te werken.

Dear Boudewijn, Laura, Shixian, Yanni, Ruggero, Ranko, Amber, Ettje, Esther, Joost, Rudi and lab technicians, although not directly involved in my projects, thank you for everything and I wish you all the best the coming years.

San Diego, wat een road trip! Ondanks dat wel elkaar nauwelijks kenden was het een succes. Ik koester de herinneringen aan snickers en sweet sixteen outfits.

Beste MDL (ANIOS, AIOS, staf, secretariaat), mijn affiniteit met de MDL blijkt wel uit dit proefschrift, maar dankzij jullie is mijn enthousiasme, na een jaar op de afdeling MDL te hebben gewerkt, alleen

maar gegroeid. Nu ben ik nog bezig met de vooropleiding interne geneeskunde, maar ik kijk uit naar de dag dat ik weer op de afdeling MDL mag beginnen.

Mirjam Severs, aan enthousiasme geen gebrek bij ons. Waar het begon met een idee voor één project, kwamen er al gauw tig meer. Met eenzelfde werkhouding wisten we binnen enkele weken twee (en bijna drie) projecten af te ronden. Ik kon me geen fijnere samenwerking wensen!

Lieve meiden, lieve SpoCo, ondanks dat ik nooit in de SportCommissie heb gezeten, hebben jullie mij geadopteerd alsof het nooit anders is geweest. Lieve Lisanne, twee jaar geleden was het een eer om naast jou als paranimf te mogen staan. Bedankt dat ik al die jaren alle hoogte- en dieptepunten met je heb mogen delen. Het was fijn om hierin een gelijkgestemde te vinden. Lieve Inge, ik vind het fantastisch om te zien hoe jij je ambitie najaagt, al is dat jammer genoeg voor ons wel in het westen. Ik vind je een topper! Lieve Lotte, ik zou willen dat ik net als jij ook dertig uur in een dag kon proppen, wat een multitasker! Veel succes met de huisartsenopleiding. Lieve Gerdia, dank voor je luisterend oor en altijd goede adviezen. Op de een of andere manier weet jij mijn gedachten altijd feilloos te verwoorden. Ik twijfel er geen moment aan dat voor jou later alles op zijn plek valt. Lieve Anne, superleuk dat jij ook in het onderzoek bent gerold, al verbaast het me niks gezien jouw oprechte interesse en enthousiasme, als we het weer eens over ons onderzoek hadden. Heel veel succes met je onderzoek in combinatie met de huisartsenopleiding.

Lieve meiden, jullie vriendschap betekent veel voor mij, hopelijk verandert dit nooit.

Lieve Mariël, ondanks het feit dat we elkaar nog geen jaar kenden, besloten we samen te gaan reizen door Argentinië. Wat hebben we een lol gehad en wat mis ik onze guilty pleasures chemische lolly's met kauwgom en zoute popcorn.

Lieve club, lieve Marjolein, Suzanne, Lysanne, Wieteke en Maritte, ondanks het feit dat jullie niet direct betrokken zijn geweest bij mijn proefschrift, wil ik jullie toch bedanken voor alle gekkigheid, gezelligheid en de super- leuke themafeestjes.

Lieve Nicole en Quirine, dank voor jullie interesse in mijn onderzoek!

Lieve familie Hoorntje, vanaf dag één heb ik me bij jullie thuis gevoeld. Dank voor alle fijne momenten op Schier, waarin jullie me vrij lieten om toch af en toe nog aan mijn proefschrift te werken. Lieve Bien, dank voor het nakijken van mijn Nederlandse samenvatting en dankwoord.

Lieve familie, al kunnen weinig mensen het zich voorstellen, ik kijk elk jaar weer uit naar ons familieweekend met vijf caravans op een boerencamping. Ik hoop dat we onze familietradities zoals Pasen, Kerstmis, Sinterklaas en het familieweekend nog lang mogen voortzetten, het doet mij beseffen hoe belangrijk familie is.

Lieve mam, bedankt voor je luisterend oor de afgelopen jaren en dat ik je altijd kan bellen wanneer dan ook. Fijn als ik weer eens thuis kon komen voor een weekendje schrijven, zonder aan andere dingen te hoeven denken. En sorry dat de kleren, speciaal gekocht voor de promotie, nog een jaar langer in de kast hebben moeten hangen. Lieve pap, met vier vrouwen in huis heb je het vast niet altijd gemakkelijk, toch sta je altijd klaar om te helpen, of nu gaat om de zoveelste verhuizing, of een hor voor het raam. Het enthousiasme voor het programmeren heb ik vast en zeker van jou, het talent helaas wat minder.

Lieve pap en mam, geweldig dat jullie altijd voor mij klaarstaan en me altijd hebben gesteund in mijn keuzes. Bedankt voor alles!

Lieve paranimfen, lieve zusjes, leuk zoals wij altijd kunnen grappen en grollen zonder dat de rest van de wereld er iets van begrijpt. Ik ben blij dat ik de mooie reizen tijdens mijn promotie met jullie heb mogen delen. Lieve Lot, dank voor je hulp bij de vormgeving van dit proefschrift en dank voor alle maaltijden en dan met name de lekkere couscous als ik 's avonds weer eens aan het typen was en geen tijd had om te koken. Lieve Merle, ik bewonder je ondernemerschap en af en toe ben ik erg jaloers op jouw programmeerkunsten.

Lieve zusjes, ik ben ontzettend blij dat jullie op deze speciale dag als paranimfen naast mij staan.

Lieve Edgar, we mogen dan wel heel verschillend zijn, gelukkig sluit onze humor naadloos op elkaar aan. Zonder jouw impulsiviteit en grappen was het maar een saaie boel geweest. Jouw zorgzame en lieve karakter met daarbij eeuwige geduld, hebben er mede toe geleid dat dit proefschrift nu af is! Dank hiervoor.

Curriculum vitae

Lieke Maaïke Spekhorst werd geboren op 24 augustus 1988 te Hengelo. Ze haalde in 2007 haar middelbare school diploma aan het lyceum de Grundel in Hengelo en startte aansluitend met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Groningen. Tijdens haar bachelor ging ze naar Tanzania voor een stage in het Namanyere Designated District Hospital. Haar coschappen deed ze in het Universitair Medisch Centrum Groningen in Groningen en in het Medisch Spectrum Twente in Enschede. Tevens was ze tijdens haar studententijd lid van Albertus Magnus en was ze actief in diverse commissies. Na haar wetenschappelijk stage bij de maag-, darm-, en leverziekten, onder begeleiding van Prof. dr. R.K. Weersma, werd ze aangenomen voor het MD/PhD programma in 2013. Nadat zij in 2013 haar studie geneeskunde had afgerond startte zij in 2014 met haar onderzoek. Op het ECCO congres in Barcelona mocht zij de prijs voor 'Top 10 Digital Oral Presentations' in ontvangst nemen. Tevens is Lieke tijdens een deel van haar onderzoek werkzaam geweest in een onderzoekscentrum in Leuven gespecialiseerd in Inflammatory Bowel Diseases (het Translationeel Onderzoek van Gastro-Enterologische Aandoeningen (TARGID)). Na drie jaar onderzoek ging zij in 2017 aan de slag als arts-assistent niet in opleiding op de afdeling maag-, darm-, en leverziekten, in datzelfde jaar werd zij aangenomen voor de opleiding tot maag-, darm-, leverarts. In 2018 wist zij haar promotieonderzoek af te ronden en momenteel is zij werkzaam bij de afdeling algemene interne geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Groningen in het kader van haar opleiding tot maag-, darm-, leverarts.

List of publications

1. F Imhann, J van der Velde, R Barbieri, R Alberts, MD Voskuil, A Vich Vila, V Collij, **LM Spekhorst**, K van der Sloot, V Peters, HM van Dullemen; MC Visschedijk, EAM Festen, M Swertz, G Dijkstra, RK Weersma. The 1000IBD project: multi-omics data of 1000 inflammatory bowel disease patients; Data release 1. *Submitted*
2. Severs M, **Spekhorst LM**, Mangen MJ, Dijkstra G, Löwenberg M, Hoentjen F, van der Meulen-de Jong AE, Pierik M, Ponsioen CY, Bouma G, van der Woude JC, van der Valk ME, Romberg-Camps MJL, Clemens CHM, van de Meeberg P, Mahmmod N, Jansen J, Jharap B, Weersma RK, Oldenburg B, Festen EAM, Fidder HH. Sex-related differences in patients with inflammatory bowel disease; results of two prospective cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 May 18;24(6):1298-1306.
3. Visschedijk MC, **Spekhorst LM**, Cheng SC, van Loo ES, Jansen BHD, Blokzijl T, Kil H, de Jong DJ, Pierik M, Maljaars JPWJ, van der Woude CJ, van Bodegraven AA, Oldenburg B, Löwenberg M, Nieuwenhuijs VB, Imhann F, van Sommeren S, Alberts R, Xavier RJ, Dijkstra G, Faber KN, Aldaz CM, Weersma RK, Festen EAM. Genomic and expression analyses identify a disease modifying variant for fibrostenotic Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018 Apr 27;12(5):582-588.
4. **Spekhorst LM**, Oldenburg B, van Bodegraven AA, de Jong DJ, Imhann F, van der Meulen-de Jong AE, Pierik MJ, van der Woude JC, Dijkstra G, D'Haens G, Löwenberg M, Weersma RK, Festen EAM; Parelsoer Institute and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Prevalence of- and risk factors for work disability in Dutch patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 14;23(46):8182-8192.
5. **Spekhorst LM**, Imhann F, Festen EAM, van Bodegraven AA, de Boer NKH, Bouma G, Fidder HH, d'Haens G, Hoentjen F, Hommes DW, de Jong DJ, Löwenberg M, Maljaars PWJ, van der Meulen-de Jong AE, Oldenburg B, Pierik MJ, Ponsioen CY, Stokkers PC, Verspaget HW, Visschedijk MC, van der Woude CJ, Dijkstra G, Weersma RK; Parelsoer Institute (PSI) and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Cohort profile: design and first results of the Dutch IBD Biobank: a prospective, nationwide biobank of patients with inflammatory bowel disease. *BMJ Open.* 2017 Nov 8;7(11):e016695.

6. **Spekhorst LM**, Severs M, de Boer NKH, Festen EAM, Fidder HH, Hoentjen F, Imhann F, de Jong DJ, van der Meulen-de Jong AE, Pierik MJ, van der Woude CJ, Dijkstra G, Ponsioen CY, Löwenberg M, Oldenburg B, Weersma RK; Parelinoer Institute and the Dutch Initiative on Crohn and Colitis. The Impact of Ethnicity and Country of Birth on Inflammatory Bowel Disease Phenotype: a Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2017 Dec 4;11(12):1463-1470.
7. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, **Spekhorst LM**, Alberts R, Franke L, van Dullemen HM, Ter Steege RWF, Huttenhower C, Dijkstra G, Xavier RJ, Festen EAM, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Jan;67(1):108-119.
8. Visschedijk MC, Alberts R, Mucha S, Deelen P, de Jong DJ, Pierik M, **Spekhorst LM**, Imhann F, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, van Bodegraven AA, Oldenburg B, Löwenberg M, Dijkstra G, Ellinghaus D, Schreiber S, Wijmenga C; Initiative on Crohn and Colitis; Parelinoer Institute, Rivas MA, Franke A, van Diemen CC, Weersma RK. Pooled Resequencing of 122 Ulcerative Colitis Genes in a Large Dutch Cohort Suggests Population-Specific Associations of Rare Variants in MUC2. *PLoS One*. 2016 Aug 4;11(8):e0159609.
9. Janse IC, Koldijk MJ, **Spekhorst LM**, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, Horváth B. Identification of Clinical and Genetic Parameters Associated with Hidradenitis Suppurativa in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):106-13.
10. **Spekhorst LM**, Hummel TZ, Benninga MA, van Rheenen PF, Kindermann A. Adherence to Oral Maintenance Treatment in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Feb;62(2):264-70.
11. **Spekhorst LM**, Visschedijk MC, Weersma RK, Festen EA. Down the line from genome-wide association studies in inflammatory bowel disease: the resulting clinical benefits and the outlook for the future. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Jan;11(1):33-44.
12. **Spekhorst LM**, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, Weersma RK; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15374-81.