

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 18/12/2026.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO” – UNESP
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Thais Gagno Grillo

**Análise de MicroRNAs como preditores de resposta clínica
e endoscópica em pacientes com Retocolite Ulcerativa
tratados com Infliximabe**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ligia Yukie Sasaki

Coorientadores: Prof^a. Dr^a. Ana Elisa Valencise Quaglio

Prof^a. Dr^a. Ellen Cristina Souza de Oliveira

Prof. Dr. Talles Bazeia Lima

Botucatu

2024

Thais Gagno Grillo

**Análise de MicroRNAs como preditores de resposta
clínica e endoscópica em pacientes com Retocolite
Ulcerativa tratados com Infliximabe**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ligia Yukie Sasaki

Coorientadores: Prof^a. Dr^a. Ana Elisa Valencise Quaglio

Prof^a. Dr^a. Ellen Cristina Souza de Oliveira

Prof. Dr. Talles Bazeia Lima

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Grillo, Thais Gagno.

Análise de MicroRNAs como preditores de resposta clínica e endoscópica em pacientes com Retocolite Ulcerativa tratados com Infliximabe / Thais Gagno Grillo.
- Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Ligia Yukie Sasaki

Coorientador: Ana Elisa Valencise Quaglio

Coorientador: Ellen Cristina Souza de Oliveira

Coorientador: Talles Bazeia Lima

Capes: 40101118

1. Marcadores bioquímicos. 2. Doenças inflamatórias. 3. MicroRNAs.
4. Proctocolite. 5. Terapia biológica.

Palavras-chave: Biomarcador; Doença inflamatória intestinal; MicroRNA; Retocolite ulcerativa; Terapia biológica.



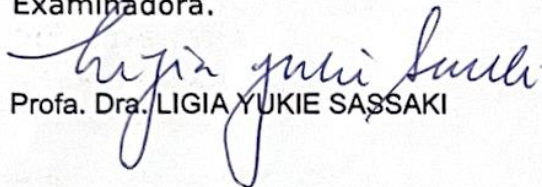
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE THAIS GAGNO GRILLO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 18 dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 14:30 horas, no(a) Auditório do Depto. de Clínica Médica - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de THAIS GAGNO GRILLO, intitulada **Análise de MicroRNAs como preditores de resposta clínica e endoscópica em pacientes com Retocolite Ulcerativa tratados com Infiximabe**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. DANIELA OLIVEIRA MAGRO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Cirurgia / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. MARCELLO IMBRIZI RABELLO (Participação Presencial) do(a) FCM/Campinas - Unicamp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI

IMPACTO ESPERADO DESTA PESQUISA

Espera-se que este trabalho possa contribuir com os pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa na medida em que a validação de biomarcadores preditivos de resposta (clínica e endoscópica) ao tratamento, proporcionará a escolha de uma terapia mais individualizada para cada perfil de paciente.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

It is expected that this work can contribute to patients with ulcerative colitis as the validation of predictive biomarkers of response (clinical and endoscopic) to treatment providing the choice of a more individualized therapy for each patient profile.

Dedico este trabalho à minha mãe Maria José, ao meu pai Elias e ao meu irmão Victor, pilares dessa conquista, que muitas vezes abdicaram dos seus sonhos e projetos pessoais em prol dos meus. Me sinto extremamente abençoada por ter uma família como a nossa. Agradeço por me ensinarem os princípios do amor, respeito e honestidade. Essa conquista é nossa! Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

À Deus pela graça da vida, pela saúde, proteção, bençãos e oportunidades de crescimento concedidas ao longo desta caminhada.

Aos meus pais Maria José e Elias, que me ensinaram que o estudo é o bem mais precioso que alguém pode ter; por terem me permitido sonhar, crescer e aprender e, por me ensinarem a ter fé em mim mesma e em Deus.

Ao meu irmão Victor e à minha cunhada Andressa que sempre estiveram ao meu lado e me incentivaram a seguir em frente.

À minha orientadora Dra. Ligia Yukie Sasaki, por ser tão acolhedora e essa grande inspiração tanto na vida profissional quanto na pessoal. Agradeço por acreditar em mim, ser fonte de incentivo nos momentos mais difíceis e por não me deixar desistir. Gratidão eterna a você, minha mãe japonesa!

Aos meus coorientadores Dra. Ana Elisa Valencise Quaglio, Dra. Ellen Cristina Souza de Oliveira e Dr. Talles Bazeia Lima pela colaboração, dedicação e disponibilidade de sempre.

À biomédica Jéssica Nunes Pereira, pela parceria no desenvolvimento do layout deste trabalho assim como na colaboração nas análises dos resultados.

Às patologistas Dra. Maria Aparecida Marchesan Rodrigues e Dra. Simone Antunes Terra e ao técnico de laboratório José Carlos Pedroso que contribuíram grandemente no preparo e análise do material utilizado neste trabalho.

À enfermeira Tatiane Diniz e a todos os funcionários do setor da Endoscopia, que sempre me ajudaram e se mostraram disponíveis para a coleta do material de pesquisa.

À estatística Eloisa Elena Paschoalinotte pela grande ajuda e disponibilidade.

Aos pacientes, por serem ouvintes, compreensivos e acreditarem no meu trabalho.

Aos meus amigos, mesmo aqueles mais distantes, pela paciência, amizade e palavras de acolhimento nesses anos que estive mais ausente.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”. (José de Alencar)

RESUMO

Introdução: Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange a doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), ambas caracterizadas por inflamação intestinal crônica, de etiologia multifatorial. RCU caracteriza-se por inflamação difusa que geralmente se inicia no reto com extensão colônica variável. A terapia biológica revolucionou o tratamento da DII, reduziu taxas de cirurgia, hospitalização e óbito, e compreende medicamentos com diferentes mecanismos de ação, como os anti-TNFs (Fator de necrose tumoral), anti-integrinas e anti-interleucinas, sendo o infliximabe (IFX) o primeiro biológico aprovado para uso na RCU. A escolha do tratamento é um desafio devido a acentuada heterogeneidade entre os pacientes e os vários comportamentos da doença, além de não haver até o momento preditores de resposta à terapia biológica. Identificação de biomarcadores como os microRNAs (miRNAs) torna-se importante para guiar a escolha terapêutica, tornando-a de forma individualizada e mais precisa. **Objetivo:** Identificar os miRNAs preditores de resposta clínica e endoscópica ao IFX nos pacientes portadores de RCU. **Metodologia:** Foi desenvolvido estudo de coorte retrospectivo com inclusão de 18 pacientes com RCU respondedores (n=9) e não respondedores (n=9) ao IFX oriundos do ambulatório de DII do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Centro de Infusão de Medicamentos de Alto Custo do Hospital das Clínicas. Os pacientes eram virgens de terapia biológica e fizeram dose de indução de IFX de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e manutenção a cada 8 semanas. Foram analisados 12 miRNAs alvos extraídos de amostras de tecido colônico fixados em formalina e embebidas em parafina, obtidas em exame de colonoscopia nos momentos pré e pós-tratamento. A resposta terapêutica foi definida como Mayo endoscópico 0 ou 1. **Análise estatística:** estatística descritiva, testes de associação e regressão logística. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de 38,7 anos e 66,7% eram do sexo feminino. Em relação à extensão da doença, 83,3% apresentavam pancolite. O tempo de doença foi de 55,8 ± 66,1 meses. Quanto a análise de expressão dos miRNAs, o *miR-31-5p* apresentou redução de expressão nos dois grupos pós tratamento com IFX, porém, com significância estatística no grupo respondedor (p=0,03). **Conclusão:** Pacientes com RCU repondedores ao IFX apresentaram expressão diminuída de *miR-31-5p*. Este miRNA regula a IL-25 e ativa a inflamação mediada por Th1/Th17, além de regular a sinalização da IL-13 ao reduzir a expressão do seu receptor IL-13R α 1 na RCU. Nossos resultados reforçam a importância da expressão deste miRNA indicando uma relação entre o *miR-31-5p* e a eficácia ao tratamento medicamentoso com IFX na RCU.

Palavras-Chaves: MicroRNA; Biomarcador; Terapia biológica; Retocolite ulcerativa; Doença inflamatória intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC), both characterized by chronic intestinal inflammation of multifactorial etiology. UC is characterized by diffuse inflammation that usually begins in the rectum with variable colonic extension. Biological therapy has revolutionized the treatment of IBD, reducing rates of surgery, hospitalization and death, and includes drugs with different mechanisms of action, such as anti-TNFs (tumor necrosis factor), anti-integrins and anti-interleukins, with infliximab (IFX) being the first biological approved for use in UC. The choice of treatment is a challenge due to the marked heterogeneity among patients and the various behaviors of the disease, in addition to the lack of predictors of response to biological therapy. Identification of biomarkers such as microRNAs (miRNAs) becomes important to guide the therapeutic choice, making it individualized and more precise. **Objective:** To identify miRNAs that predict clinical and endoscopic response to IFX in patients with UC. **Methodology:** A retrospective cohort study was conducted including 18 patients with UC who responded (n=9) and did not respond (n=9) to IFX and were referred from the IBD outpatient clinic of the Clinical Hospital of the Botucatu School of Medicine and the High-Cost Medication Infusion Center at Clinical Hospital. The patients were biologic therapy-naïve and received an induction dose of IFX of 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6, followed by maintenance every 8 weeks. Twelve target miRNAs extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded colonic tissue samples obtained during pre- and post-treatment colonoscopy were analyzed. Therapeutic response was defined as endoscopic Mayo 0 or 1. **Statistical analysis:** descriptive statistics, association tests, and logistic regression. **Results:** The mean age of patients was 38.7 years and 66.7% were female. Regarding the extent of the disease, 83.3% had pancolitis. The disease duration was 55.8 ± 66.1 months. Regarding the analysis of miRNA expression, *miR-31-5p* showed reduced expression in both groups after treatment with IFX, however, with statistical significance in the responder group ($p=0.03$). **Conclusion:** Patients with UC responding to IFX had decreased expression of *miR-31-5p*. This regulates IL-25 and activates Th1/Th17-mediated inflammation, in addition to regulating IL-13 signaling by reducing the expression of its receptor IL-13R α 1 in UC. Our results reinforce the importance of the expression of this miRNA, indicating a relationship between *miR-31-5p* and the efficacy of drug treatment with IFX in UC.

Keywords: MicroRNA; Biomarker; Biological therapy; Ulcerative colitis; Inflammatory bowel disease.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Análise da expressão do *miR-31-5p* em pacientes com RCU tratados com Infliximabe antes e depois do tratamento34
- Figura 2** - Interação do *miR-31-5p* com o receptor da IL-13, IL-13R α 1, na via inflamatória da RCU.38
- Figura 3** - Genes de importância para a patogenia da DII como alvos do *miR-31-5p*, sendo eles: validados (em verde) e sugestivos (em rosa). Dados obtidos a partir do banco de dados *miRPathDB2.0*.39
- Figura 4** - Rede de interação dos genes presentes na via da Doença Inflamatória Intestinal obtida pela ferramenta *GeneMANIA*. (A) Interação física entre os genes. (B) Participação na mesma via.....40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com Retocolite Ulcerativa respondedores e não respondedores à terapia com Infliximabe31

Tabela 2 - Comparação dos escores clínicos e endoscópicos nos momentos pré e pós-tratamento no grupo Respondedor.....33

Tabela 3 - Comparação dos escores clínicos e endoscópicos nos momentos pré e pós-tratamento no grupo Não Respondedor33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

3'UTR	3' untranslated region
ADA	Adalimumabe
APC	Célula apresentadora de antígeno
ASCA	Anticorpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CIDMAC	Centro de Infusão de Medicamentos de Alto Custo
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
GWAS	Genome-wide-association study
IFX	Infliximabe
JAK	Janus Kinase
KEEG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
M2-PK	M2 piruvato quinase
MiRPathDB	miRNA Pathway Dictionary Database
miRNA	MicroRNA
NK	Natural killer
p-ANCA	Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos perinucleares
PCR	Proteína C reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
S1P	Esfingosina-1-fosfato
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	RETÓCOLITE ULCERATIVA.....	13
1.2	PREDITORES DE RESPOSTA	15
1.3	MIRNAS	18
2	JUSTIFICATIVA	21
3	OBJETIVOS	22
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	22
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	22
4	MÉTODOS	23
4.1	DESENHO DO ESTUDO	23
4.2	CASUÍSTICA	23
4.2.1	Tamanho da Amostra	23
4.2.2	CrITÉrios de Inclusão.....	23
4.2.3	CrITÉrios de Exclusão.....	24
4.3	INSTRUMENTOS	24
4.3.1	Protocolo sociodemográfico	24
4.3.2	Dados da Doença.....	25
4.3.3	Avaliação da extensão e atividade da RCU	25
4.3.4	Avaliação da atividade histológica da RCU	25
4.3.5	Seleção dos MiRNAs.....	26
4.3.6	Análise dos MiRNAs.....	27
5	ASPECTOS ÉTICOS	28
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
7	RESULTADOS	30
8	DISCUSSÃO	35
9	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL	59
	ANEXO B - ESCORE DE MAYO TOTAL.....	59
	ANEXO C - ESCORE DE MAYO ENDOSCÓPICO	60
	ANEXO D - ESCORE ENDOSCÓPICO (UCEIS)	60
	ANEXO E - ESCORE HISTOLÓGICO DE NANCY	60
	ANEXO F - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	61
	ANEXO G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	69
	ANEXO H - ARTIGO MIRNAS EM DII ASSOCIADO A CÂNCER COLORRETAL.....	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 RETOCOLITE ULCERATIVA

Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange duas doenças específicas: Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC), caracterizadas pela inflamação intestinal crônica (MAGRO et al, 2013; JEONG et al, 2019). Sua etiologia é multifatorial, estando associada a fatores genéticos, alterações na microbiota intestinal, respostas imunes inatas e adaptativas e fatores ambientais externos (BOUMA et al, 2003; SARTOR et al, 2006; LAKATOS et al, 2006; KO et al, 2014). Podem apresentar características sobrepostas, porém, a RCU geralmente afeta o reto e o cólon e a DC acomete qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca ao ânus (BAIMA et al, 2023).

A RCU é condição imunomediada crônica, associada com inflamação difusa que geralmente se inicia no reto com extensão colônica variável (RAINE et al, 2022). Apresenta-se principalmente com sintomas de inflamação retal como diarreia sanguinolenta, urgência e tenesmo. Pode ocorrer em qualquer idade, mas predomina entre 15-30 anos (RUBIN et al, 2019; BAIMA et al, 2023). É classificada de acordo com a extensão da inflamação conforme a classificação de Montreal, dividindo-se em colite distal (envolvimento limitado ao reto), hemicolite esquerda (doença distal à flexura esplênica) e pancolite (envolvimento se estende proximal à flexura esplênica) (SILVERBERG et al, 2005).

Diferentes opções terapêuticas estão disponíveis no tratamento da RCU, sendo divididas em terapia convencional e avançada. Terapia convencional inclui os aminossalicilatos, corticoesteroides e imunomoduladores, enquanto a terapia avançada abrange a terapia biológica (anti-TNFs, anti-integrinas e anti-interleucinas) e as pequenas moléculas [inibidores de Janus kinases (JAK) e inibidores da esfingosina-1-fosfato (S1P)] (RAINE et al, 2022; BAIMA et al, 2023).

Terapia biológica é representada por medicações compostas de organismos vivos, que visam melhorar o processo inflamatório e consequentemente os sintomas e qualidade de vida dos pacientes (LE BLANC et al, 2015). A escolha da medicação envolve fatores como eficácia, custo, preferência do paciente, adesão, segurança, velocidade de ação e disponibilidade do medicamento (LAMB et al, 2019; BAIMA et al, 2023).

Agentes anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e golimumabe), são utilizados na indução de remissão em pacientes com RCU moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional e na manutenção da remissão em pacientes com RCU que responderam à terapia de indução com o mesmo medicamento. Os anti-TNFs alfa bloqueiam tanto o TNF alfa solúvel como da superfície ligadas aos linfócitos T ativados. Essa ligação impede a transdução de sinais pró-inflamatórios intracelulares, ocasiona a apoptose de células T e tem alto potencial de cicatrização da mucosa (FEUERSTEIN et al, 2020; NAKASE et al, 2021 RAINÉ et al, 2022). IFX é um anticorpo monoclonal IgG1k quimérico composto por 75% de proteína humana e 25% de camundongo, por isso, sua maior possibilidade de imunogenicidade comparado a outros imunobiológicos e formação de anticorpo antidroga (BHATTACHARYA et al, 2020; BAIMA et al, 2023). Foi o primeiro biológico aprovado para uso na RCU em 2005 através dos ensaios clínicos ACT 1 e 2 que avaliaram a eficácia do IFX para terapia de indução e manutenção da remissão em adultos com RCU virgens de terapia biológica (RUTGEERS et al, 2005). Estudo SUCCESS posteriormente, mostrou a eficácia da comboterapia (IFX associado à AZA) em relação à monoterapia com IFX em pacientes virgens de terapia biológica (PANACCIONE et al, 2014).

A descoberta das vias inflamatórias e das citocinas envolvidas na fisiopatologia da DII possibilitou o desenvolvimento de medicações capazes de bloquear a cascata inflamatória e, dessa forma, controlar o processo inflamatório e a evolução das doenças (RAHMAN et al, 2019), como a terapia biológica. Esta, revolucionou o tratamento das doenças e seu uso tem sido associado com a diminuição das taxas de hospitalizações e cirurgias na DII (BRUNET et al, 2020).

Apesar dos variados tipos de marcadores sorológicos disponíveis para o diagnóstico da DII, têm-se buscado novos alvos que possam auxiliar na descoberta e no acompanhamento da evolução dessas doenças. O Estudo de Associação Genômica Ampla (do inglês, genome-wide association study - GWAS), o qual analisa variações na sequência do DNA, possibilitou a identificação de cerca de 30 regiões de risco no genoma para o desenvolvimento de RCU e DC, sendo que essas regiões representam vias importantes para a manutenção da homeostase intestinal (DE LANGE et al, 2017).

Alterações referentes às imunidades inata e adaptativa podem ainda ser avaliadas em pacientes com DII. Em relação à imunidade inata, que engloba a

barreira intestinal, proteínas antimicrobianas e células de defesa [neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e natural killer (NK)], há aumento na produção local de mediadores de inflamação como radicais livres, leucotrienos e citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e interleucinas pertencentes à família da IL-6, como a IL-12, IL-23 e IL-17. Quanto à imunidade adaptativa, caracterizada pela resposta específica aos patógenos envolvendo os linfócitos B e T, as células TCD4+ diferenciam-se em Th1, Th2 e Th17, desencadeando resposta imunológica agressiva pelas vias IL-23/Th17 (característica da DC) e IL-5/IL-13/Th2 (característica da RCU) (GUAN et al, 2019).

Apesar do progresso terapêutico e das aceitáveis taxas de remissão clínica e endoscópica com o uso da terapia biológica, uma parcela dos pacientes é refratária às medicações e necessita de troca do tratamento devido à perda de resposta ao longo do tempo, visto que as reações imunogênicas (com formação de anticorpo antidroga) podem ocorrer, além dos demais possíveis efeitos colaterais como o aumento do risco de infecções, neoplasias, possibilidade de reação anafilática aguda e efeitos colaterais no local da aplicação do medicamento (CATALAN-SERRA et al, 2018).

Em virtude do número limitado de terapias disponíveis e da falta de marcadores biológicos que avaliem as chances de resposta a cada medicamento biológico disponível para cada tipo de paciente, propõe-se com essa pesquisa o estudo de novos marcadores como preditores de resposta à terapia biológica nos pacientes com RCU, como os microRNAs (miRNAs).

1.2 PREDITORES DE RESPOSTA

Em relação aos biomarcadores laboratoriais na DII, a PCR (Proteína C reativa) é a mais utilizada na prática, porém, ainda não é possível afirmar que a PCR pré-tratamento pode ser utilizada como preditora de resposta (GISBERT et al, 2007). Os estudos atuais divergem quanto a essa associação. Alguns mostram associação de PCR elevada com resposta ao anti-TNF na DC em pacientes tratados com IFX, Adalimumabe (ADA) e certolizumabe (LOUIS et al, 2002; SCHREIBER et al, 2005; SCHREIBER et al, 2010; JÜRGENS et al, 2011; REINISCH et al, 2012; PETERS et al, 2014; BILLIET et al, 2017). Já na RCU, estudos mostraram associação de PCR baixa com resposta ao tratamento em pacientes utilizando ADA e IFX (ARIAS et al,

2015; REINISCH et al, 2012). Outros não mostraram essa relação entre os níveis de PCR com a predição de resposta em nenhuma das duas doenças (OUSSALAH et al, 2010; SPRAKES et al, 2012; GARCÍA-BOSCH et al, 2013; STEIN et al, 2014; BILLIET et al, 2015; NARULA et al, 2016; DAHLÉN et al, 2015; RIBALDONE et al, 2018).

Em relação à hemoglobina, estudos mostraram que níveis aumentados deste marcador se relacionaram com resposta ao tratamento com anti-TNFs na RCU, sem a mesma correlação na DC (OUSSALAH et al, 2010; LEE et al, 2013; MIYOSHI et al, 2014; ANGELISON et al, 2017).

Albumina também já foi estudada. Na RCU aguda grave observou-se níveis de IFX mais baixos comparativamente com a RCU moderada na fase de indução, e foram correlacionados aos níveis de albumina (KOPYLOV et al, 2016). Assim, observou-se maiores taxas de resposta em pacientes com RCU com níveis mais elevados de albumina tratados com IFX, ADA e golimumabe (FASANMADE et al, 2010; ARIAS et al, 2015; ANGELISON et al, 2017; MORITA et al, 2016; DETREZ et al, 2016; RIBALDONE et al, 2018). Hipoalbuminemia, portanto, tem sido associada à diminuição de resposta ao tratamento anti-TNF, o que pode ser explicado pelo mecanismo comum responsável pela proteção contra o catabolismo da albumina e dos anticorpos monoclonais, no caso, o receptor Fc neonatal (ZAMPELI et al, 2014; KOPYLOV et al, 2016).

O pANCA (Anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos perinucleares) e o ASCA (Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) constituem marcadores sorológicos associados à RCU e DC respectivamente. Apesar de alguns estudos apontarem correlação na predição de resposta na DII, esses marcadores não têm sido utilizados na prática visto não obterem boa resposta na predição quando analisados isoladamente (GISBERT et al, 2003).

Calprotectina e lactoferrina fecais também foram estudadas como preditoras de resposta à terapia anti-TNF, demonstrado em estudos tanto para DC quanto para RCU (HO et al, 2009; BESWICK et al, 2018; BELTRÁN et al, 2019), porém, alguns estudos não conseguiram demonstrar nenhuma associação (DAHLÉN et al, 2015; ANGELISON et al, 2017; HASSAN et al, 2017). Dessa forma, parece que os níveis de calprotectina fecal não são úteis na previsão da resposta de um determinado paciente à terapia anti-TNF (GISBERT et al, 2020). A isoforma dimérica M2 piruvato quinase (M2-PK), um marcador inflamatório fecal emergente, demonstrou maior

precisão na previsão da resposta ao IFX em pacientes com RCU ativa, porém, mais estudos são necessários (FRIN et al, 2017).

O microbioma intestinal também exerce papel na gravidade da doença e na susceptibilidade à terapia imunológica em pacientes com DII (ELHAG et al, 2022). Altos níveis de bactérias pertencentes ao gênero *Bifidobacterium*, *Clostridium colinum*, *Eubacterium rectale*, *Clostridiales* e *Vibrio* assim como baixos níveis de *Streptococcus mitis* foram positivamente correlacionados com uma melhor resposta à terapia anti-TNF em pacientes pediátricos com DII em estudo conduzido por Kolho, et al (2015). Entretanto, poucos são os estudos e devido a diversidade e constante mudança populacional, a classificação de biomarcadores microbianos para resposta a terapias biológicas ainda é uma incógnita (ELHAG et al, 2022).

Polimorfismos genéticos também foram propostos na predição de resposta aos anti-TNFs na DII (MASCHERETTI et al, 2004; SIEGEL et al, 2009; BEN-HORIN et al, 2014; LINARES-PINEDA et al, 2018). Essa associação foi observada tanto em pacientes com DC quanto RCU (WILLOT et al, 2006; MATSUKURA et al, 2008; DUBINSKY et al, 2010; MOROI et al, 2013; BANK et al, 2014; NETZ et al, 2017; BURKE et al, 2018). Metanálise e revisão sistemática incluindo ao menos 100 pacientes com DII, identificou alguns polimorfismos genéticos associados à resposta ao tratamento com anti-TNF. Polimorfismos nos genes FCGR3A [rs396991], TLR4 [rs5030728], TNFRSF1A [rs4149570], IFNG [rs2430561], IL6 [rs10499563] e IL1B [rs4848306] foram significativamente associados à melhora da resposta, enquanto variantes TLR2 [rs3804099] e TLR9 [rs352139] foram associadas com resposta reduzida (BEK et al, 2016). Estudo de Louis et al (2004) encontraram uma associação entre o genótipo FcγRIIIa e a resposta ao IFX. Variações genéticas nos genes TNF-β e TNFRSF1B (rs1061624_A-rs3397_T), juntamente com um polimorfismo do alelo menor (A) do gene TNF (rs1800629), foram relatados como possíveis preditores de não responsividade à terapia com IFX em pacientes com DC (TAYLOR et al, 2001; MEDRANO et al, 2014; NETZ et al, 2017), enquanto um genótipo heterozigótico de IL12B – 10.993 G > C (rs3212217) está positivamente correlacionado com a não resposta à terapêutica anti-TNF em doentes com RCU (BANK et al, 2018). Da mesma forma, o genótipo CC de um ligante Fas relacionado à apoptose correlacionou-se positivamente com a não resposta ao IFX, enquanto o genótipo TC ou TT prediz a resposta à terapia anti-TNF (NETZ et al, 2017). Muitos genes foram explorados e, apesar de alguns polimorfismos surgirem com grande

potencial, particularmente em membros da família do TNF, os resultados são fracos e não foram estabelecidos bons biomarcadores preditivos para resposta anti-TNF adequados para uso na clínica (BEK et al, 2016; LINARES-PINEDA et al, 2018).

A análise de matriz genética em biópsias da mucosa colônica de pacientes com DII antes do início da terapia com IFX mostrou uma expressão gênica diferencial entre respondedores e não respondedores. A variação na suscetibilidade à DII e nos genes da via relacionada a medicamentos parece modular a resposta à terapia anti-TNF (GERICH et al, 2014).

Estudo de coorte avaliando microarray de amostras de biópsias da mucosa retal pré-tratamento com IFX de pacientes com RCU ativa virgens de terapia biológica, um painel dos cinco principais genes diferencialmente expressos [osteoprotegerina (TNFRSF11B), estaniocalcina-1, prostaglandina endoperoxídeo sintase 2, IL13R α 2 e IL11], todos eles envolvidos na resposta imune adaptativa, inflamação e vias do TNF, foi capaz de diferenciar os pacientes respondedores dos não respondedores com sensibilidade de 95% e especificidade de 85%. Os genes identificados foram responsáveis pela resistência do tratamento com IFX nos pacientes com RCU (ARIJS et al, 2009).

Olsen et al (2008), realizaram um estudo prospectivo em pacientes com RCU moderada a grave virgens de terapia biológica, buscando avaliar preditores de resposta clínica e endoscópica à terapia com IFX através de análise de biópsias de mucosa colorretal. Foi observado uma associação inversa independente entre a expressão do gene TNF- alfa pré-tratamento e a resposta clínica e endoscópica, ou seja, o tratamento com IFX foi menos eficaz em pacientes com níveis altos de TNF- alfa.

Outro estudo de Rismo et al (2012), concluiu que a alta expressão gênica de IFN-gama e IL-17A na mucosa colônica em biópsias obtidas antes da terapia biológica com IFX em pacientes com RCU moderada a grave, foi associada à maiores chances de resposta clínica e endoscópica, podendo prever um resultado favorável à terapia.

1.3 MIRNAS

MiRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes, compostas por cerca de 19 a 25 nucleotídeos, com capacidade de regular a expressão gênica, por

se ligarem à região 3' untranslated region (3'-UTR) do RNA mensageiro (RNAm) e inibirem a tradução parcial ou completa de seus genes alvos (LU et al, 2018; MOEIN et al, 2019). Desempenham papel importante na regulação de processos como o desenvolvimento embrionário, a proliferação e diferenciação celulares, apoptose e resposta ao estresse (IORIO et al, 2009). Quando há desregulação dessas moléculas, pode haver alteração na evolução de uma doença, (LINK et al, 2010) bem como mudança na expressão gênica, levando a alterações neoplásicas e inflamatórias (SHI et al, 2013; GRACIAS et al, 2013; SINGH et al, 2014). Seu isolamento é possível através de diversos materiais biológicos como tecidos, células e fluidos corporais (lágrima, urina, soro e plasma) (WEBER et al, 2010). PCR, hibridização in situ, microarrays e sequenciamento de RNA constituem as principais formas de detecção da expressão de miRNAs (LU et al, 2018).

Alterações em miRNAs em pacientes com DII foram descritas pela primeira vez por Wu et al (2008), quando foi evidenciado superexpressão de *miR-21* em amostras de tecidos de pacientes com RCU ativa. Neste estudo, observou-se expressão diferencial de 11 miRNAs na RCU (3 deles apresentaram expressão reduzida enquanto 8 deles mostraram-se aumentados). *miR-192*, *miR-375* e *miR-422b* estavam significativamente diminuídos enquanto *miR-16*, *miR-21*, *miR-23a*, *miR-24*, *miR-29a*, *miR-126*, *miR-195* e *Let-7f* aumentaram significativamente em comparação com tecidos de controle saudáveis. Posteriormente, outros estudos mostraram a importância da expressão dos miRNAs para o diagnóstico diferencial de DC e RCU, conforme demonstrado por Fasseu et al (2010), realizando comparações de pacientes biópsias colônicas de pacientes com DC e RCU inativas. Foram identificados 8 miRNAs comumente expressos diferencialmente: *mir-6a*, *miR-29a*, *miR-29b*, *miR-30c*, *miR-126*, *miR-127-3p*, *miR-196a* e *miR-324-3p*. Schaefer et al (2015) através de biópsias de cólon, também evidenciou expressão de miRNAs diferentes entre as duas doenças (*miR-19a*, *miR-21*, *miR-31*, *miR-101*, *miR-146a* e *miR-375*). Na RCU, *miR-21*, *miR-126*, *miR-31* e *miR29a* são os miRNAs mais expressos em tecidos, enquanto na DC são os *miR-31*, *miR-21* e *miR-106a*. Já no sangue periférico, na RCU são observados mais os *miR-151-5p* e *miR-199a-5p*, enquanto o *miR-16*, *miR-106a*, *miR-195*, *miR-199a-5p*, *miR-532-3p* e *miR-362-3p* são relatados na DC (CHAPMAN et al, 2015).

A interação dos miRNAs envolvidos na patogenia da DII com os seus respectivos genes alvos afeta especialmente a via do sistema imunológico (fatores

de transcrição e interleucinas), autofagia, displasia e a integridade da barreira epitelial (HUBENTHAL et al, 2015). Apenas a identificação de miRNAs diferencialmente expressos não é suficiente para a obtenção do diagnóstico de uma DII, entretanto identificar essas moléculas pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia da doença a partir da via de inflamação em que as mesmas estão influenciando. Três exemplos de miRNAs importantes na patogenia das DII são o *miRNA-21* (responsável pela modulação da resposta de células T), o *miRNA-31* (ativador da IL-25), ambos altamente expressos na RCU e na DC, e o *miRNA-141* (facilitador da resposta inflamatória pelo recrutamento de leucócitos), pouco expresso nas duas condições (SOROOSH et al, 2018).

A expressão de miRNAs em níveis normais contribui para a proteção do organismo contra, por exemplo, a resposta inflamatória exagerada, entretanto, por motivos ainda desconhecidos, o equilíbrio nessa expressão é perdido, tornando o indivíduo susceptível à DII. Alguns miRNAs como o *miRNA-20*, *miRNA-200b*, *miRNA-143* e *miRNA-150*, inibem o processo inflamatório e diminuem a expressão de interleucinas, encontrando-se pouco expressos na RCU e na DC, enquanto o *miRNA-124* e o *miRNA-212*, que promovem inflamação e enfraquecimento da barreira epitelial intestinal, encontram-se muito expressos nos pacientes acometidos pela DII (MOEIN et al, 2019).

A identificação desses e de outros miRNAs em indivíduos com DII pode se tornar um diferencial não só no que diz respeito ao diagnóstico e ao prognóstico, mas também representar possíveis novas terapias assertivas, as quais seriam marcadas por essas moléculas como alvo terapêutico (CAO et al, 2017; JIN et al, 2017).

REFERÊNCIAS

- Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Apr; 53 (4): 379-389. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29523023.
- Angelison L, Almer S, Eriksson A, Karling P, Fagerberg U, Halfvarson J, Thörn M, Björk J, Hindorf U, Löfberg R, Bajor A, Hjortswang H, Hammarlund P, Grip O, Torp J, Marsal J, Hertervig E; Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel diseases (SOIBD). Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis: a Swedish multicentre study of 250 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Feb; 45 (4):519-532. doi: 10.1111/apt.13893. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28025840.
- Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, Wolthuis A, Van Assche G, Noman M, Hoffman I, D'Hoore A, Gils A, Rutgeerts P, Ferrante M. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar; 13 (3): 531-8. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.055. Epub 2014 Aug 10. PMID: 25117777.
- Arijs I, Li K, Toedter G, Quintens R, Van Lommel L, Van Steen K, Leemans P, De Hertogh G, Lemaire K, Ferrante M, Schnitzler F, Thorrez L, Ma K, Song XY, Marano C, Van Assche G, Vermeire S, Geboes K, Schuit F, Baribaud F, Rutgeerts P. Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2009 Dec; 58 (12): 1612-9. doi: 10.1136/gut.2009.178665. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19700435.
- Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, Azevedo MFC, Vieira A, Costa MHM, Fróes RSB, Penna FGCE, Quaresma AB, Damião AOMC, Moraes ACDS, Santos CHMD, Flores C, Zaltman C, Vilela EG, Morsoletto E, Gonçalves Filho FA, Santana GO, Zabot GP, Parente JML, Sasaki LY, Zerôncio MA, Machado MB, Cassol OS, Kotze PG, Parra RS, Miszputen SJ, Coy CSR, Ambrogini Junior O, Chebli JMF, Saad-Hossne R. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023 Mar 24; 59 (suppl 1): 51-84. doi: 10.1590/S0004-2803.2022005S1-03. PMID: 36995889.
- Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, Turino SY, Brodersen JB, Rashid S, Rasmussen BK, Avlund S, Olesen TB, Hoffmann HJ, Thomsen MK, Thomsen VØ, Frydenberg M, Nexø BA, Sode J, Vogel U, Andersen V. Associations between functional polymorphisms in the NFκB signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics J*. 2014 Dec;14 (6): 526-34. doi: 10.1038/tpj.2014.19. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24776844.

- Bank S, Andersen PS, Burisch J, Pedersen N, Roug S, Galsgaard J, Turino SY, Brodersen JB, Rashid S, Rasmussen BK, Avlund S, Olesen TB, Hoffmann HJ, Nexø BA, Sode J, Vogel U, Andersen V. Genetically determined high activity of IL-12 and IL-18 in ulcerative colitis and TLR5 in Crohns disease were associated with non-response to anti-TNF therapy. *Pharmacogenomics J.* 2018 Jan;18(1):87-97. doi: 10.1038/tpj.2016.84. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28139755.
- Batra SK, Heier CR, Diaz-Calderon L, Tully CB, Fiorillo AA, van den Anker J, Conklin LS. Serum miRNAs Are Pharmacodynamic Biomarkers Associated With Therapeutic Response in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Sep 18;26(10):1597-1606. doi: 10.1093/ibd/izaa209. PMID: 32793975; PMCID: PMC7500519.
- Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, Franke A, Bank S, Vogel U, Andersen V. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Sep;44(6):554-67. doi: 10.1111/apt.13736. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27417569; PMCID: PMC5113857.
- Beltrán B, Iborra M, Sáez-González E, Marqués-Miñana MR, Moret I, Cerrillo E, Tortosa L, Bastida G, Hinojosa J, Poveda-Andrés JL, Nos P. Fecal Calprotectin Pretreatment and Induction Infliximab Levels for Prediction of Primary Nonresponse to Infliximab Therapy in Crohn's Disease. *Dig Dis.* 2019;37(2):108-115. doi: 10.1159/000492626. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30149385.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23792214.
- Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs.* 2011 Nov-Dec;3(6):535-45. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22123062; PMCID: PMC3242840.
- Beswick L, Rosella O, Rosella G, Headon B, Sparrow MP, Gibson PR, van Langenberg DR. Exploration of Predictive Biomarkers of Early Infliximab Response in Acute Severe Colitis: A Prospective Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 2018 Feb 28;12(3):289-297. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx146. PMID: 29121178.
- Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):717-729. doi: 10.1016/j.gtc.2020.08.002. Epub 2020 Sep 26. PMID: 33121691.
- Billiet T, Cleyne I, Ballet V, Claes K, Princen F, Singh S, Ferrante M, Van Assche G, Gils A, Vermeire S. Evolution of cytokines and inflammatory biomarkers during infliximab induction therapy and the impact of inflammatory

burden on primary response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Oct;52(10):1086-1092. doi: 10.1080/00365521.2017.1339825. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28622097.

- Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, Verstockt B, Cleynen I, Princen F, Singh S, Ferrante M, Van Assche G, Vermeire S. A Matrix-based Model Predicts Primary Response to Infliximab in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Dec;9(12):1120-6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv156. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26351386.
- Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):454-465. doi: 10.1111/apt.14449. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29205421.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jul;3(7):521-33. doi: 10.1038/nri1132. PMID: 12876555.
- Brunet E, Vela E, Melcarne L, Clèries M, Pontes C, Llovet LP, García-Iglesias P, Gallach M, Villòria A, Vergara M, Calvet X. Time Trends of Crohn's Disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing Use of Biologics Correlates with a Reduced Need for Surgery. *J Clin Med.* 2020 Sep 8;9(9):2896. doi: 10.3390/jcm9092896. PMID: 32911630; PMCID: PMC7563515.
- Burke KE, Khalili H, Garber JJ, Haritunians T, McGovern DPB, Xavier RJ, Ananthakrishnan AN. Genetic Markers Predict Primary Nonresponse and Durable Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Jul 12;24(8):1840-1848. doi: 10.1093/ibd/izy083. PMID: 29718226; PMCID: PMC6128143.
- Butcher MJ, Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac Rev.* 2021 Mar 15;10:30. doi: 10.12703/r/10-30. PMID: 33817699; PMCID: PMC8009194.
- Cao B, Zhou X, Ma J, Zhou W, Yang W, Fan D, Hong L. Role of MiRNAs in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017 Jun;62(6):1426-1438. doi: 10.1007/s10620-017-4567-1. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391412.
- Catalan-Serra I, Brenna Ø. Immunotherapy in inflammatory bowel disease: Novel and emerging treatments. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(11):2597-2611. doi: 10.1080/21645515.2018.1461297. Epub 2018 May 22. PMID: 29624476; PMCID: PMC6314405.
- Chapman CG, Pekow J. The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: a review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015 Jan;8(1):4-22. doi: 10.1177/1756283X14547360. PMID: 25553076; PMCID: PMC4265084.

- Chen X, Liang H, Guan D, Wang C, Hu X, Cui L, Chen S, Zhang C, Zhang J, Zen K, Zhang CY. A combination of Let-7d, Let-7g and Let-7i serves as a stable reference for normalization of serum microRNAs. *PLoS One*. 2013 Nov 5;8(11):e79652. doi: 10.1371/journal.pone.0079652. PMID: 24223986; PMCID: PMC3818225.
- Dahlén R, Magnusson MK, Bajor A, Lasso A, Ung KA, Strid H, Öhman L. Global mucosal and serum cytokine profile in patients with ulcerative colitis undergoing anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(9):1118-26. doi: 10.3109/00365521.2015.1031167. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25877762.
- de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, Jostins L, Rice DL, Gutierrez-Achury J, Ji SG, Heap G, Nimmo ER, Edwards C, Henderson P, Mowat C, Sanderson J, Satsangi J, Simmons A, Wilson DC, Tremelling M, Hart A, Mathew CG, Newman WG, Parkes M, Lees CW, Uhlig H, Hawkey C, Prescott NJ, Ahmad T, Mansfield JC, Anderson CA, Barrett JC. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):256-261. doi: 10.1038/ng.3760. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28067908; PMCID: PMC5289481.
- Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, de Vries A, Brouwers E, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M, Gils A. Variability in Golimumab Exposure: A 'Real-Life' Observational Study in Active Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2016 May;10(5):575-81. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv241. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26738756; PMCID: PMC4957447.
- Dubinsky MC, Mei L, Friedman M, Dhere T, Haritunians T, Hakonarson H, Kim C, Glessner J, Targan SR, McGovern DP, Taylor KD, Rotter JI. Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNFalpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Aug;16(8):1357-66. doi: 10.1002/ibd.21174. PMID: 20014019; PMCID: PMC2889173.
- Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, Al Khodor S. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 23;23(13):6966. doi: 10.3390/ijms23136966. PMID: 35805965; PMCID: PMC9266456.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):297-308. doi: 10.5414/cpp48297. PMID: 20420786.
- Fasseu M, Tréton X, Guichard C, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, Richard C, Aparicio T, Daniel F, Soulé JC, Moreau R, Bouhnik Y, Laburthe M, Groyer A, Ogier-Denis E. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2010 Oct 5;5(10):e13160. doi: 10.1371/journal.pone.0013160. PMID: 20957151; PMCID: PMC2950152.

- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450-1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945371; PMCID: PMC7175923.
- Franz M, Rodriguez H, Lopes C, Zuberi K, Montojo J, Bader GD, Morris Q. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jul 2;46(W1):W60-W64. doi: 10.1093/nar/gky311. PMID: 29912392; PMCID: PMC6030815.
- Frin AC, Filippi J, Boschetti G, Flourie B, Draï J, Ferrari P, Hebuterne X, Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2017 Jan;49(1):11-16. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27693318.
- García-Bosch O, Gisbert JP, Cañas-Ventura A, Merino O, Cabriada JL, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Nos P, Peñalva M, Hinojosa J, García-Planella E, Muñoz F, Calvet X, Panés J. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct;7(9):717-22. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.004. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23142005.
- Gerich ME, McGovern DP. Towards personalized care in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;11(5):287-99. doi: 10.1038/nrgastro.2013.242. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345887.
- Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2020 Jun 19;14(5):694-709. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz195. PMID: 31777929.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal [The role of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;26(5):312-24. Spanish. doi: 10.1016/s0210-5705(03)70365-3. PMID: 12732107.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 Mar;30(3):117-29. Spanish. doi: 10.1157/13100073. PMID: 17374324.
- Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, Mueller YM, Fraietta JA, Wherry EJ, Turner M, Katsikis PD. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol*.

2013 Jun;14(6):593-602. doi: 10.1038/ni.2576. Epub 2013 Apr 21. PMID: 23603793; PMCID: PMC3664306.

- Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019 Dec 1;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238. PMID: 31886308; PMCID: PMC6914932.
- Guglielmi G, Crucitta S, Bertani L, Ruglioni M, Svizzero GB, Ceccarelli L, Del Re M, Danesi R, Costa F, Fogli S. Expression of Circulating let-7e and miR-126 May Predict Clinical Remission in Patients With Crohn's Disease Treated With Anti-TNF- α Biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 Sep 11:izad181. doi: 10.1093/ibd/izad181. Epub ahead of print. PMID: 37696681.
- Gwiggner M, Martinez-Nunez RT, Whiteoak SR, Bondanese VP, Claridge A, Collins JE, Cummings JRF, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-31 and MicroRNA-155 Are Overexpressed in Ulcerative Colitis and Regulate IL-13 Signaling by Targeting Interleukin 13 Receptor α -1. *Genes (Basel).* 2018 Feb 13;9(2):85. doi: 10.3390/genes9020085. PMID: 29438285; PMCID: PMC5852581.
- Hassan EA, Ramadan HK, Ismael AA, Mohamed KF, El-Attar MM, Alhelali I. Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017 Jul-Aug;23(4):238-245. doi: 10.4103/sjg.SJG_599_16. PMID: 28721978; PMCID: PMC5539678.
- Ho GT, Lee HM, Brydon G, Ting T, Hare N, Drummond H, Shand AG, Bartolo DC, Wilson RG, Dunlop MG, Arnott ID, Satsangi J. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):673-8. doi: 10.1038/ajg.2008.119. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19262524.
- Hübenthal M, Hemmrich-Stanisak G, Degenhardt F, Szymczak S, Du Z, Elsharawy A, Keller A, Schreiber S, Franke A. Sparse Modeling Reveals miRNA Signatures for Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One.* 2015 Oct 14;10(10):e0140155. doi: 10.1371/journal.pone.0140155. PMID: 26466382; PMCID: PMC4605644.
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5848-56. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0317. Epub 2009 Nov 2. PMID: 19884536; PMCID: PMC2793003.
- Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, Lee KH, Shin JI. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2019 May;18(5):439-454. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.002. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30844556.
- Jin X, Chen D, Zheng RH, Zhang H, Chen YP, Xiang Z. miRNA-133a-UCP2 pathway regulates inflammatory bowel disease progress by influencing inflammation, oxidative stress and energy metabolism. *World J Gastroenterol.*

2017 Jan 7;23(1):76-86. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.76. PMID: 28104982; PMCID: PMC5221288.

- Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffman I, van Assche G, Rutgeerts PJ, van Steen K, Vermeire S. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 May;9(5):421-7.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.008. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21334460.
- Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 4;45(D1):D353-D361. doi: 10.1093/nar/gkw1092. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27899662; PMCID: PMC5210567.
- Kanehisa M, Goto S, Kawashima S, Nakaya A. The KEGG databases at GenomeNet. *Nucleic Acids Res.* 2002 Jan 1;30(1):42-6. doi: 10.1093/nar/30.1.42. PMID: 11752249; PMCID: PMC99091.
- Kehl T, Kern F, Backes C, Fehlmann T, Stöckel D, Meese E, Lenhof HP, Keller A. miRPathDB 2.0: a novel release of the miRNA Pathway Dictionary Database. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D142-D147. doi: 10.1093/nar/gkz1022. PMID: 31691816; PMCID: PMC7145528.
- Ko JK, Auyeung KK. Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1082-96. doi: 10.2174/13816128113199990416. PMID: 23782147.
- Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Pichai MV, Zoetendal EG, Salonen A, de Vos WM. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jun;110(6):921-30. doi: 10.1038/ajg.2015.149. Epub 2015 May 19. PMID: 25986361.
- Kopylov U, Seidman E. Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Jul;9(4):513-26. doi: 10.1177/1756283X16638833. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27366220; PMCID: PMC4913332.
- Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll" ? *World J Gastroenterol.* 2006 Mar 28;12(12):1829-41. doi: 10.3748/wjg.v12.i12.1829. PMID: 16609988; PMCID: PMC4087507.
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H; IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of

Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.

- LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 22;2015(9):CD008655. doi: 10.1002/14651858.CD008655.pub3. PMID: 26393522; PMCID: PMC9235035.
- Lee KM, Jeon YT, Cho JY, Lee CK, Koo JS, Park DI, Im JP, Park SJ, Kim YS, Kim TO, Lee SH, Jang BI, Kim JW, Park YS, Kim ES, Choi CH, Kim HJ; IBD study Group of Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;28(12):1829-33. doi: 10.1111/jgh.12324. PMID: 23829336.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Dec;14(12):1660-6. doi: 10.1002/ibd.20520. PMID: 18623174; PMCID: PMC2597552.
- Linares-Pineda TM, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, Calleja-Hernández MÁ. Pharmacogenetic biomarkers of response in Crohn's disease. *Pharmacogenomics J*. 2018 Jan;18(1):1-13. doi: 10.1038/tpj.2017.27. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28631723.
- Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, Goel A. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jul;19(7):1766-74. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0027. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20551304; PMCID: PMC2901410.
- Louis E, El Ghouli Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Colombel JF, Watier H. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Mar 1;19(5):511-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01871.x. PMID: 14987319.
- Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jul;37(7):818-24. PMID: 12190096.
- Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr;141(4):1202-1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074454; PMCID: PMC5889965.

- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870728.
- Mannon P, Reinisch W. Interleukin 13 and its role in gut defence and inflammation. *Gut*. 2012 Dec;61(12):1765-73. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303461. Epub 2012 Sep 1. PMID: 22942239.
- Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, Diebold MD, Danese S, Reinisch W, Schreiber S, Travis S, Peyrin-Biroulet L. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2017 Jan;66(1):43-49. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310187. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26464414.
- Marchal-Bressenot A, Scherl A, Salleron J, Peyrin-Biroulet L. A practical guide to assess the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1919-1920. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312722. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566129; PMCID: PMC5099187.
- Mascheretti S, Schreiber S. The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease. *Pharmacogenomics*. 2004 Jul;5(5):479-86. doi: 10.1517/14622416.5.5.479. PMID: 15212584.
- Matsukura H, Ikeda S, Yoshimura N, Takazoe M, Muramatsu M. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1A and 1B affect responses to infliximab in Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 May;27(9):765-70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03630.x. Epub 2008 Jan 28. PMID: 18248655.
- Medrano LM, Taxonera C, Márquez A, Barreiro-de Acosta M, Gómez-García M, González-Artacho C, Pérez-Calle JL, Bermejo F, Lopez-Sanromán A, Martín Arranz MD, Gisbert JP, Mendoza JL, Martín J, Urcelay E, Núñez C. Role of TNFRSF1B polymorphisms in the response of Crohn's disease patients to infliximab. *Hum Immunol*. 2014 Jan;75(1):71-5. doi: 10.1016/j.humimm.2013.09.017. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24121042.
- Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, Brand S; Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:69-82. doi: 10.1159/000507782. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32570252.
- Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T,

- Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 2014;90(2):130-6. doi: 10.1159/000365783. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25323803.
- Moein S, Vaghari-Tabari M, Qujeq D, Majidinia M, Nabavi SM, Yousefi B. MiRNAs and inflammatory bowel disease: An interesting new story. *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):3277-3293. doi: 10.1002/jcp.27173. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30417350.
 - Morilla I, Uzzan M, Laharie D, Cazals-Hatem D, Denost Q, Daniel F, Belleanne G, Bouhnik Y, Wainrib G, Panis Y, Ogier-Denis E, Treton X. Colonic MicroRNA Profiles, Identified by a Deep Learning Algorithm, That Predict Responses to Therapy of Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;17(5):905-913. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.068. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30223112.
 - Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Aug;51(8):934-41. doi: 10.3109/00365521.2016.1144781. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26888161.
 - Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, Shiga H, Kakuta Y, Kuroha M, Kanazawa Y, Shimodaira Y, Horiuchi T, Takahashi S, Shimosegawa T. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics*. 2013 Apr;65(4):265-71. doi: 10.1007/s00251-013-0679-8. Epub 2013 Jan 29. Erratum in: *Immunogenetics*. 2015 Sep;67(9):545. PMID: 23358932.
 - Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Jun;56(6):489-526. doi: 10.1007/s00535-021-01784-1. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33885977; PMCID: PMC8137635.
 - Narula N, Kainz S, Petritsch W, Haas T, Feichtenschlager T, Novacek G, Eser A, Vogelsang H, Reinisch W, Papay P. The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with anti-TNF- α naïve Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(2):170-80. doi: 10.1111/apt.13671. Epub 2016 May 26. PMID: 27226407.
 - Netz U, Carter JV, Eichenberger MR, Dryden GW, Pan J, Rai SN, Galandiuk S. Genetic polymorphisms predict response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 21;23(27):4958-4967. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4958. PMID: 28785150; PMCID: PMC5526766.

- Olsen T, Goll R, Cui G, Christiansen I, Florholmen J. TNF-alpha gene expression in colorectal mucosa as a predictor of remission after induction therapy with infliximab in ulcerative colitis. *Cytokine*. 2009 May;46(2):222-7. doi: 10.1016/j.cyto.2009.02.001. Epub 2009 Mar 14. PMID: 19286392.
- Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourié B, Hebuterne X, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2617-25. doi: 10.1038/ajg.2010.345. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736936.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):392-400.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.052. PMID: 24512909.
- Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1510-1515. doi: 10.1097/MIB.0000000000001231. PMID: 28816757.
- Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemons ME, Jansend JM, D'Haens GRAM, et al. North Holland GUT club. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis* 2014;8:866–75. doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.012.
- Qiu Y, Mao R, Chen BL, Zhang SH, Guo J, He Y, Zeng ZR, Ben-Horin S, Chen MH. Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;15(9):1359-1372.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.005. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28232073.
- Rahman A, Jairath V, Feagan BG, Khanna R, Shariff SZ, Allen BN, Jenkyn KB, Vinden C, Jeyarajah J, Mosli M, Benchimol E. Declining hospitalisation and surgical intervention rates in patients with Crohn's disease: a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Nov;50(10):1086-1093. doi: 10.1111/apt.15511. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31621934.
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, Bachmann O, Bettenworth D, Chaparro M, Czuber-Dochan W, Eder P, Ellul P, Fidalgo C, Fiorino G, Gionchetti P, Gisbert JP, Gordon H, Hedin C, Holubar S, Iacucci M, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Lakatos PL, Lytras T, Lyutakov I, Noor N, Pellino G, Piovani D, Savarino E, Selvaggi F, Verstockt B, Spinelli A, Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical

Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919.

- Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):201-11. doi: 10.1002/ibd.21697. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21484965.
- Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):568-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04987.x. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22251435.
- Ribaldone DG, Dileo I, Pellicano R, Resegotti A, Fagoonee S, Venero M, Saracco G, Astegiano M. Severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy. *Ir J Med Sci*. 2018 May;187(2):385-392. doi: 10.1007/s11845-017-1666-0. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28756540.
- Rismo R, Olsen T, Cui G, Christiansen I, Florholmen J, Goll R. Mucosal cytokine gene expression profiles as biomarkers of response to infliximab in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):538-47. doi: 10.3109/00365521.2012.667146. PMID: 22486187.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):384-413. doi: 10.14309/ajg.000000000000152. PMID: 30840605.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76. doi: 10.1056/NEJMoa050516. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2200. PMID: 16339095.
- Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;3(7):390-407. doi: 10.1038/ncpgasthep0528. PMID: 16819502.
- Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, Abraham B, Hou J, Shelby H, Graham DY, Streckfus C, Klein JR. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol*. 2015 Feb 10;16:5. doi: 10.1186/s12865-015-0069-0. PMID: 25886994; PMCID: PMC4335694.
- Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Schölmerich J, Panés J, Sandborn WJ; PRECiSE 2 Study Investigators. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J*

- Gastroenterol. 2010 Jul;105(7):1574-82. doi: 10.1038/ajg.2010.78. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20234346.
- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, Bernstein CN, Staun M, Thomsen OØ, Innes A; CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):807-18. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.064. Erratum in: *Gastroenterology*. 2005 Nov;129(5):1808. Dosage error in article text. PMID: 16143120.7
 - Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625-9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603. PMID: 3317057.
 - Shi C, Liang Y, Yang J, Xia Y, Chen H, Han H, et al. MicroRNA-21 knockout improve the survival rate in DSS induced fatal colitis through protecting against inflammation and tissue injury. *PLoS One* 2013; 8(6):e66814. doi: 10.1371/journal.pone.0066814. PMID: 23826144; PMCID: PMC3691313.
 - Shi T, Xie Y, Fu Y, Zhou Q, Ma Z, Ma J, Huang Z, Zhang J, Chen J. The signaling axis of microRNA-31/interleukin-25 regulates Th1/Th17-mediated inflammation response in colitis. *Mucosal Immunol*. 2017 Jul;10(4):983-995. doi: 10.1038/mi.2016.102. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27901018.
 - Siegel CA, Melmed GY. Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009 Jul;2(4):245-51. doi: 10.1177/1756283X09336364. PMID: 21180547; PMCID: PMC3002521.
 - Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A. doi: 10.1155/2005/269076. PMID: 16151544.
 - Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.008. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31945470; PMCID: PMC8022894.
 - Singh UP, Murphy AE, Enos RT, Shamran HA, Singh NP, Guan H, Hegde VL, Fan D, Price RL, Taub DD, Mishra MK, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. miR-155 deficiency protects mice from experimental colitis by reducing T helper type 1/type 17 responses. *Immunology*. 2014 Nov;143(3):478-89. doi: 10.1111/imm.12328. PMID: 24891206; PMCID: PMC4212960.

- Soroosh A, Koutsioumpa M, Pothoulakis C, Iliopoulos D. Functional role and therapeutic targeting of microRNAs in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Feb 1;314(2):G256-G262. doi: 10.1152/ajpgi.00268.2017. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29146677; PMCID: PMC5866423.
- Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):143-53. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.011. Epub 2011 Aug 31. PMID: 22325168.
- Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD. Incidence and predictors of clinical response, re-induction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct;20(10):1722-8. doi: 10.1097/MIB.000000000000146. PMID: 25171509.
- Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B, van Rheeën P, Tolan D, Taylor SA, Rimola J, Rieder F, Limdi JK, Laghi A, Krustiņš E, Kotze PG, Kopylov U, Katsanos K, Halligan S, Gordon H, González Lama Y, Ellul P, Eliakim R, Castiglione F, Burisch J, Borralho Nunes P, Bettenworth D, Baumgart DC, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 26;13(3):273-284. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy114. PMID: 30137278.
- Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, Targan SR. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1347-55. doi: 10.1053/gast.2001.23966. PMID: 11313304.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, Bardales R, Elashoff D, Vangala S, Furst DE. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5. PMID: 26280210.
- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, Feagan BG, Hanauer SB, Lémann M, Lichtenstein GR, Marteau PR, Reinisch W, Sands BE, Yacyshyn BR, Bernhardt CA, Mary JY, Sandborn WJ. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012 Apr;61(4):535-42. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300486. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21997563; PMCID: PMC3292713.
- Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, Smyth M. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of

Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165435. doi: 10.1371/journal.pone.0165435. PMID: 27776175; PMCID: PMC5077077.

- Villanacci V, Antonelli E, Geboes K, Casella G, Bassotti G. Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 21;19(7):968-78. doi: 10.3748/wjg.v19.i7.968. PMID: 23467585; PMCID: PMC3582008.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov;56(11):1733-41. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847327; PMCID: PMC4846276.
- Willot S, Vermeire S, Ohresser M, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Franchimont D, Colombel JF, Watier H, Louis E. No association between C-reactive protein gene polymorphisms and decrease of C-reactive protein serum concentration after infliximab treatment in Crohn's disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Jan;16(1):37-42. doi: 10.1097/01.fpc.0000182776.57437.d8. PMID: 16344720.
- Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1624-1635.e24. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.068. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18835392.
- Xu XM, Zhang HJ. miRNAs as new molecular insights into inflammatory bowel disease: Crucial regulators in autoimmunity and inflammation. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21;22(7):2206-18. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2206. PMID: 26900285; PMCID: PMC4734997.
- Yarani R, Shojaeian A, Palasca O, Doncheva NT, Jensen LJ, Gorodkin J, Pociot F. Differentially Expressed miRNAs in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2022 Jun 6;13:865777. doi: 10.3389/fimmu.2022.865777. PMID: 35734163; PMCID: PMC9208551.
- Yuan Y, Deng S, Yang J, Shou Z, Wei C, Zhang L, Zhu F, Gao F, Liu X, Liu Y, Chen Q, Fan H. Antagomir of miR-31-5p modulates macrophage polarization via the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway to protect against DSS-induced colitis in mice. *Aging (Albany NY)*. 2024 Mar 11;16(6):5336-5353. doi: 10.18632/aging.205651. Epub 2024 Mar 11. PMID: 38466649; PMCID: PMC11006482.
- Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15;5(3):293-303. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.293. PMID: 25133030; PMCID: PMC4133527.

- Zhou M, He J, Shen Y, Zhang C, Wang J, Chen Y. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8201672. doi: 10.1155/2017/8201672. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28831399; PMCID: PMC5558637.