



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic studies in rheumatoid arthritis

Kurreeman, F.

Citation

Kurreeman, F. (2009, November 4). *Genetic studies in rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14323>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14323>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting



Reumatoïde artritis (RA) is een chronische auto-immuunziekte met een prevalentie van één procent onder de Nederlandse bevolking. Ondanks dat de etiologie van RA nog grotendeels onbekend is, is bekend dat zowel erfelijke als genetische factoren betrokken zijn bij ontstaan en progressie van ziekte. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft zich geconcentreerd op kandidaat genen die mogelijk een rol spelen bij RA; dit om meer inzicht te krijgen in de erfelijke factoren die ten grondslag liggen aan het ziekteproces. Het identificeren van deze risicofactoren zal uiteindelijk leiden tot een beter begrip van het ziekteproces, en kan daardoor bijdragen tot een betere behandeling. Genetische risicofactoren worden gevonden doordat de natuurlijk voorkomende genetische variatie in een andere frequentie voorkomt in patiënten dan in personen zonder RA.

Het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstukken 2-5**) beschrijft de ontdekking van een genetische risicofactor voor RA op chromosoom 9. Deze variatie ligt op een stukje DNA, dat voor twee genen codeert: *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Factor 1 (TRAF1)* en *Complement factor 5 (C5)*. Deze ontdekking is inmiddels bevestigd in duizenden patiënten uit Nederland, Zweden, de VS, Frankrijk en Engeland. Echter, dit is een van de weinige risicofactoren waarvan ook in 1356 familieleden uit 452 families is aangetoond dat hij preferentieel met RA overerft. Deze variatie is niet alleen geassocieerd met RA maar ook met juvenile arthritis (JIA) en systemic lupus erythematosus (SLE). Dit toont aan dat deze risicofactor mogelijk in een biologische route ligt die een bijdrage levert aan deze verschillende auto-immuunziekten.

In het tweede deel van dit proefschrift wordt onderzoek beschreven over het interleukine-10 (IL10) gen. IL10 is een belangrijk ontstekingonderdrukkend cytokine en is bij vele aspecten van de immuunreactie betrokken. Uit voorafgaand onderzoek is gebleken dat DNA varianten in dit gen mogelijk verantwoordelijk zijn voor de verschillen in het maken van IL10 tussen mensen. Een lage IL10 productie is geassocieerd met het ontwikkelen van familiale osteoarthritis. In het kader hiervan heeft dit onderzoek het verband tussen genetische variaties van IL10 en osteoarthritis bekeken. De bevindingen laten geen associatie tussen IL-10 en deze ziekte zien (**Hoofdstuk 6**).

Omdat IL10 zo'n belangrijke rol speelt bij het immuunsysteem is het onderzoek naar de invloed van ons DNA op het maken van dit cytokine zeer interessant. Wij hebben het gebied op het DNA waar de erfelijke variaties, geassocieerd met verschillen in IL10 productie, gelegen kunnen zijn, nauwkeurig in kaart gebracht. Tevens hebben we aangetoond dat een haplotype in dit gebied gecorreleerd is met allel-specifieke transcriptie van het gen (**Hoofdstuk 7**). In **hoofdstuk 8** zijn de resultaten beschreven over een associatie van drie polymorfismen van het IL10 gen die mogelijk betrokken zijn bij de ontwikkeling van restenose. Restenose is het opnieuw vernauwen van een ader, nadat deze met een klein ballonnetje op een katheter is opgerekt om een verstopping op te heffen. IL10 is een interessante kandidaat voor verbetering van anti-restenose therapie, aangezien dit een van de meest bestudeerde anti-inflammatoire cytokinen is. IL10 is een risico marker voor het ontwikkelen van restenose. Een therapie gericht op IL-10 zou mogelijk kunnen bijdragen tot het verbeteren van individuele therapie, aangezien de cytokinen zoals IL-10 kunnen worden aangepakt door middel van een drug-eluting stent. In **Hoofdstuk 9** wordt de rol van genetische varianten in het IL10 gen in relatie tot RA beschreven. Dit lijkt geen belangrijke rol te spelen voor respectievelijk de ernst en de remissie van RA patienten.

In het derde deel van dit proefschrift wordt onderzoek gedaan naar de rol van verschillende andere genetische risicofactoren. In **Hoofdstuk 10** wordt de associatie tussen *TNFA* en de ernst van RA beschreven. Ondanks het feit dat RA patiënten vaak grote hoeveelheden *TNFA* eiwitten maken en dat het gebruik van anti-TNF therapie in de kliniek effectief is, hebben wij geen correlatie tussen genetische varianten in dit gen en het verloop van de ziekte kunnen aantonen. Recentelijk is er een gen-gebied geïdentificeerd dat een TNF-gerelateerd molecuul in kaart brengt. In **Hoofdstuk 11**, wordt de link tussen *TNFA-induced protein 3 (TNFAIP3)* en de ernst van RA beschreven. Onze studie laat een correlatie zien tussen *TNFAIP3* en het krijgen van een ernstigere vorm van de ziekte.

In **Hoofdstuk 12** wordt de onafhankelijk replicatie in de Nederlandse populatie en een meta-analyse van drie beschreven genetische risico factoren (*STAT4*, *CTLA4* en *IL2/21*) bediscussieerd. Wij laten zien dat *CTLA4* inderdaad geassocieerd is met RA maar dat deze associatie alleen gevonden wordt in een deel van de patiëntenpopulatie; de autoantilichaam positieve patiënten. In **Hoofdstuk 13**, wordt de bevinding dat het *IL2/21* gebied niet alleen een rol speelt bij RA, maar ook bij JIA, beschreven. In **Hoofdstuk 14**, worden genetische varianten in het *IRF5* gen beschreven. Deze lijken voornamelijk geassocieerd met het krijgen van een autoantilichaam-negatieve vorm van RA. In **Hoofdstuk 15** worden zeer recent gevonden genetische risico-factoren beschreven. Deze studie is verricht in het kader van een grote consortium studie, waarbij een significante associatie met een polymorfisme in *CD40* is gevonden. Omdat *CD40* een centrale rol vervult binnen het immuunsysteem, is het hoogst waarschijnlijk dat het gevonden gen belangrijk is voor de ontwikkeling en instandhouding van RA. In **Hoofdstuk 16** wordt de replicatie van twee belangrijke genen in de IL-2 route (*IL2RA* en *IL2RB*) beschreven. Deze route is nauw betrokken bij de totstandkoming van specifieke afweerreacties tegen antigenen. Deze studie geeft aan dat naast de *CD40* signaleringscascade, de IL2-receptor signaleringscascade ook een belangrijk rol zou kunnen spelen bij het ontwikkeling van RA.

De resultaten die worden beschreven in dit proefschrift hebben geleid tot nieuwe inzichten in de rol van vaak-voorkomende genetische varianten in een complexe ziekte als RA. Deze bevindingen zullen zeker leiden tot een beter begrip van het ziekteproces, wat in de toekomst mogelijk toegepast kan worden bij het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor RA.