



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetics in juvenile idiopathic arthritis

Albers, H.M.

Citation

Albers, H. M. (2015, May 7). *Genetics in juvenile idiopathic arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/32943>

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/1887/32943>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32943> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Albers, Heleen Marion

Title: Genetics in juvenile idiopathic arthritis

Issue Date: 2015-05-07

CHAPTER 11

NEDERLANDSE SAMENVATTING

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Juvenile idiopathische artritis (JIA), ofwel jeugdreuma, is een niet veel voorkomende ziekte bij kinderen, die kan blijven bestaan tot in volwassenheid. Het is een verzamelnaam voor aandoeningen die gekenmerkt worden door een chronische gewrichtsontsteking. Deze groep is volgens de ILAR classificatie onderverdeeld in meerdere subtypen op basis van het aantal gewrichten dat is aangedaan bij het begin van de ziekte, maar ook gedurende het ziektebeloop, en enkele laboratoriumwaarden. De subtypen oligoartritis (persisterend of extended) en reumafactor negatieve polyartritis zijn het meest voorkomend en zijn binnen de totale groep van jeugdreuma vergelijkbaar in hoe de ziekte zich gedraagt.

Het beloop van de ziekte in alle subtypen bestaat uit onvoorspelbare episoden van ziekteactiviteit in verschillende gradaties, afgewisseld met inactieve ziekte. Hoe langer de ziekte actief is, hoe meer kans op beschadiging van de aangedane gewrichten. Op dit moment is niet te voorspellen wat de prognose van jeugdreuma is in de individuele patiënt.

Therapie is erop gericht de ziekteactiviteit in een zo vroeg mogelijk stadium rustig te krijgen om schade aan de gewrichten te voorkomen. In de laatste jaren is behandeling van jeugdreuma steeds agressiever geworden, met gebruik van meer potente antireumatische medicatie toegepast in een vroeger stadium van de ziekte. De respons op de verschillende soorten medicatie kan per patiënt verschillend zijn. Er zijn op dit moment ook nog geen goede voorspellers voor de respons op therapie, terwijl dat wel aanvullend zou zijn voor de keuze voor meest optimale individuele therapie.

JIA als multifactoriële aandoening

JIA is een auto-immuunziekte, hoewel het precieze ontstaansmechanisme van de ziekte nog onduidelijk is. Ook waartegen de immuunreactie zich precies richt is niet bekend, maar wel is duidelijk dat de aanhoudende ontstekingsreactie in het gewricht zorgt voor schade aan het kraakbeen en het bot. Er wordt gedacht dat verschillende factoren een rol spelen in het ontstaan van jeugdreuma. Naast mogelijke omgevingsfactoren, lijkt een genetische aanleg belangrijk te zijn. In tweeling- en familie-studies wordt gezien dat jeugdreuma meer voorkomt bij de andere helft van een aangedane tweeling en ook bij broers en zussen van patiënten met jeugdreuma.

Er zijn de afgelopen jaren veel studies verricht naar de associatie van genetische factoren en het ontstaan van jeugdreuma. Dit zijn vooral studies waarin de frequentie van bepaalde genetische variaties (bv single nucleotide polymorphisms; SNPs) vergeleken wordt tussen patiënten met jeugdreuma en gezonde controle personen.

Als in patiënten met JIA de genetische variatie significant meer of minder voorkomt dan in controles, is de genetische variatie geassocieerd met JIA. Naast HLA, zijn meerdere genen (bv PTPN22, STAT4, TNFAIP3, IL2RA) bij herhaling en in onafhankelijke JIA patiëntengroepen geassocieerd met jeugdreuma. Het totale aandeel dat genetische factoren hebben in de aanleg voor jeugdreuma is geschat op 30%.

Doel van dit proefschrift

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is om genetische associaties in JIA te onderzoeken. Genetische factoren die van invloed zijn op het ontstaan van JIA in een patiënt geven informatie over de pathogenese, maar kunnen ook belangrijke aanknopingspunten zijn voor nieuwe therapieën. Genetische factoren die geassocieerd zijn met het beloop van JIA of met de respons op bepaalde medicatie kunnen mogelijk voorspellende waarde hebben. Het is voor de behandelend (kinder)reumatoloog van klinisch belang om te kunnen voorspellen hoe de ziekte zich zal gedragen en wat de respons op therapie zal zijn. Informatie aan de patiënt en ouders kan hierdoor geoptimaliseerd worden en de keuze voor therapie (en tijdstip van starten van therapie) kan geïndividualiseerd worden, met mogelijk een snellere remissie tot gevolg.

Om deze studies uit te voeren is een nieuw en onafhankelijk JIA cohort gecreëerd, waarin 639 patiënten uit Noord-West Europa (Nederland, België, Duitsland en Zwitserland) met een caucasische etniciteit zijn geïncludeerd. Voornamelijk patiënten met oligoarthritis (persisterend en extended) en reumafactor negatieve polyarthritis zijn geselecteerd om de patiëntengroep een zo veel mogelijk overeenkomstig fenotype te geven. De frequentie van verschillende genetische polymorfismen (SNPs) is vergeleken tussen deze JIA patiënten en gezonde (caucasische) controles (afkomstig uit Nederland) om te kijken naar genetische associatie met het ontstaan van de ziekte. Van deze JIA patiënten is gedetailleerde informatie over het beloop van hun ziekte verzameld. Als maat voor de ernst van het beloop van de ziekte is er gekeken naar hoeveel procent van de tijd de patiënten een actieve ziekte hebben gehad in de eerste twee jaar na de diagnose. Patiënten met een mild beloop van de JIA (< 35% van de tijd actieve ziekte) zijn vergeleken met patiënten met een intermediair beloop van de ziekte (35-65% van de tijd actieve ziekte) en een meer ernstig beloop (>65% van de tijd actieve ziekte) om te kijken naar genetische associatie met het beloop van de ziekte. Binnen deze groep van JIA patiënten is er ook gekeken naar patiënten die methotrexaat (MTX) hebben gebruikt. Om te kijken naar betrokkenheid van genetische factoren op de respons op MTX werd de frequentie van geselecteerde SNPs in patiënten met een goede respons op MTX (gedefinieerd als een verbetering in subjectieve score door de behandelend kinderreumatoloog samen met een gelijk blijven of verbeteren van het aantal gewrich-

ten wat aangedaan is in de eerste 6 maanden na het starten van MTX) vergeleken met patiënten die geen respons vertoonden op MTX.

Voor de genetische studies naar associaties met het ontstaan van de ziekte en het beloop van de ziekte zijn meerdere genen/loci geselecteerd. Dit zijn aan de ene kant genen waarvan al een associatie bekend is met het ontstaan van JIA met als doel de associatie te repliceren in ons onafhankelijke cohort en zo de associatie mogelijk te versterken. Aan de andere kant zijn genen geïncludeerd die al geassocieerd zijn met (meerdere) auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, wat veel overeenkomstige kenmerken heeft met JIA, en die deel uitmaken van een gemeenschappelijke genetische vatbaarheid voor autoimmunitet. Daarnaast zijn ook genen geselecteerd die betrokken zijn bij de immuunregulatie.

Genetische associaties met het ontstaan van JIA

In ons cohort hebben we een associatie gevonden met genen die nog niet eerder geassocieerd waren met JIA. Dit zijn de genen/loci TRAF1/C5 (hoofdstuk 2), 4q27 (hoofdstuk 3), CD226 en CD28 hoewel de laatste met een lage significantie (beide beschreven in hoofdstuk 4). Dit zijn allemaal genen die al wel geassocieerd waren met andere auto-immuunziekten. Daarnaast zijn verschillende genen die al geassocieerd waren met JIA in ons cohort gerepliceerd; VTCN1, 4q27, TNFA, PTPN22 en ANKRD55. Meta-analyse van onze uitkomsten samen met studies die eerder gedaan waren in JIA (maar vergelijkbaar met onze studie geen associatie lieten zien) toonde alsnog een (gezamenlijke) associatie van JIA met PTPRC, AFF3, CCR5, TNFAIP3, TNPO3, IL2RA en CLEC16A.

TRAF1/C5 (hoofdstuk 2)

TRAF1/C5 is een genetisch locus wat zowel de genen TRAF-1 (TNF-receptor-associated factor-1) als C5 (complement 5) omvat. Genetische associaties in dit locus worden gezamenlijk overgeërfd naar een volgende generatie, zonder dat er uitwisseling plaatsvindt met genetisch materiaal op het zuster chromosoom. Dit wordt linkage disequilibrium (LD) genoemd. Een associatie van JIA met dit TRAF1/C5 locus kan dus zowel een associatie zijn met het TRAF-1 gen als met complement 5. Beide genen zouden een potentiële rol kunnen hebben in het ontstaan van JIA. TRAF-1 is onderdeel van de TNF-pathway, dat mede door het effect van anti-TNF behandeling in JIA, een belangrijke rol lijkt te hebben. Daarnaast is complement 5 betrokken bij het aantrekken van neutrofielen en dysregulatie hiervan zou een voortgaande ontsteking kunnen veroorzaken. In latere studies in andere cohorten is deze associatie met TRAF1/C5, die wij als eerste hebben beschreven, bevestigd, maar niet consequent. Meer onderzoek is nodig naar de precieze rol die de TRAF1/C5 locus heeft in JIA.

4q27 (hoofdstuk 3)

In ons JIA cohort is als eerste de associatie tussen de 4q27 locus en JIA beschreven. De 4q27 locus bevat meerdere genen die mogelijk een belangrijke rol hebben in de ontwikkeling van JIA. Dit zijn de genen die coderen voor interleukine 2 (IL2) en interleukine 21 (IL21). Deze zijn in LD met elkaar en worden gezamenlijk overgeërfd. IL2 heeft een rol in de proliferatie en differentiatie van T-cellen, waaronder regulatoire T-cellen. Deze regulatoire T-cellen hebben een rol in het reguleren of dempen van een ontstekingsreactie en ontregeling van hun functie kan een excessieve ontstekingsreactie tot gevolg hebben. Genetische variaties in de IL2-receptor (IL2RA) zijn geassocieerd met meerdere autoimmuunziekten, waaronder JIA. Dit benadrukt de rol van de IL2-pathway in JIA. IL21 speelt een rol in de differentiatie en expansie van T-helper-17 cellen. Deze T-helper-17 cellen spelen een belangrijke rol in het ontstaan van JIA en hebben een pro-inflammatoir effect. In meerdere autoimmuunziekten zijn associaties met SNPs in het IL21-receptor gen beschreven. Zowel IL2 als IL21 zijn betrokken bij de pathogenese van JIA en zijn beide mogelijke kandidaten die de genetische associatie met dit locus weerspiegelen. In verschillende andere cohorten is de associatie met de 4q27 locus gerepliceerd.

CD226 (DNAM-1)(hoofdstuk 4)

De associatie van CD226 met verschillende autoimmuunziekten was al bekend, maar de associatie met JIA is als eerste gevonden in ons JIA cohort. CD226 (ook bekend als DNAX accessory molecule 1 of DNAM-1) is betrokken bij de co-stimulatie van T-cellen en NK-cellen en zou een rol kunnen hebben in de regulatie van de balans tussen de pro-inflammatoire en anti-inflammatoire immuunrespons. In andere JIA patiëntengroepen is de associatie met CD226 ook onderzocht, waarbij er geen associatie gevonden werd. Echter als alle resultaten samen worden geanalyseerd in een meta-analyse, komt er een significante associatie met JIA naar voren.

Genetische associatie met het beloop van JIA (hoofdstuk 5 en 6)

In ons cohort is voor het eerst gekeken naar de associatie van genetische factoren met het beloop van JIA, gedefinieerd aan de hand van het percentage actieve ziekte in de eerste twee jaar. Dezelfde SNPs werden geselecteerd als in de studie naar de associatie met het ontstaan van JIA. Van de groep van 639 patiënten, was er van 272 patiënten gedetailleerde informatie aanwezig om het beloop van JIA te kunnen bepalen. Allereerst zijn verschillende klinische parameters onderzocht in relatie tot het voorspellen van het beloop van de ziekte (hoofdstuk 5). Hieruit kwam naar voren dat de verschillende subtypen JIA een ander beloop hebben; de persisterende oligoarthritis heeft het laagste percentage actieve ziekte in de eerste twee jaar, terwijl extended oligoarthritis het

hoogste percentage actieve ziekte heeft. Tevens werd beschreven dat het percentage ziekteactiviteit in de eerste twee jaar representatief is voor de ziekteactiviteit in de jaren die daar op volgen en dus een geschikte parameter lijkt om de ernst van de ziekte mee weer te geven. Bij de analyse van genetische factoren en het beloop van JIA is er gecorrigeerd voor het subtype. De multivariate analyse toont dat VTCN1 (rs10923223) geassocieerd is met het beloop van de ziekte (hoofdstuk 6), ongeacht het subtype. Dit gen was eerder al geassocieerd met het ontstaan van JIA (met wisselende resultaten) en andere autoimmuunziekten, maar lijkt vooral een aandeel te hebben in de verdere progressie van de ontstekingsreactie in JIA. VTCN1 codeert voor B7-H4, wat betrokken is bij de costimulatie van T-cellen en een inhiberend effect heeft op de immunrespons. Het allel wat het minste voorkomt (minor allel) is geassocieerd met een lager percentage ziekte in de eerste twee jaar. Mogelijk zorgt dit allel voor een toegenomen functie en dus een sterkere inhibitie van de immunrespons. Meer onderzoek is nodig naar de functionele consequenties van de genetische variatie in VTCN1. Echter zonder dat er functionele consequenties bekend zijn, kan dit polymorfisme mogelijk wel van waarde zijn in het voorspellen van het beloop van de ziekte en daarmee de (kinder) reumatoloog ondersteunen in het bepalen van de beste individuele therapie en informeren van de ouders en patiënt. Prospectieve studies zijn nodig om de mogelijk voorspellende waarden van VTCN1 te kunnen toetsen.

Genetische associatie en de respons op MTX (hoofdstuk 7)

Zowel klinische parameters als genetische parameters zijn onderzocht in relatie tot de respons op MTX in een groep van 55 non-responders en 73 responders. Verschillende genen die betrokken zijn bij de folaat en adenosine pathways zijn geselecteerd. In een multivariate analyse kwam de tijd tot het starten van behandeling naar voren als de belangrijkste parameter geassocieerd met respons op MTX; hoe sneller je de behandeling start, hoe beter de respons. Er was geen associatie met genetische parameters, wat mogelijk zou kunnen komen door de kleine groep patiënten, waarbij er weinig power is om associaties met een klein effect aan te kunnen tonen.

Deze eerste genetische studies in dit nieuwe cohort met (caucasische) JIA patiënten (met een zo veel mogelijk overeenkomstig fenotype) hebben allereerst een aantal nieuwe associaties in JIA aangetoond (TRAF1/C5, 4q27, CD226 en CD28) en daarnaast replicatie van reeds beschreven associaties. Van klinische waarde is de associatie van VTCN1 met het beloop van de ziekte, omdat dit mogelijk als voorspeller kan dienen voor de ziekteactiviteit in de individuele patiënt, waarmee rekening gehouden kan worden met de keuze van therapie. Tevens zou dit een belangrijk aanknopingspunt kunnen zijn voor de ontwikkeling van nieuwe therapie.

Een belangrijk doel voor de toekomst is om dit cohort verder uit te breiden, zodat er meer power is om genetische associaties aan te kunnen tonen. Vooral het uitbreiden van de groepen waarbij het beloop van de ziekte bekend is, vormt daarbij een uitdaging. Daarnaast is het verder uitwerken van de functie van VTCN1 in het kader van regulatie van de ziekteactiviteit van klinisch belang omdat dit mogelijk therapeutische consequenties heeft.