



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic variants contribute to differences in response and toxicity to drugs used in autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

Dávila Fajardo, C.L.

Citation

Dávila Fajardo, C. L. (2020, September 29). *Genetic variants contribute to differences in response and toxicity to drugs used in autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136914>

Version: 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/1887/136914>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136914> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dávila Fajardo, C.L.

Title: Genetic variants contribute to differences in response and toxicity to drugs used in autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

Issue date: 2020-09-29

Samenvatting

Reumatoïde artritis (RA) is een veel voorkomende auto-immuunziekte geassocieerd met progressieve invaliditeit en systemische complicaties. De etiologie van deze ontstekingsziekte is grotendeels onduidelijk en complex vanwege interacterende factoren, waaronder genetische en omgevingsfactoren. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's; inclusief methotrexaat, MTX), anti-TNF-geneesmiddelen en rituximab bij RA kunnen de schade aan de gewrichten verminderen door hun immuun-modulerende werking.

SLE is een chronische inflammatoire ziekte van onbekende oorzaak die vrijwel elk orgaan van het lichaam kan treffen. Patiënten vertonen verschillende klinische kenmerken, variërend van een lichte gewrichts- en huidaandoening tot levensbedreigende nier-, hematologische of centrale zenuwstelselschade. De hoeksteen van de behandeling van SLE is het gebruik van immunosuppressiva waaronder belimumab and rituximab.

Echter, de individuele respons op de geneesmiddelen die worden gebruikt bij RA en SLE, waaronder MTX, anti-TNF en andere middelen gericht tegen B-cellen zoals rituximab, is sterk variabel zowel met betrekking tot de werkzaamheid als de toxiciteit. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het genetische profiel van een individu de werkzaamheid van een geneesmiddel of de toxiciteit van geneesmiddelen beïnvloedt. Het is bekend dat genen die coderen voor geneesmiddel-metaboliserende enzymen en geneesmiddeltransporters, maar ook farmacodynamische eiwitten, zoals receptoren, verschillen tussen individuen. Vroegtijdige herkenning van patiënten die al dan niet positief reageren op deze geneesmiddelen, kan van pas komen bij het vaststellen van de meest werkzame en veilige behandeling van RA- en SLE-patiënten.

REUMATOÏDE ARTRITIS

In het eerste deel van het proefschrift worden studies gepresenteerd over de genetische variabiliteit tussen patiënten die bijdraagt aan verschillen in respons op anti-TNF en toxiciteit voor MTX bij RA-patiënten.

In **hoofdstuk 2** hebben we de wetenschappelijke literatuur onderzocht op aanwijzingen voor markers ter voorspelling van MTX-geïnduceerde leverbeschadiging bij RA-behandeling. Deze genetische en niet-genetische determinanten kunnen behulpzaam zijn om het individuele patiëntenrisico voor MTX-geïnduceerde hepatotoxiciteit te voorspellen en kunnen mogelijk de incidentie en morbiditeit van leverschade verminderen. Als niet-genetische risicofactoren komen naar voren: de cumulatieve MTX-dosis, de duur van de behandeling, het gebruik van andere hepatotoxische geneesmiddelen of chemicaliën zoals

alcohol, een verminderde nierfunctie en het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de eliminatie van MTX vertragen, en eerder doorgemaakte leveraandoeningen. Als genetische factor voor het optreden van hepatotoxiciteit en het ontwikkelen van geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging (DILI) komt *MTHFR* C677T uit de gepubliceerde studies naar voren. Echter, het bewijs is nog te beperkt om deze biomarker in de klinische praktijk toe te gaan passen.

Recentelijk hebben onderzoekers verschillende genetische varianten gerapporteerd die verband houden met de klinische respons op de anti-TNF-behandeling. In **hoofdstuk 3** hebben we de associatie onderzocht van vier polymorfismen rs1532269 en rs17301249, gelegen in resp. het gen *PDZD2* en *EYA4*, en rs12081765 en rs7305646 gelegen op resp. chromosoom 1 en 12, die eerder werden geïdentificeerd in een genoom-brede associatiestudie, met anti-TNF-behandelingsrespons bij patiënten met RA. Deze 4 polymorfismen werden genotyped in totaal 634 Spaanse RA-patiënten die werden behandeld met anti-TNF-geneesmiddelen. Er is gekeken naar veranderingen in de ziekteactiviteitsscore (DAS28) na 6 en 12 maanden behandeling en de EULAR-classificatie op dezelfde tijdstippen. Tevens hebben we onze gegevens gecombineerd met die van eerder gepubliceerde studies in een meta-analyse met 2.998 RA-patiënten. Geen van de vier genetische varianten vertoonde een associatie met respons op anti-TNF-geneesmiddelen in ons cohort. Echter, in de meta-analyse liet de variant rs1532269 gelegen in het *PDZD2*-gen een trend voor associatie met de anti-TNF-respons zien.

Deze heterogeniteit tussen studies werd ook gezien bij **hoofdstuk 5**, waarin we de resultaten presenteren van de eerste grote studie naar de invloed van *FcGR2A*- en *FcGR3A*-genen op de behandelrespons in een cohort van 302 Nederlandse RA-patiënten die adalimumab als de anti-TNF-therapie gebruiken. Net als in hoofdstuk 2 werd het behandelresultaat geëvalueerd met behulp van de DAS28-criteria en werden de responsen geclassificeerd volgens EULAR-criteria. De aanwezigheid van het *FcGR2A*-H allel was geassocieerd met een EULAR goede respons na 14 weken. Er werd geen significante associatie gevonden voor *FcGR3A* met een EULAR goede respons of remissie. Het gecombineerde effect van beide 'SNP's toonde geen associatie met EULAR goede respons.

In **hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat de respons op anti-TNF-therapie ook wordt beïnvloed door een polymorfisme dat de RA-ziekteactiviteit beïnvloedt: een verhoogde IL-6-expressie bij patiënten die het -174*C-allel dragen resulteert in een slechtere reactie op anti-TNF-behandeling. We voerden een replicatiestudie uit naar de rol van *IL-6* -174G/C op de effectiviteit van de anti-TNF-behandeling in een onafhankelijke populatie van 199 Spaanse RA-patiënten. Patiënten werden ingedeeld op basis van EULAR-criteria als responders en

non-responders op 6, 12, 18 en 24 maanden na de eerste infusie. Het *-174*G*-allel was significant geassocieerd met goede of matige EULAR-respons na 12, 18 en 24 maanden. De gecombineerde analyse van onze gegevens en de eerder gepubliceerde data liet ook een significant verband zien tussen deze genetische variant en de klinische respons.

SLE EN ANDERE AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Het tweede deel van het proefschrift richt zich op studies met betrekking tot genetische variabiliteit die bijdragen aan verschillen in respons op rituximab bij verschillende auto-immuunziekten, voornamelijk SLE. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat het antagoneren van de werking van pro-inflammatoire cytokines, waaronder IL-6 en IL-2, een therapeutisch effect kan hebben bij patiënten met auto-immuunziekten die niet reageren op andere therapieën. De *IL6 -174G/C* variant (rs1800795), gelokaliseerd in het IL-6 genpromotorgebied, blijkt geassocieerd te zijn met auto-immuunziekten en leidt tot verhoogde concentraties van IL-6-eiwit in serum bij diverse ontstekingsziekten: de GG-homozygoten hebben een ongeveer tweemaal hogere concentratie IL-6 in vergelijking met personen die CC-homozygoot zijn. In **hoofdstuk 6** onderzochten we de associatie van de *IL6 -174* variant met de respons op rituximab bij een groep van 144 Spaanse patiënten met verschillende systemische auto-immuunziekten, waaronder SLE. Zes maanden na de eerste infusie met rituximab evalueerden we de reactie op het geneesmiddel: het CC-genotype kwam vaker voor bij non-responders in vergelijking met degenen die GC- of GG-varianten hadden. Een vergelijkbare maar niet statistisch significante trend werd waargenomen in de subgroep van SLE-patiënten.

Studies in gezonde personen lieten zien dat er significante verschillen in circulerende interleukine-2-concentraties bestaan afhankelijk van het *IL2-IL21*-polymorfisme (rs6822844): de laagste IL-2-concentraties werden gevonden in personen met het GG-genotype. Deze bevindingen zijn in lijn met onze resultaten in **hoofdstuk 8**, waarin de rol van deze genetische variant op de respons van rituximab werd bestudeerd bij 144 Spaanse patiënten met verschillende systemische auto-immuunziekten. De respons werd beoordeeld volgens de EULAR-criteria zes maanden na de eerste infusie. In de groep van SLE-patiënten was zowel het GG-genotype als de G-allel frequentie verhoogd in responders vergeleken met niet-responders. Er werd geen associatie gevonden bij niet-SLE-patiënten. Interessant is dat deze bevindingen niet in lijn zijn met de resultaten die zijn verkregen in **hoofdstuk 6**, waar het allel dat eerder met een lager niveau van IL6 was geassocieerd, geassocieerd was met een slechtere respons op rituximab.

Rituximab wordt herkend door en gebonden aan het oppervlak van NK-cellen en macrofagen via de FCGR, waardoor het ADCC-immuunsysteem wordt geactiveerd. Dit is essentieel voor de activiteit van rituximab om B-cellen te depletieren. Het belang van FCGR3A in de respons op rituximab is aangetoond in onderzoeken waarbij muizen zonder FCGR3 een afname van de respons op dit geneesmiddel vertoonden. In **hoofdstuk 7** werd de rol van een genetische variant in het *FcGR3A*-gen op de respons op rituximab bestudeerd bij 132 Spaanse patiënten met verschillende systemische auto-immuunziekten. Bij patiënten met diverse auto-immuunziekten bleek rituximab effectiever bij V-alleldragers dan bij patiënten die het homozygote FF-genotype hadden. We analyseerden ook de subgroep van SLE-patiënten en we vonden daarin een vergelijkbare trend, hoewel niet statistisch significant.

