



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Genetic determinants of venous thrombosis

Haan, H.G. de

### Citation

Haan, H. G. de. (2020, January 8). *Genetic determinants of venous thrombosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/82479>

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/1887/82479>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/82479> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Haan, H.G. de

**Title:** Genetic determinants of venous thrombosis

**Issue Date:** 2020-01-08

## CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

Publicatielijst

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Bij veneuze trombose wordt de doorstroming in een veneus bloedvat belemmerd door een bloedstolsel. De aandoening presenteert zich voornamelijk als een diep veneuze trombose in het been of als een longembolie. Per jaar komt het bij 1 tot 2 per 1000 personen voor. Ongeveer 25% van de patiënten met een eerste veneuze trombose krijgt binnen vijf jaar een recidief. Het risico op veneuze trombose is niet voor iedereen hetzelfde. Verschillende klinische en leefstijlfactoren spelen een rol, zoals leeftijd, immobilisatie, hormonale factoren en kanker. Ook genetische factoren dragen bij aan het ontstaan van veneuze trombose. De genetische component van veneuze trombose wordt op basis van onderzoek in families en tweelingen tussen de 50 en 60% geschat. We weten tot nu toe van 17 genen dat bepaalde varianten in deze genen het risico op veneuze trombose beïnvloeden, hiervan is de variant Factor V Leiden in het gen voor stollingsfactor V het meest bekend. De bekende genetische risicofactoren verklaren maar een klein deel van de genetische component van veneuze trombose; de overige genetische factoren zijn nog niet goed in kaart gebracht. Ook weten we nog weinig van de genetische risicofactoren voor een recidief veneuze trombose.

Het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was om nieuwe genetische risicofactoren te identificeren voor een eerste en een recidief veneuze trombose. Daarnaast hebben we onderzocht of de bekende genetische risicofactoren kunnen bijdragen aan de risicostratificatie voor veneuze trombose. Ook hebben we beschreven hoe genetische variatie gebruikt kan worden voor het doen van causale uitspraken in observationeel onderzoek.

### **Identificatie van genetische risicofactoren voor een eerste veneuze trombose**

We hebben in hoofdstuk 2 tot en met 5 diverse strategieën gebruikt om genetische varianten te identificeren die geassocieerd zijn met het risico op een eerste veneuze trombose of een recidief. In hoofdstuk 2 bestudeerden we met DNA sequencing de variatie in voornamelijk de coderende delen van 734 genen die betrokken zijn bij hemostase. Meer dan 3500 veelvoorkomende varianten werden onderzocht in ongeveer 900 patiënten met een eerste diep veneuze trombose en 600 controlepersonen. We bevestigden eerder gerapporteerde associaties tussen diep veneuze trombose en variatie in de *F11* locus, *FGA-FGG*, *ABO*, en *F5*. Dit was geen verrassing, want in deze gengebieden liggen bekende risicofactoren voor veneuze trombose. In *F5* en de *F11*

locus vonden we aanwijzingen voor secundaire associatiesignalen, wat suggereert dat deze genen meerdere onafhankelijke risicofactoren voor veneuze trombose dragen. Opmerkelijk genoeg vonden we slechts twee suggestieve associatiesignalen in genen die nog niet eerder in verband gebracht waren met de pathofysiologie van veneuze trombose. We konden deze associaties echter niet repliceren in data van het INVENT-consortium. In een analyse van meer dan 16000 zeldzamen varianten in 647 genen werd daarnaast geen opeenstapeling van zeldzame varianten gevonden in patiënten met een eerste diep veneuze trombose in vergelijking tot controlepersonen. Het is echter mogelijk dat we associaties van zowel veelvoorkomende als zeldzame varianten met diep veneuze trombose gemist hebben omdat onze studie onvoldoende groot was om varianten met een gering effect op trombose te identificeren.

In plaats van een focus op variatie in kandidaatgenen hadden we in hoofdstuk 3 voor een agnostische aanpak gekozen. Het is voor een recidief trombose namelijk niet duidelijk in welke mate de bekende genetische risicofactoren een rol spelen en of andere genetische varianten ook van belang zijn. We hebben een genoombrede associatiestudie, ook wel een 'GWAS' genoemd, uitgevoerd waarbij we de associatie tussen ongeveer 8 miljoen veelvoorkomende varianten en recidief veneuze trombose hebben bestudeerd. Onze resultaten bevestigden de associatie tussen FV Leiden en het risico op een recidief. Daarnaast hebben we een nieuwe risicolocus gevonden op 18q22.1, welke in de replicatie analyse geassocieerd was met het risico op recidief veneuze trombose met een odds ratio van 1.7 per kopie van het minor allel. Mogelijk beïnvloedt deze intergene locus het risico op recidief door het moduleren van de expressie van genen die dichtbij of juist verder weg op het chromosoom liggen. Er is echter meer onderzoek nodig om het onderliggende moleculaire mechanisme te ontrafelen. We vonden beperkt bewijs voor een aantal eerder gerapporteerde associaties tussen varianten en recidief risico, wat het belang van replicatie in genetische associatiestudies nogmaals benadrukt.

Een eerste onderzoek naar het effect van variatie in het Y-chromosoom op het risico op een eerste en recidief veneuze trombose beschreven we in hoofdstuk 4. Eerdere studies hebben aangetoond dat mannen een intrinsiek hoger risico op veneuze trombose hebben dan vrouwen. Daarom hadden we de hypothese dat variatie in het Y-chromosoom het risico op veneuze trombose in bepaalde subgroepen van mannen zou kunnen verhogen. We onderzochten hiervoor de associatie tussen 13 veelvoorkomende haplogroepen in het Y-chromosoom en het risico op een eerste en recidief veneuze

trombose in ruim 3700 mannen van Europese afkomst. Geen van de haplogroepen was geassocieerd met het risico op een eerste veneuze trombose ten opzichte van de meest voorkomende haplogroep R1b. We vonden met name geen aanwijzingen voor een associatie tussen haplogroep I en het risico op veneuze trombose, terwijl onze analyse wel voldoende statistische power had om een vergelijkbaar effect te vinden zoals dat eerder gerapporteerd is voor haplogroep I en het risico op coronaire hartziekte. Daarnaast vonden we aanwijzingen dat dragers van haplogroep R1a een verlaagd risico op recidief veneuze trombose hebben in vergelijking tot dragers van R1b. Deze bevinding kan echter niet het verschil in tromboserisico tussen mannen en vrouwen verklaren aangezien we voor dragers van haplogroep R1a een hoger recidiefrisico vonden dan voor vrouwen.

In hoofdstuk 5 hadden we een kandidaatgen-aanpak: we bestudeerden de associatie tussen veelvoorkomende variatie in het *CADM1* gen en het risico op een eerste veneuze trombose. Een eerdere studie in een familie met proteïne C deficiëntie had laten zien dat *CADM1*, wat codeert voor een celadhesiemolecuul betrokken bij celmigratie in het endotheel, een risicogen voor veneuze trombose is. In onze studie wilden we bekijken of er ook in de algemene bevolking een gecombineerd effect van variatie in *CADM1* en proteïne C op het risico op veneuze trombose bestaat. We bestudeerden hiervoor de associatie tussen ruim 300 varianten in *CADM1* en het risico op veneuze trombose in 962 patiënten met een afwijking in het proteïne C systeem en 4004 controlepersonen. We zagen voor zes varianten een groot gecombineerd effect op het risico op veneuze trombose. Voor een van deze zes varianten vonden we ook aanwijzingen voor een associatie met het risico op veneuze trombose in de gehele studiepopulatie van 3496 trombosepatiënten en 4004 controlepersonen. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van onze resultaten vanwege het grote aantal statistische toetsen en het kleine aantal patiënten met een afwijking in het proteïne C systeem.

### **Toepassingen van genetische risicofactoren voor veneuze trombose**

In hoofdstuk 6 en 7 hebben we twee van de hoofdtoepassingen van genetische risicofactoren in wetenschappelijk onderzoek beschreven, namelijk risicostratificatie en Mendeliaanse randomisatie. Op basis van een set van 31 eerder gerapporteerde risicovarianten voor veneuze trombose hebben we genetische risicoscores gebouwd. Zoals beschreven in hoofdstuk 6 hebben we het onderscheidend vermogen van deze scores vergeleken met een predictiemodel gebaseerd op klinische risicofactoren en met

een gecombineerd model. We lieten zien dat het onderscheidend vermogen van een klinisch predictiemodel voor veneuze trombose in de algemene bevolking significant verbeterde door het toevoegen van een genetische risicoscore bestaande uit vijf varianten (FV Leiden, PT G20210A, ABO non-O, FGG-rs2066865, en F11-rs2036914). Om de klinische toepasbaarheid van de risicoscores nader te onderzoeken, hebben we ook het onderscheidend vermogen van de verschillende risicoscores bekeken in relevante risicogroepen. Met uitzondering van kankerpatiënten was de voorspellende waarde van de genetische score hetzelfde in de risicogroepen als in de gehele studiepopulatie. Replicatie van onze bevindingen in een onafhankelijk studie laten de robuustheid van de onze genetische risicoscore zien, al kan het zo zijn dat de score minder goed functioneert in populaties met een andere etnische achtergrond.

In hoofdstuk 7 hebben we beschreven hoe genetische variatie gebruikt kan worden voor het doen van causale uitspraken in observationeel onderzoek. Bij Mendeliaanse randomisatie wordt genetische variatie gebruikt als een instrument voor een blootstelling van interesse. In dit educatieve hoofdstuk hebben we uitgelegd dat indien geen van de assumpties voor Mendeliaans randomisatie geschonden wordt, dat dan een genetisch instrument gebruikt kan worden om het causale effect van de blootstelling op de uitkomst te schatten. Door het gebruik van de genetische variatie zijn confounding en reverse causation geminimaliseerd. Alhoewel niet alle assumpties te testen zijn en er ook een grote studiepopulatie nodig is, worden Mendeliaanse randomisatie analyses steeds vaker succesvol toegepast in observationeel onderzoek, met name als gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk is. In dit hoofdstuk werden voornamelijk de concepten van Mendeliaanse randomisatie besproken en gingen we niet in op de verschillende analytische modellen die recent ontwikkeld zijn, zoals bijvoorbeeld methodes waarbij rekening gehouden wordt met pleiotropie.