



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Beyond the CpG: an integrative approach to decoding DNA methylation in immunometabolic health

Sinke, L.J.

Citation

Sinke, L. J. (2026, May 7). *Beyond the CpG: an integrative approach to decoding DNA methylation in immunometabolic health*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4304434>

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/1887/4304434>

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

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Naarmate we ouder worden, komen velen van ons voor vergelijkbare uitdagingen te staan. We hebben moeite om energiek en actief te blijven, het duurt langer om te herstellen van ziekte en het wordt steeds lastiger om een gezond gewicht te behouden. Achter deze veranderingen in het dagelijks leven schuilt een biologische transitie die vormgeeft aan hoe ons lichaam reageert op de wereld om ons heen. Dit proces wordt beïnvloed door twee nauw verbonden aspecten: veranderingen in het *immuunsysteem*, dat ziekteverwekkers detecteert en elimineert, en in onze *stofwisseling*, die regelt hoe we energie gebruiken en opslaan. Samen worden deze leeftijdsgebonden veranderingen **immunometabole disfunctie** genoemd en kunnen ze uiteindelijk leiden tot ouderdomsziekten zoals hart- en vaatziekten of diabetes type 2.

Een manier om inzicht te krijgen in de *immunometabole* gezondheid is door het gehalte aan **boodschappermoleculen** in het bloed te meten. Deze kleine signalen zorgen ervoor dat verschillende weefsels met elkaar kunnen communiceren en informatie kunnen uitwisselen over honger, stress en ontstekingen. Een bekend voorbeeld is *insuline*, dat na een maaltijd door de alvleesklier wordt afgegeven als signaal dat er energie beschikbaar is. Andere voorbeelden zijn *leptine*, dat helpt de eetlust te beheersen door berichten van ons vet en onze maag naar onze hersenen te sturen, en *interleukine-6*, een gevaarsignaal dat vrijkomt bij infecties of verwondingen (**Tekst box 1**). Een verstoring in de manier waarop deze *boodschappermoleculen* worden geproduceerd, verzonden of ontvangen, speelt een centrale rol bij veroudering en ziekte.

Epigenetica

Om deze *boodschappermoleculen* te produceren, vertrouwt ons lichaam op instructieve blauwdrukken genaamd **genen** die in ons DNA zijn gecodeerd. Hoewel alle weefsels hetzelfde DNA bevatten dat we van onze ouders hebben geërfd, geven ze niet dezelfde signalen door. In plaats daarvan vervullen ze elk een specifieke rol in het lichaam. Bijna alle leptine komt uit vet, terwijl insuline uitsluitend in de alvleesklier wordt aangemaakt. Dit komt omdat het niet voldoende is om een gen te bevatten; een weefsel moet het ook *activeren*. Dit is waar **epigenetische controle** een belangrijke rol speelt.

Epigenetische controle bepaalt welke *genen* in elk weefsel worden in- of uitgeschakeld, wat bepalend is voor de identiteit en functie ervan. Belangrijk is dat dit ook in de loop van de tijd kan veranderen als reactie op voeding, lichaamsbeweging en leeftijd. Daarom hebben niet alleen genetische, maar ook overige factoren zoals leefstijl een krachtige invloed op onze immunometabole gezondheid en verouderingstraject. Door te veranderen hoe DNA wordt gelezen in verschillende weefsels, zorgt *epigenetische controle* voor een cruciale verbinding tussen levensstijl en *immunometabole* gezondheid.

Doel van dit proefschrift

Dit proefschrift heeft als doel te onderzoeken of **DNA-methylatie**, een specifieke vorm van *epigenetische controle*, bijdraagt aan de vorming van *immunometabole* gezondheid. Er werd onderzocht hoe *DNA-methylatie* verband houdt met *boodschappermoleculen* in het bloed (**hoofdstukken 2 en 3**) en of het kan reageren op veranderingen in levensstijl bij oudere volwassenen (**hoofdstuk 6**). Daarnaast werden er nieuwe hulpmiddelen geïntroduceerd om soortgelijk werk in de toekomst te ondersteunen, zowel in het laboratorium (**hoofdstuk 4**) als met behulp van een computer (**hoofdstuk 5**).

Onderzoek in bloed

We hebben onderzocht of *immunometabole* gezondheid verband houdt met gewijzigde *DNA-methylatie* in het bloed en of deze veranderingen wijzen op een verstoring in de overdracht of ontvangst van *boodschappermoleculen*. Onze eerste focus lag op *interleukine-6 (IL-6)*, een gevaarsignaal dat is gerelateerd aan veroudering en ontstekingsziekten. Hieruit bleek dat *DNA-methylatie* voornamelijk reageerde op *IL-6* in het bloed. Circulerende cellen worden hun hele leven blootgesteld aan *IL-6* en dit verandert de manier waarop ze hun DNA lezen. We hebben een duidelijk verband gelegd tussen verhoogde *IL-6*-waarden, *DNA-methylatie*, obesitas en ziekte, waaruit bleek dat *DNA-methylatie* de schadelijke effecten van ontstekingen medieert.

Toen we ons richtten op *adiponectine* en *leptine*, namen onze bevindingen een onverwachte wending. Hoewel deze *boodschappermoleculen* niet in het bloed worden geproduceerd, hielden de geïdentificeerde *DNA-methylatiesignalen* verband met de productie van *adiponectine* in plaats van met de ontvangst ervan. Cruciaal hierbij is dat deze patronen zich vlak naast het *adiponectine*-gen voordeden en ook in vetweefsel konden worden gedetecteerd. Dit leverde twee belangrijke inzichten op. Ten eerste kan *DNA-methylatie* invloed hebben op de manier waarop *adiponectine* wordt geproduceerd, waardoor het de *immunometabole* gezondheid direct beïnvloedt. Ten tweede kunnen moleculaire signalen die hun oorsprong vinden in het vetweefsel, in het bloed worden gedetecteerd. Deze bevinding opent de deur naar het gebruik van bestaande grote bloedbiobanken om leeftijds- en ziektegerelateerde moleculaire regulatie en *immunometabole* gezondheid in het hele lichaam te bestuderen.

Veranderingen in levensstijl

Naast het identificeren van *DNA-methylatie* die verband houdt met *boodschappermoleculen*, vroegen we ons ook af of deze zou veranderen wanneer mensen hun levensstijl aanpassen. Om dit te beantwoorden, namen oudere volwassenen deel aan het GOTO-onderzoek, waarbij ze hun *immunometabole* gezondheid verbeterden door een combinatie van meer fysieke activiteit en minder calorieën. Voor en na deze leefstijl

aanpassingen werden monsters van hun bloed, vet en spieren verzameld, waaruit bleek dat in alle drie de weefsels DNA-methylatieveranderingen optraden. Deze veranderingen konden ook allemaal in verband worden gebracht met een lagere body mass index (BMI) en leptinespiegel.

Door onze bevindingen uit verschillende hoofdstukken te combineren, vonden we een consistent patroon: genen die in meerdere hoofdstukken terugkwamen, waren betrokken bij de insulinesignalering en diabetes type 2. Dit ondersteunt de biologische relevantie van *DNA-methylatie* voor *immunometabole* gezondheid. Al met al heeft dit proefschrift aan het licht gebracht **waar** DNA-methylatie van belang is, dat het **kan** reageren op veranderingen in levensstijl en **hoe** het *boodschappermoleculen* in verband brengt met ziekte. Door te onthullen hoe levensstijl, biologische boodschappen en epigenetische controle elkaar kruisen, heeft dit werk een basis gelegd voor het begrijpen en verbeteren van de *immunometabole* gezondheid van onze vergrijzende bevolking.

Tekst box 1. Belangrijke boodschappermoleculen die helpen bij het meten en behouden van de immunometabole gezondheid.

Insuline wordt na een maaltijd door de alvleesklier afgegeven als reactie op een stijgende suikerniveaus, waarmee het lichaam wordt gesignaleerd dat het de beschikbare suiker als energie moet gebruiken of moet opslaan voor later. Op deze manier helpt insuline de bloedsuikerspiegel binnen een gezond bereik te houden.

Interleukine-6 (IL-6) is betrokken bij immuunreacties en ontstekingen. Kortdurende IL-6-signalering helpt bij het coördineren van de afweer en het herstel tijdens infecties of verwondingen, terwijl langdurige of onregelde activiteit in verband wordt gebracht met chronische milde ontstekingen bij veroudering en ziekte.

Leptine wordt voornamelijk geproduceerd door vetweefsel en helpt bij het reguleren van de energiebalans op lange termijn. Een klein deel wordt ook door de maag afgegeven na een maaltijd. Het communiceert met de hersenen om de eetlust te reguleren in overeenstemming met de energievoorraden van het lichaam.

Adiponectine wordt ook afgegeven door vetweefsel en wordt in verband gebracht met gunstige metabolische effecten. Het zorgt ervoor dat weefsels effectiever reageren op insuline en beperkt ontstekingen, waardoor het de immunometabole gezondheid ondersteunt.