



## Samenvatting van het proefschrift

S. van Sommeren

*"Genetic Susceptibility for Inflammatory Bowel Disease across ethnicities and diseases"*

**Promotiedatum:** 25 november 2019

**Universiteit:** Rijksuniversiteit Groningen

### Promotores:

Prof. dr. R.K. Weersma

Prof. dr. C. Wijmenga

De inflammatoire darmziekten (IBD) bestaan uit twee grote entiteiten, de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC). Het ziektespectrum is echter groot en het ziekteverloop en respons op behandeling is onvoorspelbaar. Om meer duidelijkheid hierin te krijgen is kennis nodig van de pathogenese, waaronder de genetische factoren. In dit proefschrift wordt deze kennis met name uitgebreid door het identificeren van 38 nieuwe genetische risicofactoren. Deze studie werd uitgevoerd in meerdere ethnische populaties, het bleek dat het grootste deel van de genetische factoren gedeeld werd tussen populaties. Een aantal genetische factoren verschillen tussen populaties, dit wordt mogelijk veroorzaakt door verschillende omgevingsfactoren waardoor onderzoek in meerdere populaties een platform is om dit verder te onderzoeken. Daarnaast hebben we een aantal genetische loci bevestigd die met UC geassocieerd zijn, allen coderend voor genen die van belang zijn voor de intestinale barrierefunctie. Ook werd een methode ontwikkeld om genetische factoren te selecteren op basis van hun bekende correlatie met genexpressie met de hypothese dat deze SNPs een biologisch relevant signaal zouden vertegenwoordigen. Hiermee hebben we twee nieuwe CD loci gevonden.

Om een translatie te maken naar een biologisch pathway hebben de invloed van genetische risicovarianten op de genexpressie van genen in het Th17/IL23 pathway onderzocht, een pathway dat van groot belang is gebleken voor IBD. We vonden echter geen relatie tussen genetisch risico en

genexpressie en vermoeden dat dit komt doordat genexpressie erg celspecifiek lijkt te zijn en we een mix van cellen hebben gebruikt.

Als laatste hebben we onderzocht in hoeverre genetische factoren van IBD gedeeld worden met een groep ziekten die frequent voorkomen bij IBD, de extra-intestinale manifestaties en met een ziekte die optreedt na allogene stamceltransplantatie en klinisch lijkt op CD: gastro-intestinal graft-vs.-host disease. Hierbij zien we grote overlap, niet alleen op basis van genetische risicofactoren, maar tevens in co-expressie, eiwit-eiwit interacties.