



Samenvatting van het proefschrift

Karin Fransen

"Inflammatory bowel disease: the genetic background and beyond"

Promotiedatum: 16 juni 2014

Universiteit: Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:

Prof. dr. C. Wijmenga

Prof. dr. R.K. Weersma

Co-promotor:

Dr. C.C. van Diemen

Inflammatoire darm ziekten (IBD) zoals de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden gekenmerkt door een chronisch recidiverende ontsteking van de darm. Het zijn complexe erfelijke ziekten, dit houdt in dat zowel omgevingsfactoren als erfelijke factoren een rol spelen in hun ontstaan. Waarschijnlijk is een verstoorde immuunreactie op de normale darmflora samen met een verminderde integriteit van de darmwand onderliggend aan de ziekten, die soms zeer ernstig en hardnekkig kunnen verlopen. Door middel van het screenen van het genoom op variaties in het DNA zijn er tot op heden in totaal 163 gebieden, ook loci genoemd, gevonden die een verhoogd risico geven op het ontstaan van IBD. Met deze 163 loci kan maar ongeveer 15-25% van de totale erfelijkheid verklaard worden. In dit proefschrift delen we de rest van erfelijkheid op in drie potentiële bronnen. Ten eerste zouden er nog meer risico loci kunnen zijn voor IBD. Wij selecteerden loci die een effect hebben op de hoeveelheid DNA die wordt omgezet ter voorbereiding op de eiwit productie en die eveneens een niet significante associatie hadden met IBD in een eerdere analyse voor follow-up, we vonden twee nieuwe risico loci voor IBD. Verder analyseerden we een locus wat met andere complexe genetische ziekten is geassocieerd waarvan bekend is dat zij loci delen met IBD. We vonden een omgekeerde associatie voor CD en UC. Een tweede bron is dat er mogelijk meer van de erfelijkheid verklaard kan worden met de bekende loci. Kinderen van moeders met CD hebben een groter risico op het krijgen van CD dan kinderen van vaders met CD. Dit suggereert dat dezelfde genetische code een wisselend effect heeft wat afhangt van het geslacht van de ouder. Wij testten de overlappende IBD loci en vonden maar weinig aanwijzingen voor zulke effecten. Een derde bron zou kunnen zijn dat de erfelijkheid wordt overschat. We hebben in het laatste stuk van dit proefschrift een pathway onder de loep genomen en gekeken

naar effecten van risico loci van IBD die in dit pathway liggen op de hoeveelheid DNA die wordt omgezet ter voorbereiding voor de productie van eiwit. Wij konden geen relatie vinden tussen de risico loci en de hoeveelheid omgezet DNA. ◀