



Samenvatting van het proefschrift

L.M. Spekhorst

"Clinical and genetic factors associated with disease course in inflammatory bowel disease"

Promotiedatum: 14 november 2018

Universiteit: Universiteit van Groningen

Promotores:

Prof. dr. R.K. Weersma

Prof. dr. G. Dijkstra

Copromotores:

Dr. A.E.M. Festen

Inflammatoire darmziekten ("inflammatory bowel diseases" of "IBD"), zoals de ziekte van Crohn (ZvC) en colitis ulcerosa (CU), zijn chronische ontstekingsziekten van het maagdarmkanaal. Deze ontsteking wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een disbalans tussen de bacteriën aanwezig in het maagdarmkanaal en het immuunsysteem. De prevalentie van IBD is het hoogst in Europa en Noord-Amerika. In Nederland is de prevalentie 830 per 100,000 personen.

IBD behoort tot de complexe ziekten, wat inhoudt dat zowel omgevingsfactoren als genetische factoren van invloed zijn op het ontstaan van IBD. Een aantal omgevingsfactoren zijn al bekend. Verwijdering van de blindedarm middels een operatie werkt bijvoorbeeld beschermend voor het ontstaan van CU. Roken daarentegen vergroot de kans op het ontstaan van de ZvC. Het natuurlijk beloop van IBD kent periodes van (langdurige) remissie, afgewisseld door periodes van opvlamming van de ziekte. Klachten die patiënten met IBD kunnen ervaren zijn onder andere buikpijn, (bloederige) diarree, koorts en afvallen.

De lokalisatie in het maagdarmkanaal, de ernst en het beloop van de ziekte kunnen sterk variëren tussen patiënten met IBD. Vanwege deze variabele presentatie is het tot op heden nog niet mogelijk om te voorspellen welke patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeloop. Om het beloop beter te kunnen

voorspellen, is het van belang om klinische factoren te identificeren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Klinische factoren die geassocieerd zijn met een ernstig ziektebeloop zijn: een jonge leeftijd op het moment van diagnose, een fistelende ziekte en het roken bij de ZvC. De eerste twee risicofactoren zouden een reden kunnen zijn om bij een ernstig ziektebeloop te besluiten tot een agressief behandelplan, zoals een chirurgische interventie of te starten met zware medicatie zoals een biological. Naast deze bekende klinische risicofactoren zijn er een aantal klinische factoren waarvan het effect op het fenotype en ziektebeloop in IBD nog nauwelijks is onderzocht, zoals de invloed van etniciteit en geslachtsverschillen. Daarnaast is er de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar genetische factoren. Genoomwijde associatiestudies (GWAS), waarbij grote aantallen patiënten en gezonde individuen worden gegenotypeerd en vergeleken voor honderdduizenden genetische varianten, zijn erg succesvol gebleken. Het aantal geassocieerde risicogebieden (genetische varianten) op het genoom voor het ontstaan van IBD is 242. Deze studies zijn echter gericht op genetische varianten die geassocieerd zijn met het ontstaan van IBD. Het aantal studies gericht op een specifiek IBD-fenotype, het ziektebeloop of de respons op therapie is maar beperkt. Het doel is om uiteindelijk te streven naar de ontwikkeling van een algoritme, waarin zowel klinische als genetische risicofactoren zijn opgenomen en waarmee voorspeld kan worden welke patiënt een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeloop. Door het vroegtijdig aanpassen van behandelstrategieën op basis van deze risicostratificatie, zullen ongunstige uitkomsten voorkomen kunnen worden. Deze zorg op maat, aangepast aan de individuele patiënt, wordt ook wel 'precision medicine' genoemd. Het doel van mijn proefschrift is daarom het identificeren van klinische en genetische risicofactoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype.

Het proefschrift zal zich richten op twee onderwerpen binnen de IBD:

- I. Het identificeren van klinische factoren die de fenotypische verschillen in IBD-patiënten kunnen verklaren
- II. Het identificeren van genetische varianten die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype

Deel I richt zich op het identificeren van klinische factoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Om deze factoren te kunnen identificeren, is het van groot belang dat fenotypen op consistente wijze worden beschreven. De Montreal classificatie is een

classificatiesysteem dat gebruikt wordt in de kliniek voor het beschrijven van fenotypen voor zowel de ZvC als CU. Er is in de literatuur echter maar weinig bekend over de reproduceerbaarheid en betrouwbaarheid van de Montreal classificatie. In hoofdstuk 2 valideren we de Montreal classificatie onder dertig waarnemers uit drie verschillende beroepsgroepen (gastro-enterologen gespecialiseerd in IBD, gastro-enterologen in opleiding en IBD-verpleegkundigen). Deze waarnemers scoren de Montreal classificatie in twintig medische dossiers. De reproduceerbaarheid was goed tot uitstekend voor alle Montreal items, met uitzondering van het item ziekte-ernst in CU, deze was slecht. Validatie van de Montreal classificatie is met name belangrijk voor hoofdstuk 3, aangezien er in dit hoofdstuk een overzicht wordt gegeven van de aanwezige fenotypen in het IBD Parelsnoer cohort, waarvoor onder andere de Montreal classificatie is gebruikt. Het IBD Parelsnoer cohort is opgericht door een samenwerking van de acht Universitaire Medische Centra (UMC's) in Nederland en bestaat uit 3388 IBD-patiënten. Hoofdstuk 3 is een beschrijving van het design en de opzet van het IBD Parelsnoer cohort. Daarnaast geeft het een overzicht van de baseline karakteristieken voor 225 IBD gerelateerde onderwerpen en beschrijft het de mogelijkheden voor welke doeleinden het IBD Parelsnoer cohort gebruikt zou kunnen worden. Denk aan: klinisch onderzoek, basaal onderzoek en het verbeteren van de klinische zorg. De data beschreven in hoofdstuk drie zullen tevens gebruikt worden in de daarop volgende hoofdstukken, waarin de associatie tussen klinische factoren en fenotypische verschillen bij IBD onderzocht zal worden. IBD kent een onvoorspelbaar ziektebeloop, waarin patiënten vaak klachten ervaren die van invloed zijn op hun dagelijks functioneren. Patiënten met IBD hebben daardoor een verhoogd risico op arbeidsongeschiktheid. In hoofdstuk 4 kijk ik naar klinische (risico)factoren die mogelijk geassocieerd zijn met arbeidsongeschiktheid bij patiënten met IBD. Het vrouwelijk geslacht, een laag opleidingsniveau, extra-intestinale manifestaties, leeftijd boven de 55 jaar, leeftijd boven de 40 jaar bij diagnose, een ziekte duur van meer dan 15 jaar, roken, chirurgische ingrepen, anti-TNF α gebruik en het gebruik van immunomodulatoren, waren geassocieerd met arbeidsongeschiktheid. Bij patiënten met de ZvC was een laag opleidingsniveau geassocieerd met langdurige volledige arbeidsongeschiktheid en bij patiënten met CU waren dat complicaties (osteopenie en tromboembolische events) (> 80% arbeidsongeschiktheid voor > 2 jaar).

De incidentie van IBD in ontwikkelingslanden is de afgelopen jaren toegenomen, meest waarschijnlijk is dit het gevolg van industrialisatie en Westerse leefstijlveranderingen. Echter, dit verklaart niet de fenotypische heterogeniteit binnen en tussen de regio's. In hoofdstuk 5 onderzoek ik daarom de invloed van etniciteit en geboorteland op het IBD-fenotype. Patiënten met de ZvC van niet-Kaukasische afkomst hadden vaker ziekteactiviteit gelokaliseerd boven de dunne darm (proximaal van het ileum (L4)) en vaker een anale stenose in vergelijking met patiënten met de ZvC van een West- en Centraal-Europese Kaukasische afkomst. IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst gebruikten bovendien vaker anti-TNF α en immunomodulatoren dan IBD-patiënten van West- en Centraal-Europese Kaukasische afkomst. Een interessante bevinding was de associatie tussen geboorteland en leeftijd van diagnose. IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst geboren in Europa werden op een jongere leeftijd gediagnosticeerd met IBD dan IBD-patiënten van niet-Kaukasische afkomst geboren buiten Europa. Dit zou kunnen betekenen dat bij blootstelling aan een Westerse leefstijl IBD zich eerder manifesteert. Bij IBD wordt geen onderscheid gemaakt tussen mannen en vrouwen als het gaat om behandelstrategieën. Aangezien we ons steeds meer richten op 'precision medicine', is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de verschillen tussen mannen en vrouwen met IBD als het gaat om ziektelokalisatie, ziektegedrag, medicatiegebruik en zorgkosten. In hoofdstuk 6 richt ik mij op de klinische verschillen tussen mannen en vrouwen met IBD. De diagnose IBD op jonge leeftijd (< 16 jaar) werd vaker gezien bij mannen met IBD. Mannen met IBD hadden vaker ziekteactiviteit in de dunne darm en ondergingen vaker een dunne darm resectie of ileocecaal resectie dan vrouwen met IBD. Osteopenie werd vaker geconstateerd bij mannen met IBD en zij gebruikten vaker prednisolon. Vrouwen met IBD daarentegen hadden vaker extra-intestinale manifestaties. Er was geen verschil tussen mannelijke en vrouwelijke IBD-patiënten als het ging om IBD-specifieke zorgkosten.

In deel II van mijn proefschrift identificeer ik genetische varianten die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Het tweede deel begint met een review (hoofdstuk 7). In dit review wordt de klinische presentatie van IBD beschreven en een overzicht gegeven van de vooruitgang die is geboekt op het gebied van genetisch onderzoek. Beginnend bij de kandidaat en linkage studies tot aan GWAS en Immunochip studies. Verder worden de genetische en biological pathways betrokken in IBD en wordt hun overlap met andere

immuun gemedieerde ziekten besproken. In het laatste deel van het review ligt de nadruk op gevonden genetische associaties in IBD en de mogelijke toepassing

hiervan in de klinische praktijk.

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontsteking van de apocriene klieren, met vaak als gevolg fibrose- en littekenvorming. Hoewel HS officieel geen extra-intestinale manifestatie van IBD is, is de prevalentie van HS bij IBD-patiënten vele malen hoger dan in de algemene populatie, wat een gedeelde pathogenese suggereert. In hoofdstuk 8 onderzoek ik daarom genetische varianten en klinische factoren die mogelijk geassocieerd zijn met HS bij IBD. Uiteindelijk bleken, vrouwelijk geslacht, patiënten met de ZvC, roken, een hogere Body Mass Index en jongere leeftijd, onafhankelijke risicofactoren geassocieerd met HS in IBD. Een genetische associatieanalyse liet twee suggestieve associaties zien op het genoom. Een variant daarvan bevindt zich in het ELOVL7-gen (beschermend effect) en de andere tussen het SULT1B1- en SULT1E1-gen (risicovariant).

Een voorbeeld van een ernstig ziektebeloop is de patiënt met de ZvC met stenoserende ziekte, waarbij chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is. In een genetische associatieanalyse, waarin we patiënten met de ZvC met fibrostenoserende ziekte hebben vergeleken met patiënten met de ZvC met enkel ontstekingsactiviteit van de darm, hebben we (in hoofdstuk 9) het WWOX-gen geïdentificeerd. Het WWOX-gen is een bekend tumorsuppressorgen, waarvan in de literatuur beschreven staat dat het mogelijk betrokken is bij de vorming van fibrose. Daarnaast toonden functionele studies een verhoogde colonexpressie van Transforming Growth Factor-beta (TGF- β)

in dragers van het WWOX-risico-allel, hetgeen onze hypothese ondersteunt dat WWOX een rol speelt bij de vorming van fibrose. Anti-TNF α is een biological die veel wordt gebruikt voor het induceren en behouden van remissie bij patiënten met IBD. Sommige patiënten ontwikkelen echter anti-TNF α antilichamen (ADA's), wat resulteert in het verlies van respons. Hoofdstuk 10 laat een genetische associatieanalyse zien, waarin we IBD-patiënten die anti-TNF α ADA's ontwikkelden hebben vergeleken met IBD-patiënten zonder deze ADA's. Een al bekende genetische associatie (HLA-DQA1*05-allel) met anti-TNF α ADA's konden we repliceren, een andere bekende associatie met het HLA-DRB1*03-allel werd echter niet gerepliceerd. Daarnaast liet de genetische associatieanalyse acht suggestieve associaties zien in niet-HLA-regio's, die in grotere cohorten met meer statistische power opnieuw onderzocht zullen moeten worden.

Het doel van dit proefschrift was het identificeren van klinische en genetische risicofactoren die geassocieerd zijn met een specifiek IBD-fenotype. Door het identificeren van deze risicofactoren, maar ook van andere moleculaire of cellulaire factoren kunnen algoritmes gericht op 'precision medicine' verder ontwikkeld worden. In de toekomst zullen deze tools het vermogen hebben om de ziekte en de prognose van het individu te voorspellen. Tevens kan beter voorspeld worden bij welke medicatie of interventie de patiënt het meest baat heeft. In 'precision medicine' zal de juiste groep patiënten profiteren van de juiste behandeling op het juiste moment, terwijl daarentegen andere patiënten worden beschermd tegen de nadelige gevolgen ervan, zoals de bijwerkingen.