

# Immunogenetische risicofactoren voor multiple sclerose

Promotie van B.A. de Jong

## Samenvatting

Op 20 februari 2002 promoveerde Mw. B.A. de Jong aan de Universiteit Leiden op haar promotieonderzoek getiteld 'Immunogenetic risk factors of multiple sclerosis' onder begeleiding van promotoren Prof. Dr. R.G.J. Westendorp en Prof. Dr. T.W.J. Huizinga. Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste bevindingen en conclusies uit haar onderzoek.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;6:502-504)

## Inleiding

Multiple sclerose (MS) is een chronische, vaak progressief verlopende ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS). Personen van Noord Europese afkomst hebben de grootste kans om MS te ontwikkelen, en wel van ongeveer één op de duizend. MS is de meest voorkomende verworven aandoening van het CZS onder jong volwassenen en komt ongeveer twee keer zoveel bij vrouwen als bij mannen voor.

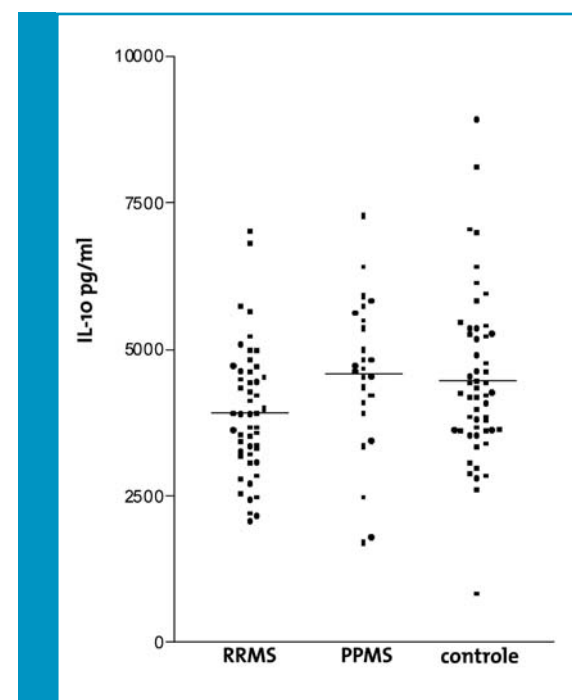
De etiologie van deze aandoening is nog grotendeels onbekend. Algemeen wordt aangenomen dat MS een auto-immuunziekte is, waarbij het afweersysteem de myeline in het CZS aantast. Zowel erfelijke als omgevingsfactoren beïnvloeden de kans op het krijgen van MS.

## Pathologie

Karakteristiek voor MS zijn de witte stof laesies (MS plaques) in hersenen en ruggenmerg waarin ontstekingscellen aanwezig zijn, demyelinisatie heeft plaatsgevonden en zenuwbanen relatief gespaard zijn gebleven. Het is aangetoond dat tussen patiënten heterogeniteit bestaat in het voorkomen van verschillende soorten ontstekingscellen, de mate van de- en remyelinisatie, de mate van afwezigheid van oligodendrocyten (cellen die myeline maken) en het aanwezig zijn van immunoglobulinen in de plaques. Actieve MS laesies bij eenzelfde patiënt vertonen veel overeenkomsten. Dit suggereert dat er variatie bestaat in de etiologie van MS.

## Cytokinen

Cytokinen zijn kleine eiwitten, die betrokken zijn bij de coördinatie van ontstekingsprocessen en die met name door cellen van het afweersysteem worden uitgescheiden. Grofweg kunnen cytokinen ingedeeld worden in pro- en anti-inflammatoire cytokinen, ofwel ontstekingsactiverende en ontstekingsremmende cytokinen. Uit vele studies blijkt dat tumor necrosis factor (TNF), een proinflammatoir cytokine, een belangrijke rol speelt bij ontstekingsprocessen, waaronder demyeliniserende ontstekingsprocessen in het CZS. Interleukine-10 (IL-10), een anti-inflammatoire cytokine, heeft een belangrijke rol bij het remmen van pro-inflammatoire cytokinen zoals TNF en interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). De productie van TNF en IL-10 kan met een factor



**Figuur 1.** De gemiddelde productie van IL-10 in bloedmonsters van families van patiënten met 'relapse-onset' MS (RRMS), families van patiënten met primair progressieve MS (PPMS) en controle families (controle). De IL-10 productie is bepaald in bloedmonsters na stimulatie met 1000 ng/ml endotoxine. De patiënten zijn niet in deze uitkomsten verwerkt. Elk rondje toont de gemiddelde IL-10 productie van een familie bestaande uit ongeveer 3 mensen.

tien variëren tussen individuen, na een gestandaardiseerde *in vitro* stimulatie in bloedmonsters met endotoxine. Deze variatie in respons is met name erfelijk bepaald. Daarom zijn er vele studies gedaan naar de relatie tussen polymorfismen van de cytokinengen en productie van de betreffende cytokinen. De meeste resultaten van dit soort studies zijn teleurstellend. Recent is door de auteur echter aangetoond dat dragerschap van het IL-10-2849A allel, geassocieerd is met verlaagde IL-10 productie in endotoxine-gestimuleerde bloedmonsters.

Met het proefdiermodel voor MS - experimentele autoimmuun encefalomyelitis (EAE) - is veel onderzoek verricht naar de relatie tussen cytokinen en de ontwikkeling en het beloop van EAE. De uitkomsten van deze studies dragen bij aan de hypothese dat pro-inflammatoire cytokinen de ontwikkeling van EAE verheven, terwijl anti-inflammatoire cytokinen het afremmen.

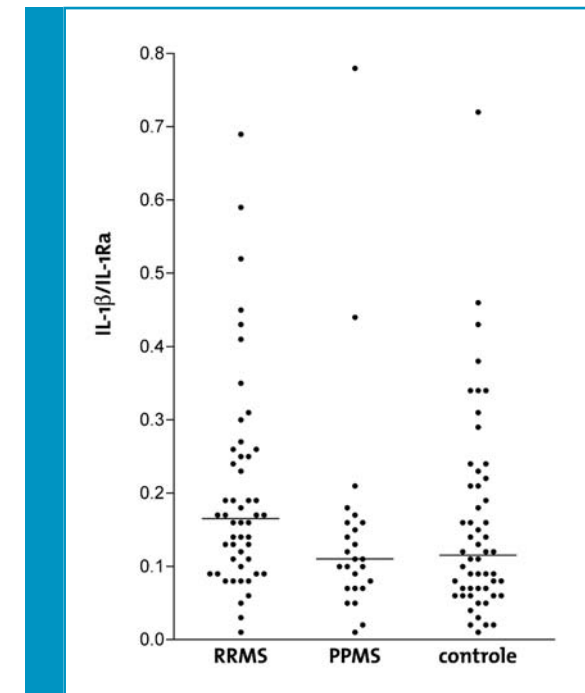
Studies verricht naar de aanwezigheid van cytokinen in MS laesies toonden zowel verhoogde pro- als anti-inflammatoire cytokinen aan in deze plaques. Dit duidt erop dat pro- en anti-inflammatoire cytokinen bijdragen aan het ziekteproces.

## Vraagstelling onderzoek

Dit proefschrift beschrijft een aantal studies, waarin de relatie tussen immunogenetische risicofactoren, met name de cytokinenproductie in bloedmonsters na stimulatie met endotoxine, en de ontwikkeling van MS bestudeerd is. De hypothese, dat een aangeboren pro-inflammatoire cytokinenprofiel bijdraagt aan de kans op het krijgen van MS, is onderzocht. Omdat uit voorgaande studies naar voren komt, dat mogelijk andere factoren bijdragen aan het ontwikkelen van 'relapse-onset' MS dan primair progressieve MS, zijn deze twee verschillende vormen van MS apart bestudeerd.

## Aangeboren cytokinenproductie

In een patiënt-controle onderzoek is, de relatie tussen familiair bepaalde cytokinenproductie (TNF, IL-10, IL-1 $\beta$  en IL-1Ra) en de kans om 'relapse-onset' dan wel primair progressieve MS te ontwikkelen, bestudeerd. In de meeste studies naar de relatie tussen cytokinenproductie en de kans op ziekte, wordt de cytokinenproductie van de patiënt zelf gemeten. Het nadeel van deze benadering is, dat bij ontstekingsgedieerde ziekten de capaciteit van cytokinenproductie van de patiënt door de



**Figuur 2.** De gemiddelde ratio van IL-1 $\beta$  en IL-1Ra productie in bloedmonsters van families van patiënten met 'relapse-onset' MS (RRMS), families van patiënten met primair progressieve MS (PPMS) en controle families (controle). De cytokinenproductie is bepaald in bloedmonsters na stimulatie met 10 ng/ml endotoxine. De patiënten zijn niet in deze uitkomsten verwerkt. Elk rondje toont de gemiddelde ratio van IL-1 $\beta$  en IL-1Ra productie van een familie bestaande uit ongeveer 3 mensen.

ziekte zelf veranderd kan zijn. Een oorzakelijk verband tussen cytokinen en ziekte kan op deze manier dus niet gelegd worden. In het hier beschreven onderzoek, is gezocht naar het cytokinenprofiel dat al voor de ziekte aanwezig was en op die manier van invloed geweest kan zijn op het ontstaan van ziekte. Omdat verschillen in cytokinenproductiecapaciteit voor een groot deel erfelijk bepaald zijn, is er voor gekozen om endotoxine-gestimuleerde bloedmonsters van minimaal twee gezonde eerstegraads verwanten van patiënten met MS te gebruiken. Dit maakt een schatting mogelijk van het oorspronkelijke cytokinenprofiel van de patiënt en kan er wel naar oorzakelijkheid gekeken worden. De gevonden resultaten laten zien, dat een aangeboren pro-inflammatoir cytokinenprofiel geassocieerd is met een verhoogde kans op het krijgen van 'relapse-onset' MS. Deze verschillen zijn niet geassocieerd met de kans op het krijgen van primair

progressieve MS (*Figuren 1 en 2*, op pagina 502 en 503).

### Genetische varianten

Aansluitend is bestudeerd of de gevonden verschillen in cytokinenproductie verklaard kunnen worden door de aanwezigheid van polymorfismen in het promotergebied van de bestudeerde cytokinen. Het allel -2849A in het promotergebied van IL-10 is geassocieerd met aangeboren verlaagde IL-10 productie. Patiënten met 'relapse-onset' MS zijn vaker drager van het IL-10-2849A allel, dan patiënten met primair progressieve MS.

### Humaan leukocyten antigeen en MS

Screening van het menselijk genoom, op zoek naar genen geassocieerd met MS, geeft vrij consequent aan dat variaties in het humaan leukocyten antigeen (HLA), dat bij alle ontstekingsprocessen een essentiële rol speelt, ook de kans op MS beïnvloedt. In dit proefschrift wordt een patiënt-controle onderzoek beschreven, dat suggereert dat naast de bekende genetische risicofactor voor MS, namelijk het HLA-DR2 gen, ook andere genen of haplotypen (vaste combinatie van genetische varianten) in het HLA bijdragen aan de kans op het krijgen van deze ziekte.

### Conclusie

De resultaten beschreven in dit proefschrift, ondersteunen de hypothese dat immunogenetische risicofactoren de kans op MS en het verloop van de ziekte beïnvloeden. Dit proefschrift ondersteunt het idee, dat (deels) andere erfelijke factoren van invloed zijn op het krijgen van 'relapse-onset' dan bij het krijgen van primair progressieve MS.

#### Correspondentie-adres auteur:

**Mw. Dr. B.A. de Jong, neuroloog in opleiding**

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Neurologie, H2  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
Tel: 020-5669111  
E-mail: [brigit.a.dejong@amc.uva.nl](mailto:brigit.a.dejong@amc.uva.nl)