

University of Groningen

Genetic Determinants of Atrial Fibrillation

Siland, Joylene

DOI:
[10.33612/diss.177557355](https://doi.org/10.33612/diss.177557355)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Siland, J. (2021). *Genetic Determinants of Atrial Fibrillation: converging genetic and clinical information*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.177557355>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES

DUTCH SUMMARY

ACKNOWLEDGEMENTS

BIBLIOGRAPHY

BIOGRAPHY

Dutch summary | Nederlandse samenvatting

Boezemfibrilleren. Boezemfibrilleren is een veel voorkomende hartritmestoornis en komt steeds vaker voor.^{1,2} Ongeveer 1 op de 3 mensen boven de 55 jaar ontwikkelt boezemfibrilleren.³ Tijdens boezemfibrilleren veroorzaken chaotische impulsen in de boezems van het hart onregelmatige geleiding van impulsen naar de kamers van het hart.^{4,5} Op het elektrische cardiogram (ECG) kan boezemfibrilleren worden vastgelegd en worden herkend aan een afwezige P golf en een onregelmatig hartritme. Volgens de Europese richtlijnen zijn er drie vormen van boezemfibrilleren te onderscheiden: paroxysmaal boezemfibrilleren (een episode korter bestaand dan 7 dagen en spontaan converterend naar een regelmatig ritme -- sinusritme), persisterend boezemfibrilleren (een episode langer bestaand dan 7 dagen en te converteren naar sinusritme door middel van behandeling) en permanent boezemfibrilleren (een episode langer bestaande dan 7 dagen en geaccepteerd door de behandelaar en enkel de hartslag frequentie wordt behandeld). De episodes van boezemfibrilleren kunnen over de tijd toenemen van paroxysmaal naar persisterend naar permanent boezemfibrilleren.⁶ Klinische risico factoren van boezemfibrilleren zijn onder andere leeftijd, mannelijk geslacht, hoge bloeddruk, diabetes en een hoge body mass index (BMI).^{1,7} Zo verdubbelt een hoge bloeddruk het risico op boezemfibrilleren.⁸ Daarnaast geven bestaande hart- en vaatziekten zoals hartfalen, een doorgemaakt myocardinfarct of een CVA/ (ofwel cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic accident (TIA)) een hoger risico op het ontwikkelen van boezemfibrilleren.⁸ Patiënten met boezemfibrilleren kunnen ernstige beperkingen in het dagelijks leven ondervinden door bijvoorbeeld bijkomende klachten van kortademigheid, duizeligheid en hartkloppingen.⁹⁻¹² Echter, niet alle patiënten ervaren symptomen van boezemfibrilleren en het boezemfibrilleren kan dan onopgemerkt en onbehandeld blijven. Dit kan gevaarlijk zijn, aangezien patiënten met boezemfibrilleren een verhoogd risico hebben op hartfalen, dementie, een CVA of TIA en overlijden.^{1,6} Het is daarom belangrijk te kunnen bepalen wie risico loopt om boezemfibrilleren te ontwikkelen. Boezemfibrilleren kan dan sneller worden ontdekt, behandeld en de risico's op geassocieerde ziekten worden verkleind.

Boezemfibrilleren en genetica

Ondanks dat veel klinische factoren het ontwikkelen en de progressie van boezemfibrilleren kunnen verklaren, blijft het ontstaan en de progressie van boezemfibrilleren bij een deel van de patiënten onverklaarbaar. In de afgelopen

jaren is er bewijs gevonden voor een genetische component die boezemfibrilleren veroorzaakt. De geschatte genetische bijdrage aan het ontstaan van boezemfibrilleren is ongeveer 22%.¹³

De genetische component van boezemfibrilleren werd eerst onderzocht in families waar boezemfibrilleren veel voorkwam. In 2004 onderzocht de Framingham Heart Study boezemfibrilleren in ouders en hun nageslacht. Zo bleek dat als één ouder met boezemfibrilleren was gediagnosticeerd het nageslacht een hoger risico had op het ontwikkelen van boezemfibrilleren.¹⁴ Kort daarna lieten steeds meer analyses zien dat familiale clustering van boezemfibrilleren veroorzaakt zou kunnen worden door genetische overdracht.¹⁵⁻¹⁷ Eerder werden er genetische analyses gedaan met bijvoorbeeld "candidate genes". De genetische loci werden onderzocht op basis van hun waarschijnlijke biologische betrokkenheid met boezemfibrilleren. Echter waren de onderzoeksgroepen vaak te klein om daadwerkelijk een associatie aan te tonen. De genetische analyse technieken ontwikkelden zich en grotendeels door internationale samenwerking via het Atrial Fibrillation Genetics (AFGen) consortium groeide wereldwijd de database van veel voorkomende genetische varianten. In 2007 werd de eerste genome-wide association studies (GWAS) voor boezemfibrilleren verricht met 550 patiënten en 4476 controle personen.¹⁸ Eén van de eerste genetische loci die met GWAS gevonden werd was *PITX2*, op het chromosoom 4q25. *Pitxc2* is een transcriptiefactor die in de embryonale ontwikkeling van de atria, sinusknoop en links-rechts asymmetrie van het hart een rol speelt.^{18,19} De populaties waarin GWAS werden uitgevoerd konden snel worden uitgebreid in aantal. Als gevolg hiervan groeide het aantal genetische varianten geassocieerd met boezemfibrilleren in de afgelopen decennia uit tot meer dan 100. Met de genetische varianten kunnen genetische risico scores worden gemaakt die het genetische risicoprofiel op boezemfibrilleren in de populatie zichtbaar kunnen maken.²⁰ Tevens kunnen genetische varianten meer inzicht geven in oorzakelijke verbanden tussen boezemfibrilleren en klinische risicofactoren. Mendelian randomisatie is een genetische analyse techniek die vergelijkbaar is met een gerandomiseerd onderzoek waarmee oorzakelijke verbanden kunnen worden onderzocht.^{21,22} De uitkomst van de groep met genetische risico varianten wordt vergeleken met een groep zonder genetische risicovarianten. Zo worden genetische determinanten van een klinische risicofactor van boezemfibrilleren onderzocht op hun relatie met het ontstaan van boezemfibrilleren en kan bewijs worden geleverd voor een oorzakelijk verband tussen de onderzochte risicofactor van boezemfibrilleren en het ontstaan van boezemfibrilleren.

Doel van dit proefschrift. In dit proefschrift is met behulp van onder andere de internationale samenwerking binnen het AFGen consortium de bijdrage van genetische determinanten van boezemfibrilleren in combinatie met de huidige klinische informatie onderzocht. In deel I van het proefschrift worden voornamelijk de genetische en klinische determinanten van het ontwikkelen van boezemfibrilleren onderzocht. In deel II worden de genetische en klinische determinanten na de diagnose van boezemfibrilleren onderzocht.

Genetische determinanten van boezemfibrilleren. Het proefschrift begint met een uitgebreid overzicht van genetisch onderzoek over boezemfibrilleren (**hoofdstuk 1**). In **hoofdstuk 2** wordt ingezoomd op een genetische marker van leeftijd, de telomeerlengte. Telomeren zijn structuren die op het einde van chromosomen DNA degradatie tegen gaan. Echter, met elke celdeling verkorten de telomeren. Telomeer verkorting kan uiteindelijk leiden tot verminderde stabiliteit van chromosomen en celdood tot gevolg hebben.²³ In **hoofdstuk 2** wordt duidelijk dat, in tegenstelling tot de chronologische leeftijd, de biologische leeftijd in de vorm van telomeerlengte niet geassocieerd is met boezemfibrilleren. Chronologische leeftijd en andere risicofactoren zijn waarschijnlijk sterkere voorspellers van boezemfibrilleren. Het leeftijdsgeassocieerde risico op boezemfibrilleren wordt mogelijk in andere (nog onbekende) genetische markers in cardiaal weefsel geuit. Verder onderzoek is nodig om deze hypothese te bevestigen.^{24,25}

Een lage, maar ook een hoge rust hartslag zijn in de literatuur geassocieerd met boezemfibrilleren.²⁶⁻³¹ Om te onderzoeken of de snelheid van de rust hartslag boezemfibrilleren veroorzaakt werd er in **hoofdstuk 3** Mendelian randomisatie toegepast. Genetische determinanten van de rust hartslag werden in een Mendelian randomisatie analyse gebruikt als afgeleide van de rust hartslag. De resultaten lieten zien dat een rust hartslag onder de 65 per minuut boezemfibrilleren zou kunnen veroorzaken. Echter, tegen onze verwachtingen in, was een hogere rust hartslag dan 65 slagen per minuut niet geassocieerd met het veroorzaken van boezemfibrilleren. Mogelijk zijn andere cardiovasculaire risicofactoren die geassocieerd zijn met een hoge rust hartslag medeverantwoordelijk voor het ontstaan van boezemfibrilleren. De resultaten van onze studie kunnen als basis gebruikt worden voor studies die in de toekomst een lage rust hartslag willen onderzoeken als risico indicator voor boezemfibrilleren.

Als patiënten boezemfibrilleren ontwikkelen zijn er verschillende vormen te onderscheiden.⁶ In **hoofdstuk 4** hebben we de verschillende vormen van

boezemfibrilleren onderzocht. We ontdekten dat bepaalde genetische variaties alleen voorkwamen in patiënten met paroxysmaal boezemfibrilleren.³² Onze resultaten geven aan dat genetische varianten een belangrijke rol kunnen spelen voor sommige patiënten. De huidige Europese richtlijnen benadrukken het belang van gepersonaliseerde zorg en behandeling. Het identificeren van de vormen van boezemfibrilleren en het bijbehorende genetische profiel kan het personaliseren van de zorg van boezemfibrilleren verbeteren.

Eén van de manieren om het genetische profiel van boezemfibrilleren zichtbaar te maken, is het construeren van een genetische risicoscore. In **hoofdstuk 5** hebben we met een genetische risicoscore van BMI de progressie van boezemfibrilleren onderzocht. BMI is één van de risicofactoren van progressie van boezemfibrilleren.³³ Gewichtsverlies kan de belasting van boezemfibrilleren en de symptomen van boezemfibrilleren ten goede komen.^{34,35} Onze resultaten lieten zien dat genetische determinanten van BMI in vrouwen een verhoogd risico op progressie van boezemfibrilleren gaven.³⁶ Genetische determinanten van BMI kunnen mogelijk boezemfibrilleren veroorzaken. Echter, verder onderzoek is nodig om daadwerkelijk oorzakelijke verbanden te leggen. Ook zal er meer onderzoek moeten worden gedaan naar het effect van verandering in BMI en het genetische risico op het ontwikkelen van progressie van boezemfibrilleren.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we genetische aanwijzingen voor een oorzakelijke verband tussen boezemfibrilleren en linker boezem grootte en functie. Druk en/of volume vergroting van het linker boezem is vaak aanwezig bij individuen met progressie van boezemfibrilleren en kan verandering in de structuur en functie van de linker boezem veroorzaken.^{4,5,37} Verandering in structuur en functie van de boezem wordt ook wel remodelering genoemd. Remodelering kan episodes van boezemfibrilleren triggeren en episodes van boezemfibrilleren kunnen het proces van remodelering onderhouden – een vicieuze cirkel.^{4,38} Onze resultaten laten via Mendelian randomization analyses zien dat er genetische aanwijzingen zijn voor een oorzakelijk verband tussen boezemfibrilleren en linker boezem grootte. In de "leave-one-out" analyse werd onderzocht of de associatie nog steeds bestaat als één genetische variant van boezemfibrilleren niet wordt meegenomen in de analyse. Een genetische variant op het *PITX2* gen lijkt een grote rol te spelen in de associatie tussen boezemfibrilleren en linker boezem grootte.³⁹ Het is vooralsnog onbekend of optimale behandeling, met als gevolg minder episodes van boezemfibrilleren, *PITX2* expressie kan verminderen en daarmee structurele

en functionele verandering van de linker boezem kan voorkomen of minimaliseren. Data over genetisch gedreven behandelingen zijn namelijk schaars.

Conclusies. In de afgelopen decennia is de kennis over genetica en boezemfibrilleren wereldwijd toegenomen. Internationale samenwerking via het AFGen consortium heeft geleid tot één van de grootste bijdrages aan GWAS analyses van boezemfibrilleren. Door internationale samenwerking binnen dit consortium konden in de afgelopen jaren de power van GWAS analyses toenemen en de voor alsnog missende informatie over genetica en boezemfibrilleren worden aangevuld. Zo kon het aantal genetische varianten geassocieerd met boezemfibrilleren worden uitgebreid.

Dit proefschrift laat zien dat verschillende genetische profielen van patiënten met boezemfibrilleren kunnen worden onderscheiden en genetische varianten oorzakelijke verbanden tussen klinische determinanten van boezemfibrilleren kunnen onthullen.

De vertaling van genetische informatie naar de klinische praktijk is nog beperkt, aangezien de onderliggende biologische mechanismen nog grotendeels onbekend zijn. Beter begrip van genetica in boezemfibrilleren zal hopelijk betere preventieve maatregelen, detectie en behandeling voor boezemfibrilleren opleveren en dus de impact van de ziekte op het individu en de samenleving verkleinen. In de komende decennia is het belangrijk om ontdekkingen op genetisch gebied verder te kunnen gaan vertalen naar nieuwe moleculaire aanknopingspunten, behandelresultaten en gepersonaliseerde therapieën. Immers, als de screening en behandeling voor boezemfibrilleren verder gepersonaliseerd kan worden, komt dat in de toekomst het welzijn van personen die risico lopen op het ontwikkelen van boezemfibrilleren ten goede.

References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-162. 8
3. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;137(10):1027-1038.
4. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-246.
5. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498.
7. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-1007.
8. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-596.
9. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, et al. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016;182:135-143.
10. Dudink EAMP, Erkünner Ö, Berg J, et al. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace*. 2018;20(6):929-934.
11. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013;8(12):e79109-e79109.
12. Kloosterman M, Crijns HJGM, Mulder BA, et al. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study. *Europace*. 2019;22(11):1619-1627.
13. Weng LC, Choi SH, Klarin D, et al. Heritability of Atrial Fibrillation. *Circ Genet*. 2017;10(6).
14. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB S, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-2855.
15. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: A study in danish twins. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(4):378-383.
16. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J*. 2006;27(6):708-712.
17. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;304(20):2263-2269.
18. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007;448(7151):353-357.
19. Paludan-Müller C, Svendsen JH, Olesen MS. The role of common genetic variants in atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2016;49(6):864-870.

20. Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, et al. Genetic risk prediction of atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;135(14):1311-1320.
21. Teumer A. Common Methods for Performing Mendelian Randomization. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:51.
22. Burgess S, Davies NM, Thompson SG, Consortium E-I. Instrumental variable analysis with a nonlinear exposure-outcome relationship. *Epidemiology*. 2014;25(6):877-885.
23. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(49):17312-17315.
24. Siland JE, Geelhoed B, Van Gelder IC, Van Der Harst P, Rienstra M. Telomere length and incident atrial fibrillation - Data of the PREVEND cohort. *PLoS One*. 2017;12(2).
25. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart*. 2008;94(5):537-539.
26. O'Neal WT, Almahmoud MF, Soliman EZ. Resting heart rate and incident atrial fibrillation in the elderly. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(5):591-597.
27. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromso Study. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2307-2313.
28. Skov MW, Bachmann TN, Rasmussen P V., et al. Association Between Heart Rate at Rest and Incident Atrial Fibrillation (from the Copenhagen Electrocardiographic Study). *Am J Cardiol*. 2016;118(5):708-713.
29. Liu X, Guo N, Zhu W, et al. Resting heart rate and the risk of atrial fibrillation: A dose-response analysis of cohort studies. *Int Heart J*. 2019;60(4):805-811.
30. Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH, et al. Relation of Resting Heart Rate to Incident Atrial Fibrillation (from the Henry Ford Hospital Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):262-267.
31. Wang W, Alonso A, Soliman EZ, et al. Relation of Resting Heart Rate to Incident Atrial Fibrillation (From ARIC [Atherosclerosis Risk in Communities] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121(10):1169-1176.
32. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: Data of the PREVEND study. *Europace*. 2017;19(2):226-232.
33. Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: A longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2227-2233.
34. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(19):2050-2060.
35. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-2035.
36. Siland JE, Nguyen BO, de With RR, van Gelder IC, van der Harst P, Rienstra M. Genetically-determined body mass index and the risk of atrial fibrillation progression in men and women. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246907.

37. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):1-11.
38. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954-1968.
39. van de Vegte YJ, Siland JE, Rienstra M, van der Harst P. Atrial fibrillation and left atrial size and function: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2021;11(1).

Acknowledgements | Dankwoord

Uiteraard had mijn proefschrift niet kunnen worden geschreven zonder de begeleiding, inspiratie en steun van anderen. Mijn dank gaat uit naar allen die mij gedurende mijn promotie hebben ondersteund.

Allereerst mijn promotores, prof. dr. M. Rienstra, prof. dr. P. van der Harst en prof. dr. I. C. van Gelder.

Prof. dr. M. Rienstra, beste Michiel, wat ben ik je dankbaar voor je vertrouwen en alle bijzondere kansen die je mij hebt gegeven. Zo stelde je mij in het prille begin van het PhD traject voor aan internationaal hoogstaande wetenschappers en liet je mij ideeën voor projecten pitchen in hun gezelschap. Ook heb ik het enorm gewaardeerd dat je mij de vrijheid gaf om naast het studeren en het onderzoek te blijven wedstrijdroeien. Jij hebt mij veel geleerd over effectief omgaan met tijd en uitgedaagd altijd kritisch en zorgvuldig te werk te gaan. Bewonderingswaardig hoe jij met enthousiasme al jouw taken combineert en daar neem ik graag een voorbeeld aan.

Prof. dr. P. van der Harst, beste Pim, bedankt voor alle inzichtelijke gesprekken die we hebben gehad over mijn projecten. Het is ongelooflijk hoe snel jij oplossingen ziet of methodes bedenkt. Jij hebt mij gestimuleerd om op statistisch niveau meer diepgang te verkrijgen. Door jouw aanwijzingen is de kwaliteit van dit proefschrift naar een hoger niveau getild. Zeer veel dank hiervoor.

Prof. dr. I. C. van Gelder, beste Isabelle, onze gesprekken heb ik zeer gewaardeerd. De uitzonderlijke carrière en positie die jij hebt in de wetenschappelijke wereld van boezemfibrilleren vind ik inspirerend. Ik ben dan ook trots dat ik dit proefschrift onder jouw begeleiding heb mogen schrijven. Bedankt voor de onderwijsmomenten, je openheid en steun tijdens mijn onderzoekstijd.

Leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. M. P. van den Berg, prof. dr. R. B. Schnabel, prof. dr. H. J. G. M. Crijns, en de opponenten, prof. dr. A. Alonso, prof. dr. T. Ebels, dr. I. E. Christophersen, dr. Y. Blaauw, hartelijk bedanken voor het lezen van mijn proefschrift en ik ben jullie zeer erkentelijk voor de goedkeuring.

Members of the PhD examining committee, prof. dr. M. P. van den Berg, prof. dr. R. B. Schnabel, prof. dr. H. J. G. M. Crijns, and opponents, prof. dr. A. Alonso, prof. dr.

T. Ebels, dr. I. E. Christophersen and dr. Y. Blaauw, I thank you for reading my dissertation and I am truly grateful for your approval.

Beste Alma, Audrey, Daniëlle en Minke, de ongelooflijk drukke agenda's van Michiel, Pim en Isabelle maakten het een crime om gezamenlijke meetings te plannen. Bedankt voor het plannen van afspraken, regelen van aanstellingen, bureauplekken en computers en natuurlijk ook voor de leuke gesprekken tussen de bedrijven door.

Dr. Geelhoed, beste Bastiaan, jij hebt vanaf het eerste pilot project met mij samengewerkt. Bedankt voor het geduldig uitleggen van statistiek en later ook het sparren over analyse methodes, zelfs toen je tijdelijk in Hamburg woonde. Je betrokkenheid heeft geleid tot mooie publicaties die ik kon gebruiken in dit proefschrift. Bedankt voor de fijne samenwerking!

Naturally, my gratitude goes out to all the co-authors whom I was privileged to work with in the AFGen consortium.

I would like to thank prof. dr. P. T. Ellinor of the Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge and Massachusetts General Hospital. Dear Patrick, thank you for the possibility to work within the AFGen consortium and the opportunity to write a review with you. You are a renowned expert in the field of genetics and atrial fibrillation. I feel honored to have worked with you.

I would like to thank prof. dr. E. J. Benjamin of Boston University School of Medicine and Public Health and the National Heart, Lung, and Blood Institute's and Boston University's Framingham Heart Study. Dear Emelia, thank you for your accurate feedback on the manuscript that resulted in chapter 3 of this thesis. I was fortunate to attend your courses during your visit to Groningen. Thank you for your inspirational advices.

I would like to thank dr. I. E. Christophersen of the Oslo University Hospital and the Norwegian Atrial Fibrillation Research Network. Dear Ingrid, thank you for the opportunity to collaborate with you. Your constructive feedback, expertise but also your kindness made me feel privileged to have worked with you.

Silje, I was fortunate to have worked with you on the review of the genetic update of atrial fibrillation, which is processed in the introduction of this thesis. Thank you for all your efforts!

Moreover, I wish to thank Carolina Roselli from of the Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge. Dear Carolina, I enjoyed collaborating with you on several projects within the AFGen consortium. The work you do in the field of atrial fibrillation genetics is impressive. Many thanks for reviewing my work, your support and including me in several projects.

A special thanks to the Summer School "from disease to p-values and back to the patient" Cardiovascular Systems MEdicine (COME) at the University Medical Center Eppendorf in Hamburg, Germany, organized by prof. dr. T. Zeller and prof. dr. R. B. Schnabel. Dear Tanja and Renate, I look back on great memories and a warm welcome in Hamburg where I learned in dept about systems medicine. Thank you for your enthusiastic leadership and interesting courses which helped me to grow professionally.

Daarnaast wil ik graag alle coauteurs bedanken met wie ik heb samen gewerkt tijdens mijn promotie. In het bijzonder de promovendi van de afdeling cardiologie in het UMC Groningen:

Anne Hobbelt, tijdens mijn eerste project, een proefproject van de Junior Scientific Masterclass, werd ik onder jouw hoede ingewijd op de onderzoeksafdeling van de cardiologie. Samen met jou heb ik een mooi artikel kunnen schrijven, resulterend in hoofdstuk 4. Heel erg bedankt voor al je goede adviezen.

Ruben de With, ondanks dat we gedurende mijn PhD jaren haast nooit op dezelfde kamer werkten heb ik veel van je geleerd. In hoofdstuk 5 heb ik dankbaar gebruik kunnen maken van je expertise op het gebied van progressie van boezemfibrilleren. Bedankt voor je scherpe inzichten, tips en humor.

Meelad Al-Jazairi, onze eerste echte samenwerking was mijn eerste ervaring met een klinisch gerandomiseerde studie op basis van genetica. In de Genetic AF studie liet jij zien hoe een onderzoeksarts te werk gaat. Wat heb jij een toewijding en drive om nauwkeurig te werken!

Yordi van de Vegte, wat hebben wij lange telefoongesprekken gehad over hoofdstuk 6. Telefoongesprekken, omdat jij net naar Enschede ging voor coschappen toen ik daar net klaar was. Ondanks dat we elkaar van tevoren nog maar weinig in het echt hadden gezien, gingen onze overleggen altijd gemakkelijk. Bedankt voor je belangrijke bijdrage aan mijn proefschrift.

Irene Mateo Leach, bedankt voor het leren pipetteren en het helpen ontcijferen van de sample codes. Zonder jou waren de DNA samples van onze Groningen Genetic AF cohort nooit aangekomen in Boston. Vele malen dank!

Mijn paranimfen, dear angels,

Bao-Oanh Nguyen, ik ben heel trots dat we samen een artikel hebben gepubliceerd, wat nu hoofdstuk 5 van mijn proefschrift is geworden. Bedankt voor jouw kritische blik en verhelderende gesprekken. Jij bent goed in je werk, zorgvuldig en een fijne collega, maar daarnaast ook een hele lieve vriendin!

Agustina Bayón, behalve dat ik bewondering heb voor het zo snel eigen maken van de Nederlandse taal, je werkmentaliteit en veerkracht, vind ik het ook bijzonder hoe makkelijk je iedereen kan laten lachen, inclusief mijzelf natuurlijk. Je bent heel snel een goede vriendin geworden. Jullie vriendschap is heel waardevol voor me geweest tijdens mijn promotie en nog steeds! Ik kijk uit naar nog veel meer movie- and dinner nights.

Natuurlijk wil ik ook al mijn kamergenootjes, Rob, Eraldo, Bart, Jennie, Anne Siegmund, Sebastiaan, Haye, Gijs, Victor, Thomas, Remco, Vicente en Mariëlle bedanken voor hun handige tips voor van alles en nog wat, gezelligheid en relativering. Uiteraard wil ik ook de burens van de hartfalengroep, Jozine, Eline, Koen, Wouter, Jan, Bernadette, Lisa, Rebecca, Eva en Joost, de bioinformatica Biniyam, IZIAH, Sylwia voor het sparren over analyse technieken en de ischemie kamer, Marie-Sophie, Hilde, Yldau, Minke, Lawien, Tom, Daan, Jan Walter, Luis, Abdullah, Ruben Eppinga, Niek, Yanick, Rens, Paulien en Ming, bedanken waar ik mij altijd welkom voelde. Uiteraard wil ik ook iedereen van de experimentele cardiologie, Niels, Valentina, Kirsten, Arnold, Hanna, Marloes, Laura, Mathilde, Martijn, Nils, Aad, Navin, Salva, José, Frits, Tim, Nienke, Elles, Pedro, Mario, Vivian, Karla, Annet, Janny, Silke, Herman, Johanneke, Hanna, Atze, Diederik, Quint en Antonio, bedanken. Bedankt voor de gezellige tijd, vele lunches, mooie fietstochten op de racefiets, vrolijke wijntjes op de borrels en goede gesprekken.

Daarnaast ook de collega's van de cardioreserch, Anja, Carlien, Margriet, Geert, Nicolien, Gonda, Ruben de Jong en, in memori, Bernard, dank voor jullie hulp.

Naast mijn collega's zijn er natuurlijk ook familie en vrienden geweest die me hebben ondersteund tijdens mijn promotietraject. Lieve familie en vrienden, bedankt voor alles.

Lieve EJD'11 tot MGD'14 en Aegircoaches, jullie hebben mij geleerd wat meer dan doorzetten betekent; fysiek en mentaal. Bedankt voor alle support, uurtjes in de boot, op de kant en na de training.

Lieve (oud)huisgenoten, Thomas, Gert, Liselot, Francien, Arjen, Iris en Yvonne. Jozefisraëlsplein a.k.a. JIP 10 hebben jullie tot een thuis gemaakt. Bedankt voor al jullie support en liefde, nog steeds. Inmiddels sparen we met z'n allen natuurlijk al veel te veel burgerpunten. Op naar nog veel meer kerstdiners (en events) waar we weer even de JIP10 tradities hoog kunnen houden!

Lieve Deurninger (oud)huisgenoten uit Enschede, Henk Jan, Anne, Jannik, Krijn, Colin, Myrthe, Iris, Lianne, Rense en Mattijs. Een heerlijk jaartje heb ik met jullie gewoond. Bedankt voor jullie support, de goeie gesprekken, drankjes, filmpjes, fietstochten, gezamenlijke huis-hardlooptrainingen en meer.

Lieve koorleden, wat kan ik ervan genieten om alle drukte van de week even los te laten en samen met jullie te zingen. Hopelijk treedt er snel een nieuw seizoen aan waarin we weer samen kunnen zingen en optreden.

Lieve Anouk, samen zaten we in het introductie groepje van de geneeskundestudie. Altijd leuk om met jou te spreken over studie, onderzoek en alles wat we daarnaast doen. Bedankt voor je adviezen en relativering de afgelopen jaren.

Lieve Sophie, wij hebben maar een kleine week bij elkaar op dezelfde kantoorkamer gezeten, maar vanaf toen zijn we goede vriendinnen geworden. Ik hoop dat we elkaar nog lang op de hoogte zullen houden over goede literatuur, podcasts, chirurgische oefeningen en natuurlijk goede gesprekken over het leven zullen blijven hebben.

Lieve vriendinnetjes van de vierde verdieping, Tineke, Marleen, Janke, Hannelie, Hennieke, bedankt voor alle gesprekken over geloof, hoop en liefde, maar ook de leuke uitjes en jullie gezelligheid. Bedankt voor jullie steun door de jaren heen.

Lieve Larissa en Arlinde, wat een onvergetelijke avonturen heb ik met jullie beleefd in Zuid-Afrika. Ook daar werkte ik naast de coschappen aan onderzoek, waarin jullie me in steunden. Dankbaar dat ik zoveel mooie en bizarre momenten samen met jullie heb mogen meemaken. Op naar meer!

Lieve Suzanne, als er iemand weet hoe je een promotietraject tot een succes maakt, dan ben jij het wel. Jouw gedrevenheid inspireert me. Ik ben heel dankbaar dat ik

af en toe met jou kon sparren, niet alleen over promoveren, maar over van alles.

Lieve Kristel, zolang als ik je ken durf je me te vertellen waar het op staat en ben je realistisch. Tijdens mijn promotie heb je me altijd gesteund en gemotiveerd wanneer nodig. Ik kan over van alles van gedachten wisselen met je. Je bent een luisterend oor, stelt de juiste (kritische) vragen. Heerlijk om jou als vriendinnetje te hebben.

Lieve familie van Jens, in het bijzonder natuurlijk Henk, Roelie, Bente, Diego en kleine Matteo. Wat een aanmoediging, steun en interesse hebben jullie toch voor waar ik mee bezig ben. Bedankt, ik waardeer dat heel erg.

Dear grandpa, you may not always have been up to date about my whereabouts, but I have never forgotten your advice to "take a grip" and "to take another grip" whenever I'll struggle to move forward. Thank you for this legacy. Thank you for your prayers and blessings.

Lieve oma, ondanks dat tijdens het MD-PhD traject niet makkelijk te volgen was waar ik waarom was, heeft u altijd geprobeerd dit bij te houden. Uw oprechte interesse, gebed en liefde zijn heel waardevol voor mij. Bedankt, lieve oma.

Lieve Ruben & Robin, Meredith & Dennis en Amberlee, waar ben ik zonder mijn broertje en zusjes (en jullie liefdes)? Jullie staan altijd klaar. Ik kan op jullie vertrouwen. Ik voel me hecht met jullie verbonden, waar we in de wereld ook zijn. Jullie liefde en echt onvoorwaardelijke support maakt mij trots en dankbaar.

Lieve pappa en mamma, Ashton en Pauline, jullie zijn mijn basis. Ik ben trots op wat ik heb geleerd van jullie. Onderzoekend denken en een stapje extra zetten ook als het lijkt alsof het niet kan. Geloven is immers vertrouwen op de dingen die je (nu nog niet) kan zien. Bedankt dat jullie mij overal in steunen, kritisch meedenken en enthousiast met mij meeleven.

Lieve Jens, jij bent alles geweest wat ik nodig had om dit proefschrift tot een succesvol einde te brengen. Ik ben onvoorstelbaar blij dat je al weer 7 jaar samen met mij het avontuur aan gaat. Ongetwijfeld gaan we samen na dit hoofdstuk nog veel meer geschiedenis schrijven!



Bibliography

(Shared) First author

Hobbelt AH,* **Siland JE,*** Geelhoed B, et al. Clinical, Biomarker and Genetic Predictors of Specific Types of Atrial Fibrillation in a Community-Based Cohort – Data of the PREVEND Study. *Europace*. 2016

Siland JE, Geelhoed B, Van Gelder IC, Van der Harst P, Rienstra M. Association of Telomere Length and Incident Atrial Fibrillation – Data Of The PREVEND Cohort. *PLOS ONE*. 2016

van de Ende Y,* **Siland JE,*** van Gelder IC, van der Harst P, Rienstra M. Normal values and abnormalities of the electrocardiogram in the healthy and general Dutch population of LifeLines. *Clinical Cardiology*. 2017

Kalstø SM,* **Siland JE,*** Rienstra M, Christophersen IE. Atrial Fibrillation Genetics Update: Toward Clinical Implementation. *Front Cardiovasc Med*. 2019

Siland JE, Zwartkruis V, Geelhoed B, et al. Lifestyle components: Self-reported physical activity, nutritional status, sleep quality and incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020

Siland JE, Nguyen BO, de With RR, Van Gelder IC, van der Harst P, Rienstra M. Genetically-determined Body Mass Index increases risk of Atrial Fibrillation Progression in Women. *PLOS ONE*. 2021

Van de Vegte Y,* **Siland JE,*** Rienstra M, van der Harst P. Atrial Fibrillation and Left Atrial Size and Function. A Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2021

Siland JE, Geelhoed B, Roselli C, et al. Resting heart rate and incident atrial fibrillation. A Mendelian randomization in the AFGen consortium. *Submitted*.

Co-author

Poot AM, **Siland JE**, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GFH. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *British Journal of Dermatology*. 2015

Rienstra M, Geelhoed B, **Siland JE**, et al. Phenotypic Profiling To Determine Individuals At Risk of Atrial Fibrillation: A Latent Class Clustering Analysis of The PREVEND. *PLOS ONE*. 2016

Lubitz SA, Yin X, Lin HJ, et al. on behalf of the AFGen Consortium. Genetic Risk Prediction of Atrial Fibrillation and Association with Ischemic Stroke. *JACC*. 2016

Christophersen IE, Lunetta KL, Yin X, et al. on behalf of the AFGen Consortium. Common and Rare Variant Analyses in >150,000 Individuals Reveal Twelve Novel Genetic Loci Associated with Atrial Fibrillation. *Nature Genetics*. 2017

Roselli C, Chaffin MD, Weng L, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics*. 2018

Spronk HMH, Padro T, **Siland JE**, et al. Atherothrombosis and thromboembolism: Position paper from the second Maastricht consensus conference on thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018

Shoemaker MB, Husser D, Roselli C, et al. Genetic susceptibility for atrial fibrillation in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Circulation Arrhythm Electrophysiology*. 2020

Roselli C, Yu M, Nauffal V, et al. Genome-wide Association Study Identifies Novel Loci for Mitral Valve Prolapse and Implicates TGF-beta Signaling Pathway. *Submitted*.

Biography

Joylene Elisabeth Siland was born in Gorinchem, the Netherlands, on the 24th of May 1993. She attended secondary school at Gymnasium Camphusianum in Gorinchem. After graduation, Joylene started studying medicine at the University of Groningen in 2011.

During her bachelor's degree she participated in Junior Scientific Masterclass activities, including a pilot project at the department of cardiology supervised by prof. dr. M. Rienstra and prof. dr. I.C. van Gelder. She gained interest in cardiovascular research and in 2015 she performed her master's research project at the department of cardiology at the University Medical Center Groningen. In 2016 she received a personal MD-PhD grant which allowed her to pursue a PhD degree while simultaneously completing a master's degree in medicine. Under the guidance of prof. dr. M. Rienstra, prof. dr. P. van der Harst and prof. dr. I. C. van Gelder she became involved in genetic research of atrial fibrillation. In collaboration with the international AFGen consortium DNA of atrial fibrillation patients from Groningen were analyzed and their data contributed to the discovery of new genetic loci and insights. This data was fundamental to her thesis "Genetic determinants of atrial fibrillation. Converging genetic and clinical information".

During her studies she was a competitive rower at the Groningen rowing society Aegir for four years, participated in several student committees, including as chairwoman of the charity committee, and joined the local gospel choir.

Joylene enjoyed her clinical rotations in the University Medical Center of Groningen, Medical Spectrum Twente in Enschede and Stanger Hospital in Kwa-Dukuza, South Africa. She developed a special interest in cardiothoracic surgery. In 2020 she graduated from medical school and started working as a physician at the department of cardiothoracic surgery department at the University Medical Center Utrecht. In September 2021 she will continue her career in cardiothoracic surgery at the University Medical Center Groningen.