

University of Groningen

(Genetic) Epidemiology of Inflammation, Age-related Pathology and Longevity

Sas, Arthur Alexander

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

Sas, A. A. (2019). *(Genetic) Epidemiology of Inflammation, Age-related Pathology and Longevity*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

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.

Samenvatting van de thesis

Door de band genomen, is het leven van verschillende organismen vergelijkbaar. Dit betekent de geboorte, kindheid, adolescentie, volwassenheid (voortplanting) en uiteindelijk de dood. Hoe dit proces verloopt en hoe een organisme aan zijn "einde komt", wisselt sterk tussen verschillende soorten. In het geval van de mens kunnen deze moderators onderverdeeld worden in genetische invloeden (genetische predispositie) en niet-genetische invloeden (omgeving). Om deze moderators beter in beeld te brengen, zijn kwantificeerbare biomarkers om veroudering te meten onderzocht, om zo individuen die gevoeliger zijn voor veroudering en verouderingsziekten te identificeren. Veroudering is geassocieerd met een geleidelijke ontregeling van het immuunsysteem ("low-grade" inflammatie) en het geleidelijk stijgen van plasmaspiegels van deze waarden met de leeftijd. Logisch gevolg hiervan is dat stijgende plasmaspiegels van ontstekingswaarden met de leeftijd predisponeren voor de ontwikkeling van diverse ouderdomsziekten (chronische hart-, vaat- en longziekten).

De synthese en regulatie van ontstekingswaarden is uitgebreid onderzocht en beschreven, in dit proces wordt het belang van zowel genetische als omgevings invloeden onderstreept. De beste studies om deze factoren te bestuderen zijn tweelingstudies. Deze modellen gebruiken "variance components modellen", beter bekend als "structural equation modeling". Tweelingstudies kunnen helpen onderscheid te maken tussen (en kwantificeren van) genetische en omgevingsinvloeden. Klassieke tweelingstudies gebruiken het verschil tussen monozygote (MZ, eeneiig, 100% genetisch gelijk) en dizygote (DZ, tweeeiig, 50% genetisch gelijk) om genetische en omgevingsinvloeden te beschrijven. De analyse gebeurt gebaseerd op de variantie-covariantie matrix tussen MZ- en DZ-tweelingen, op deze manier is de fenotypische variantie onder te verdelen in additieve (A) of dominante (D) genetische invloeden, overeenkomstige (C) en unieke (E) omgevingsinvloeden. Indien onder de MZ-tweelingen grotere gelijkheid is als onder de DZ-tweelingen (correlatie) spreekt dit voor meer genetische invloeden (ervan uitgaande dat de omgeving van beide tweelingen grotendeels gelijk is).

In **hoofdstuk 2**, heb ik de relatieve invloed van genetische en omgevings invloeden op 4 hoofdrolspelers in het immuunsysteem van de mens (IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α) onderzocht. Ook de rol van leeftijd als een moderator op deze invloeden heb ik onderzocht. De studie is gedaan in een populatie van 1.603 vrouwen (863 MZ en 740 DZ tweelingen) uit het Twins UK registry. De heritability (erfelijkheid) van deze markers lag naar schatting tussen 0.17 en 0.33.

Met betrekking tot de rol van leeftijd als moderator op genetische en omgevingsfactoren, heb ik middels "gene-age interaction modellen" een schatting te krijgen in hoeverre de A (of D), C en E componenten door de leeftijd positief of negatief beïnvloedt worden. Bij IL-1 β zagen we dat de

heritability minder werd met de leeftijd, doordat de unieke omgevingsfactoren belangrijker werden. Bij TNF- α was dit omgekeerd, de heritability werd hoger met de leeftijd doordat de unieke omgevingsfactoren minder belangrijk werden.

De gouden standaard bij dergelijke studies is nog altijd een longitudinale studie (in plaats van onze cross-sectionele studie). Deze studies zijn echter duur en kosten veel tijd (follow-up). Met deze aanpak en modellen kunnen toch longitudinale data worden geëxtrapoleerd uit een cross-sectionele dataset, zodat kosten en tijd gespaard kunnen worden.

In **hoofdstuk 3**, gebruikte ik een volwaardige longitudinale studie (in tegenstelling tot **hoofdstuk 2**, cross-sectionele dataset) om de heritability van CRP te beschrijven, alsmede de genetische correlaties tussen verschillende tijdpunten (na-onderzoeken). De heritabilities waren ongeveer 50% tijdens alle drie follow-up momenten en erg stabiel over de tijd (0.46 – 0.52). Corrigeren voor Body Mass Index (BMI) gaf een iets lagere heritability schatting (0.49 – 0.51). De CRP-waarden waarden zijn over de leeftijd significant hoger geworden, de genetische correlaties variëren tussen 0.66 en 0.83. Dit betekent, dat de regulatie van CRP-waarden over de tijd grotendeels op dezelfde genen terug te voeren is. Correlaties van de omgevingsfactoren waren laag, wat betekent dat deze factoren het meeste wisselen over de tijd.

Neuroticisme is een "personality trait" en een belangrijke marker voor vatbaarheid voor mentale en fysieke stoornissen, bijvoorbeeld angststoornissen, depressie, maar ook atopisch eczeem, hart- en vaatziekten en (uiteindelijk) sterfte. Deze stoornissen zijn grotendeels dezelfde stoornissen gerelateerd aan leeftijdsgerelateerd hogere ontstekingswaarden. In **hoofdstuk 4** hebben we de fenotypische en genetische relatie tussen neuroticisme en drie ontstekingsfactoren (CRP, fibrinogeen en IgG) bestudeerd. Hiervoor zijn 125 nederlandse vrouwelijke tweelingenparen gebruikt. Voor elke deelnemer waren neuroticisme-scores, en plasmaspiegels van CRP, Fibrinogeen en IgG bekend. Met hulp van een bivariate structural equation modelling heb ik Heritabilities, fenotypische en genetische correlaties geschat. Gezien het vergelijkbare effect van neuroticisme en ontstekingswaarden op gezondheidsoutcomes (ziekte, dood) heb ik de hypothese getest dat gezien hun gelijke uitwerking er een significante overeenkomst moest zijn in genetische en omgevingsfactoren. Heritabilities waren significant en redelijk (neuroticisme 0.55, CRP 0.52, fibrinogeen 0.67, IgG 0.43). Er werd geen significante overeenkomst van genetische of omgevingsfactoren gezien tussen neuroticisme en bovenstaande ontstekingsstoffen. Met andere woorden: hogere neuroticisme scores zijn niet onlosmakelijk verbonden aan hogere ontstekingswaarden. Een verklaring hiervoor is bijvoorbeeld dat de relatie gestuurd wordt door confounders, die zorgen voor zowel hogere neuroticisme scores als ontstekingswaarden (risico gedrag, stressoren). Ik wil naar aanleiding van

dit onderzoek dan ook op de noodzaak van een grondig vooronderzoek wijzen, om eventuele confounders en covariaten er uit te pikken en hier in de analyse rekening mee te houden. In navolging hierop, hebben wij voor alle studies in mijn thesis dergelijke analyses doorgevoerd en waar nodig gecorrigeerd.

In hoofdstuk 5 en 6, zetten wij uiteen dat “Gompertz’ Law on survivorship” (vrij vertaald Gompertz’ wet voor het beschrijven van overleving, leven en dood) te gebruiken is als een simpele en algemeen toepasbare “wet voor veroudering” door het ergodiciteitsprincipe toe te passen. Wij beargumenteren dat op deze manier een cross-sectionele survival curve (leeftijd – dood/levend) kan worden gezien als een longitudinale grafiek welke het verouderingsproces beschrijft in een enkel, representatief en gemiddeld individu.

De gebruikte formule in Gompertz’ law was in staat om allerlei overlevingsdata van verschillende organismen nauwkeurig te beschrijven. Ook grafieken met incidentiedata van ouderdomsgerelateerde ziekten (colon-, prostaatkanker) konden met deze formule nauwkeurig beschreven worden. Interessant is dat de formule niet toepasbaar is op niet-ouderdomsgerelateerde ziekten zoals bijvoorbeeld cervix-carcinoom (HPV-geassocieerd). Onze hypothese voortkomend uit deze data was dat door deze aanpak, een cross-sectionele survival curve een afspiegeling is van een basaal, intrinsiek longitudinal verouderingsproces van een gemiddeld organisme van de betreffende soort.

De resultaten van mijn thesis geven aanwijzingen voor de aanwezigheid van een sterke genetische component in de regulatie (en deregulatie op oudere leeftijd) van de productie (en spiegels) van ontstekingsmarkers. De rol van omgevingsfactoren hierin is echter ook niet verwaarloosbaar. Wij hopen dat met deze kennis individuen (en families) met hogere ontstekingswaarden (en dus een hoger risico op ziekte en daaropvolgende dood) te identificeren en te behandelen (mogelijk met ontstekingsremmende medicatie) en zo ouderdomsziekten en sterfte terug te dringen.