

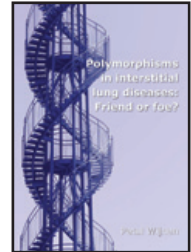
## PROMOTIE

# Polymorphisms in interstitial lung diseases: Friend or foe?



*Petal Wijnen werd geboren op 26 juli 1963 te Heerlen. Na het behalen van haar atheneum-B diploma aan de Albert Schweitzer Scholengemeenschap te Geleen, begon zij in 1981 aan de hogere laboratorium opleiding van de Laboratorium School Sittard. Na het behalen van het diploma van de richting medisch, klinische chemie/hematologie in 1985, startte zij in het toenmalige ziekenhuis St. Annadal als analiste klinische chemie. Sinds 2003 werkt zij als onderzoeksanaliste met PCR/DNA als aandachts- en onderzoeksgebied. Vanaf 2007 begon ze in het klinisch-chemisch lab van het nu Maastricht Medisch Universitair Centrum (MUMC+) genaamde ziekenhuis, in samenwerking met het ild care team/afdeling Longziekten, aan haar promotieonderzoek. e-mail: petal.wijnen@mumc.nl*

*18 maart 2011 jl. heeft dr. Petal Wijnen haar proefschrift met succes verdedigd te Maastricht.*



**D**e oorzaak van interstitiële longaandoeningen, waaronder sarcoïdose, is in veel gevallen onbekend. Genetische factoren, blootstelling aan bepaalde stoffen en belastende omstandigheden kunnen bijdragen aan het manifest worden van de aandoeningen en van invloed op een ernstiger beloop. Het doel van de studies die in dit proefschrift worden beschreven, was om de klinische en prognostische waarde van genetische testen te evalueren.

### **Geneesmiddelen interacties en toxische effecten**

Het mechanisme achter door geneesmiddelen geïnduceerde longtoxiciteit (drug-induced ILD) is veelal nog onbekend. Allerlei geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) enzymen. Polymorfismen in deze CYP genen kunnen de metabole activiteit van de hieruit volgende enzymen (negatief) beïnvloeden, en deze veranderde activiteit kan vervolgens leiden tot plaatselijke (toxische) reacties, oxidatieve stress en weefselschade. In de uitgevoerde studie werd een significante associatie tussen het ontwikkelen van door geneesmiddelen veroorzaakte ILD en het bezitten van één of meer variant CYP genen gevonden. Drug-induced ILD bleken geassocieerd met de aanwezigheid van tenminste één variant CYP allel. Bij een andere studie met patiënten die worden behandeld met coumarines was de hypothese dat diffuse alveolaire bloedingen (DAH) geassocieerd zou kunnen

worden met een polymorfisme in het vitamine K epoxide reductase complex1 (VKORC1) gen en de aanwezigheid van variant allelen in het CYP2C9 gen. Retrospectief werden patiënten die coumarines gebruikten en tenminste één episode met DAH hadden doorgemaakt verzameld. Bij 98% van de geïnculdeerde patiënten was er of een VKORC1, of een CYP2C9 variant allel, of beiden aanwezig.

### **Sarcoïdose**

In sarcoïdose bleek de aanwezigheid van een tumor necrose factor alfa (TNF- $\alpha$ ) polymorfisme, te weten het TNF- $\alpha$  -308A variant allel, geassocieerd met een gunstige prognose. De betrekkelijk eenvoudige bepaling van de TNF- $\alpha$  G-308A SNP is smaen met andere klinisch relevante gegevens bruikbaar om het verloop van longsarcoïdose te voorspellen. Verder werd bij patiënten met persisterende sarcoïdose het butyrophiline-like 2 (BTNL2) 16071A variant allel significant meer aangetroffen. Bovendien blijkt dat het bezitten van een BTNL2 16071A variant allel, naast de prevalentie, ook het risico op progressie van longsarcoïdose bijna verdubbelt.

Deze studies ondersteunen het nut van het voorschrijven van geneesmiddelen ná genotypering en het meenemen van deze genotyperingsresultaten in het ziektemanagement, om zo efficiëntie, verdraagzaamheid en veiligheid van de voorgeschreven geneesmiddelen te verhogen. Het volledige proefschrift is te vinden op [www.ildcare.eu](http://www.ildcare.eu) onder research.