

Niet-medicijn Studie Longfibrose

Studie is naar oorzaak en verloop van longfibrose

Titel van het onderzoek

Wat is het effect van de genetische variant rs35705950 in het *MUC5B* gen op het ontstaan en beloop van longfibrose en op de RNA expressie in longcellen.

Korte samenvatting

Het eiwit MUC5B is een bestanddeel van het slijm dat gevormd wordt in de luchtwegen door de slijmbekercellen. Dit slijm is essentieel voor de afvoer van afvalstoffen en speelt een belangrijke rol in de afweer tegen bacteriën en virussen. Een variant in het MUC5B gen (genaamd rs35705950) bepaalt de hoeveelheid MUC5B in het slijm. Deze DNA variant is in verband gebracht met een hogere kans op het krijgen van idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Dit onderzoek bestaat uit twee delen:

A. Het effect van de rs35705950 variant op het ontstaan en beloop van longfibrose

We hebben onderzocht of in Nederland deze DNA variant in het MUC5B gen ook van invloed is op het krijgen van verschillende vormen van longfibrose. Dit hebben we gedaan door naar de *MUC5B* variant te kijken in patiënten met familiale longfibrose (FPF), idiopathische pulmonale fibrose (IPF), asbestose, longfibrose geassocieerd met reumatoïde artritis (RA-IP), idiopathische niet specifieke interstitiële pneumonitis (iNSIP) en longfibrose geassocieerd met bindweefselziekte. Voor het onderzoek in de asbestose en RA-IP patiënten hebben we samengewerkt met internationale onderzoeksgroepen.

B. Het effect van rs35705950 in het *MUC5B* gen op de RNA expressie in longcellen

Het is aangetoond dat de *MUC5B* T-variant de expressie van MUC5B in de long verhoogd, zowel in de longen van controles als longen van patiënten met IPF. Later werd ontdekt dat *MUC5B*-mRNA ook tot expressie wordt gebracht door alveolaire type 2 (AT2) -cellen. Aangezien AT2-cellen een cruciale rol spelen bij de ontwikkeling van fibrose bij IPF, is het van groot belang om het effect van de *MUC5B* T-variant op de expressie van MUC5B in de AT2-cel te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Bepalen bij welke vormen van longfibrose de *MUC5B* variant (rs35705950) een bepalende factor is en welke kenmerken van patiënten met IPF verband houden met de variant in het *MUC5B* gen.

Daarnaast streven we ernaar om via *MUC5B*-mRNA kleuringen in longweefsel van patiënten met IPF te bepalen of er verschillen zijn in de hoeveelheid en de lokalisatie van *MUC5B*-

mRNA in de AT2-cellen van IPF-patiënten en controlepersonen met en zonder de *MUC5B* T-variant.

Methode

- DNA onderzoek van deelnemers aan de ILD-biobank
- Gebruik van data over ziektebeloop en patiënt karakteristieken
- Gebruik van longbiopten en bijbehorende laboratorium methoden

Belang voor patiënten

Door te onderzoeken hoe de *MUC5B*-variant de aanmaak van het MUC5B-eiwit in specifieke longcellen beïnvloedt, krijgen we beter inzicht in de rol van dit eiwit bij longfibrose. Dit kan aanknopingspunten bieden voor het ontwikkelen en gericht inzetten van medicijnen tegen deze ziekte. Bovendien zou de *MUC5B*-variant in de toekomst mogelijk gebruikt kunnen worden om te helpen voorspellen hoe ernstig de ziekte zal verlopen bij patiënten met IPF.

Wie voert het onderzoek uit

- St Antonius ILD expertisecentrum

Coline van Moorsel, Annette van der Vis, Aernoud van Batenburg, Matthijs van Oosterhout

- Samenwerkingen:

- Royal Brompton Hospital Londen, Groot-Brittannië
- National Heart and Lung institute, Imperial College Londen, Groot-Brittannië
- Fraunhofer Institute ITEM, Hannover, Duitsland
- Ruhrlandklinik university hospital of Duisburg-Essen, Duitsland
- Hôpital Bichat, Parijs, Frankrijk
- University Hospital of Olomouc, Tsjechië
- University Hospital Leuven, België
- Fraunhofer institute Hannover, Duitsland
- Pathologie Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederland

Status van het onderzoek

- Startdatum 1 jan 2015
- Huidige fase: doorlopende onderzoekslijn

Deelname

Deelname aan de ILD biobank van het St Antonius expertisecentrum

Publicaties en resultaten

Deel A:

Personen die de *MUC5B* T-variant in hun DNA hebben, hebben gemiddeld 4x zoveel kans op het krijgen van de ziektes IPF, FPF, iNSIP en asbestose. De *MUC5B* variant speelt ook een rol bij het krijgen van longfibrose die gerelateerd is aan reumatoïde artritis, maar niet in longfibrose die gerelateerd is aan andere vormen van een bindweefselziekte. Hieruit blijkt dat dezelfde onderliggende ziekteprocessen een rol spelen bij het krijgen van verschillende vormen van longfibrose. Dit zou kunnen betekenen dat medicatie die gebruikt wordt voor het behandelen van patiënten met IPF ook werkzaam zou kunnen zijn in patiënten met iNSIP, asbestose en RA-IP. Bovendien zou deze variant in het *MUC5B* gen mogelijk ook gebruikt kunnen worden om te voorspellen of patiënten met reumatoïde artritis of mensen die blootgesteld zijn aan asbest in de toekomst longfibrose gaan ontwikkelen. Hier is echter meer onderzoek voor nodig.

Vervolgens hebben we in samenwerking met 7 andere Europese ziekenhuizen een studie gedaan in 1751 patiënten met IPF of de genetische variant in *MUC5B* invloed heeft op hoe lang een patiënt met IPF overleeft. In deze studie hebben we aangetoond dat IPF patiënten met de *MUC5B* T-variant gemiddeld op latere leeftijd de diagnose IPF kregen en dat de T-variant steeds vaker voorkomt naarmate patiënten ouder zijn. Belangrijker nog: IPF patiënten van 56 jaar en ouder die de T-variant hebben, leefden gemiddeld 16 maanden langer na de diagnose. Bij IPF patiënten jonger dan 56 jaar werd geen verschil in overleving gevonden. Hieruit blijkt dat de *MUC5B* variant mogelijk kan helpen om bij diagnose beter in te schatten hoe de ziekte gaat verlopen, vooral bij oudere patiënten. Momenteel zijn we aan het onderzoeken hoe we deze bevindingen kunnen vertalen naar de klinische praktijk.

Vis et al. *MUC5B* rs35705950 minor allele associates with older age and better survival in idiopathic pulmonary fibrosis: *Respirology* (2022) PMID: 36571111 doi: 10.1111/resp.14440

Platenburg et al. The *MUC5B* promoter risk allele for idiopathic pulmonary fibrosis predisposes to asbestosis; *Eur Respir J* . (2020) PMID: 31949121 doi: 10.1183/13993003.02361.

Juge et al. *MUC5B* Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease; *NEJM* (2018) PMID: 30345907 doi: 10.1056/NEJMoa1801562

Vis et al. Effect of *Muc5b* promoter polymorphism on disease predisposition and survival in idiopathic interstitial pneumonias; *Respirology* (2016) PMID: 26699835 doi: 10.1111/resp.12728

Link naar website expertisecentrum voor meer informatie
[Onderzoek naar longfibrose | St. Antonius Ziekenhuis](#)

(Informatie bijgewerkt op 13-6-2025)