



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Immunogenetic and immunological aspects of rheumatoid arthritis : DERAA and anti-citrulline reactivity can make the difference**

Feitsma, A.L.

### **Citation**

Feitsma, A. L. (2010, February 11). *Immunogenetic and immunological aspects of rheumatoid arthritis : DERAAs and anti-citrulline reactivity can make the difference*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14734>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14734>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## Nederlandse samenvatting

### Reumatoïde artritis

Artritis is een groep van verschillende aandoeningen die worden gekarakteriseerd door gewrichtsonsteking. Deze ontsteking kan worden veroorzaakt door verschillende mechanismen, bijv. autoimmunitet (de ontsteking is gericht tegen eiwitten/cellen van het eigen lichaam), breuken, slijtage of infectie en kan leiden tot de afbraak van het kraakbeen dat zich in de gewrichten bevindt. De diagnoses van de verschillende vormen van artritis worden gesteld aan de hand van ziektecriteria. Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontsteking van verschillende gewrichten veroorzaakt door een autoimmuun-reactie. De diagnose ervan is gebaseerd op een lijst van zeven symptomen: ochtendstijfheid, artritis aan 3 of meer gewrichten, artritis van de hand-gewrichten, symmetrie van de artritis, reumatoïde nodules, positief voor reumafactor (bepaald antilichaam) en veranderingen in de gewrichten die te zien zijn op röntgenfoto's. Als er aan minstens vier van deze symptomen wordt voldaan, wordt de diagnose RA gesteld. Dit betekent dat twee verschillende personen met RA maar één symptoom overeenkomstig hoeven te hebben en verder hele verschillende klachten laten zien. De ernst van het verloop van RA wordt vaak gemeten door elk jaar röntgenfoto's te maken naast het lichamelijk onderzoek en vragenlijsten. In verschillende landen is de mate waarin RA voorkomt verschillend, maar in de landen binnen Europa heeft ongeveer 1% van de Caucasische populatie RA. Van de patiënten met RA in Nederland is het percentage vrouwen twee keer zo groot als het percentage mannen. De ontwikkeling van de ziekte is complex en het verloop ervan nog onduidelijk, maar onderzoek heeft aangetoond dat erfelijke en omgevingsfactoren een rol spelen. In dit proefschrift wordt enerzijds naar factoren gekeken die bescherming geven tegen de ontwikkeling van RA en anderzijds juist naar processen en factoren die een rol spelen in de (versnelde) ontwikkeling of verergering van RA. In deze samenvatting zullen eerst een aantal aspecten van het immuunsysteem worden besproken en vervolgens zal er kort worden ingegaan op de onderwerpen en bevindingen van de individuele hoofdstukken.

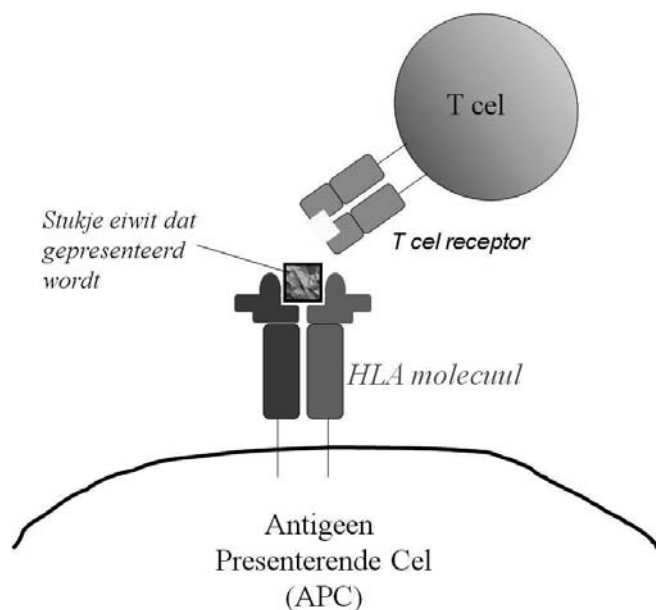
A dark grey square containing a white, stylized capital letter 'S'.

## Het afweersysteem

Ons afweersysteem bestaat uit verschillende soorten cellen die elk hun eigen rol spelen in het ontwikkelen van een ontsteking of afweerreactie. Globaal kan het afweersysteem worden onderverdeeld in een specifiek en aangeboren afweersysteem. De reacties van het specifieke afweersysteem worden getypeerd door het feit dat de reactie specifiek gericht is tegen een bepaald stukje eiwit, een antigeen genoemd. Deze antigenen worden door zogenoemde B-cellen herkend met de B-cel receptor en door T-cellen met de T-cel receptor. In het geval van een B-cel leidt de herkenning van het antigeen tot de productie van antilichamen door de B-cel. Een antilichaam is een beschermingsstof die in een organisme wordt gevormd als specifieke reactie op een antigeen. Het antilichaam bindt aan het antigeen dat hij herkent, wat vervolgens resulteert in het onschadelijk maken van de cel of het eiwit waarvan dit antigeen van afkomstig is. Als eenmaal een reactie is opgetreden tegen een bepaald antigeen, dan blijven er levenslang B of T-cellen aanwezig in het lichaam die specifiek tegen dit antigeen kunnen reageren als ze het opnieuw tegenkomen in het lichaam. Dit onderscheidt de cellen die betrokken zijn bij specifieke afweerreacties van cellen van het aangeboren immuunsysteem. Bij reacties van het aangeboren immuunsysteem worden ziekteverwekkers door cellen van het afweersysteem die altijd beschikbaar zijn 'opgegeten' (fagocytose genoemd). Deze cellen kunnen dan vervolgens deze ziekteverwekkers afbreken in de cel en daarmee de ziekteverwekker voor het lichaam opruimen. De reacties van het aangeboren afweersysteem zijn gericht tegen moleculen en eiwitten die in veel verschillende ziekteverwekkers voorkomen en niet tegen een molecuul dat specifiek voor één virus of bacterie is. De cellen van het aangeboren en specifieke immuunsysteem behoren vrijwel allemaal tot de 'witte' bloedcellen (leukocyten en lymfocyten) en werken samen om een optimale afweerrespons te krijgen. In dit proefschrift is onderzoek gedaan aan de zogenoemde T en B-cellen die onderdeel uitmaken van het specifieke afweersysteem.

Zoals hierboven al is beschreven, heeft elke cel van het afweersysteem zijn eigen functie. Zo zijn er de antigeen-presenterende cellen (bijvoorbeeld B-cellen en dendritische cellen), die het hele lichaam doorreizen en daarbij aftasten wat er allemaal in het lichaam aanwezig is, zowel alles wat er hoort te zitten als eventuele ziekteverwekkers. Zij kunnen deze cellen of eiwitten dan opnemen, in stukjes knippen en vervolgens als een soort ober, de gevonden stukjes eiwit (peptides), op een dienblad (een HLA-molecuul in de mens) aan T-cellen presenteren (**Figuur 1**). Deze HLA-moleculen zijn de belangrijkste genetische risico factor voor de ontwikkeling van RA.

Met betrekking tot het risico voor de ontwikkeling van RA, zijn er drie varianten van de HLA-moleculen; een variant die het risico op de ontwikkeling van RA verhoogt (die wordt de 'Shared Epitope' (SE) genoemd), een variant die de kans op de ontwikkeling van RA verlaagt ("DERAA" genoemd) en een variant die geen (beschreven) invloed heeft op de ontwikkeling van RA.



**Figuur 1.** Presentatie van een stukje eiwit (peptide) door een antigeen presenterende cel (APC) aan een T-cel. Het peptide wordt gepresenteerd door een HLA-molecuul op de APC aan de bijpassende T-cel receptor die aanwezig is op de T-cel.

## Bescherming door “DERAA”

Verschillende individuen hebben verschillende HLA moleculen. De bouwstenen waaruit een HLA-molecuul bestaat heten aminozuren. Er zijn 20 verschillende aminozuren en elk type HLA-molecuul heeft een net andere samenstelling van deze aminozuren. Deze aminozuren kunnen met een éénletterige code worden aangegeven. De varianten van de HLA-moleculen die de aminozuren gecodeerd door “DERAA” bevatten, geven een bescherming tegen de ontwikkeling van RA. Dit effect was reeds beschreven bij de start van mijn promotie, maar daarnaast is gebleken dat als een moeder een “DERAA”-bevattend HLA-molecuul heeft, zij haar kind bescherming meegeeft voor de ontwikkeling van RA ongeacht of zij het “DERAA”-molecuul genetisch aan haar kind doorgeeft of niet. Dit geldt alleen voor de moeder en niet voor de vader van het kind. Een vader kan zijn kind alleen bescherming meegeven als het



kind zijn “DERAA”-bevattende HLA-molecuul erft. Dit onderzoek staat beschreven in **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** van dit proefschrift.

## Vimentine-specifieke T-cellen

RA patiënten kunnen verschillende soorten antilichamen vormen, waaronder antilichamen die gericht zijn tegen eiwitten die een kleine verandering hebben ondergaan ten opzichte van het ‘gewone’ lichaamseigen eiwit. Deze verandering wordt aangeduid met citrullinatie en de antilichamen worden daarom “anti-Citrullinated protein antibodies” (ACPA) genoemd. Citrullinatie is een proces dat in ieder individu optreedt, maar alleen RA patiënten maken antilichamen tegen deze eiwitten. Eén van de eiwitten waar deze antilichamen tegen kunnen reageren is vimentine. Vimentine is een lichaamseigen eiwit dat aanwezig is in elke cel van het lichaam. Antilichamen worden geproduceerd door B-cellen als deze B-cellen signalen krijgen van geactiveerde T-cellen om antilichamen te gaan produceren. In **hoofdstuk 4** van dit proefschrift is onderzocht of we konden ontdekken tegen welk stukje van het veranderde vimentine-eiwit T-cellen kunnen reageren en of ze dan ook specifiek zijn voor het veranderde eiwit of ook tegen het ‘normale’ vimentine kunnen reageren. We hebben hiervoor gebruik gemaakt van een bepaald soort muizen die menselijke HLA-moleculen op hun antigeen presenterende cellen tot expressie brengen zodat we de bijpassende peptides voor de humane situatie konden onderzoeken. In deze studie zijn twee peptides geïdentificeerd waarbij de T-cellen van de gebruikte muizen specifiek reageerden tegen de veranderde (gecitrullineerde) vorm van het peptide en niet tegen het onveranderde peptide. Vervolgens hebben we met cellen van RA patiënten en gezonde controles gekeken of deze ook tegen de geïdentificeerde peptides konden reageren. De T-cellen van een aantal RA patiënten reageerden specifiek tegen het gecitrullineerde peptide en de cellen van gezonde proefpersonen lieten geen reactie tegen dit peptide zien. Omdat er slechts 10 RA patiënten en 5 gezonde controle personen zijn getest, moet er een veel uitgebreider onderzoek worden gedaan naar het voorkomen van dit soort T-cellen in verschillende groepen personen.

## PTPN22 en CD40

Naast HLA-moleculen zijn er een aantal andere genetische factoren die de kans om RA te ontwikkelen beïnvloeden. In dit proefschrift zijn twee van deze genetische factoren nog wat verder bestudeerd. Dit zijn CD40 en PTPN22.

De volgorde van de bouwstenen van een gen, die nucleotiden worden genoemd, kan verschillend zijn bij verschillende individuen in een populatie. Als de mate waarin een bepaalde variant voorkomt gelijk of hoger is dan 1% wordt zo'n variant een 'single nucleotide polymorphism' (SNP) genoemd. De meest bestudeerde SNP van het PTPN22 gen is geassocieerd met RA maar ook met een aantal andere auto-immuunziekten. Er lijkt een relatie te zijn tussen deze SNP en de ontwikkeling van de hiervoor beschreven ACPA antilichamen. In **hoofdstuk 5** van dit proefschrift is onderzocht wat de voorspellende waarde op de ontwikkeling van RA is van informatie over de SNP van het PTPN22 gen, het wel/niet hebben van ACPA, of informatie over beide. Hieruit blijkt dat afzonderlijke informatie over of de SNP of het wel/niet hebben van ACPA kan helpen bij de voorspelbaarheid van de ontwikkeling van RA, maar informatie over beide heeft geen aanvullende waarde. Dit betekent dat deze twee genetische factoren betrokken zijn bij dezelfde route voor de ontwikkeling van RA.

Tegenwoordig komen toekomstige RA patiënten al voordat zij genoeg symptomen hebben om een goede diagnose te kunnen stellen bij de dokter. Naast een vroege diagnose zou het heel waardevol zijn om te kunnen voorspellen of iemand met RA een ernstige vorm van RA gaat krijgen of dat het een vorm is met een veel langzamer verloop. Om op dit moment toch een goede diagnose en een daarmee samenhangend behandelpun op te kunnen stellen is het belangrijk om hiervoor nieuwe voorspellende factoren te identificeren. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** bestudeerd of een aantal SNPs waarvan is beschreven dat ze een invloed hebben op de ontwikkeling van RA ook invloed hebben op het verloop van de ziekte wanneer deze al gediagnosticeerd is. We vonden dat één van deze SNPs, een variant in het gen voor CD40, inderdaad van invloed is op de progressie van de ziekte. CD40 is een molecuul dat op het oppervlak van een B-cel voorkomt en een belangrijke rol speelt in de communicatie tussen een B-cel en een T-cel wat kan resulteren in de activatie van de B-cel.

Zoals waarschijnlijk al is opgevallen, zijn er een aantal verschillende aspecten die een rol spelen in de ontwikkeling van RA en de progressie daarvan onderzocht in dit proefschrift. De resultaten hebben een aantal facetten verduidelijkt, maar roepen zeker ook nog vele onopgeloste vragen op die door vervolgstudies opgelost moeten worden. Ik hoop dat deze samenvatting velen van jullie een beetje een idee geeft waar ik me de afgelopen 5 jaar mee bezig heb gehouden. En natuurlijk zijn jullie van harte uitgenodigd om de gedetailleerde versie te lezen in de aangegeven hoofdstukken!



