

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/23088> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Rooy, Diederik de

Title: Genes and environmental factors associated with the severity of progression of rheumatoid arthritis

Issue Date: 2014-01-23

List of Publications

Legal

D.P.C. de Rooy, "A passenger has become sick"- is there a lawyer on board?, *Tijdschrift Vervoer&Recht*, 2013-5:121-126.

Medical

D.P.C. de Rooy, M.P.M. van der Linden, R. Knevel, T.W.J. Huizinga, A.H.M. van der Helm-van Mil, Predicting arthritis outcomes- what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology*, 2011 Jan;50(1):93-100.

D.P.C. de Rooy, A. Willemze, B. Mertens, T.W.J. Huizinga, A.H.M. van der Helm-van Mil, Can anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative RA be subdivided into clinical subphenotypes? *Arthritis Res Ther*, 2011 Oct 27; 13(5): R180.

R. Knevel, K. Kwok, **D.P.C. de Rooy**, M.D. Posthumus, T.W.J. Huizinga, E. Brouwer, A.H.M. van der Helm-van Mil, Evaluating joint destruction in rheumatoid arthritis: is it necessary to radiograph both hands and feet? *Ann Rheum Dis*. 2012 May 12. [Epub ahead of print].

D.P.C. de Rooy, J. Kälvesten, T.W.J. Huizinga, A.H.M. van der Helm-van Mil, Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology*, 2012 Jun;51(6):1037-41.

D.P.C. de Rooy, N.G. Yeremenko, A.G. Wilson, R. Knevel, E. Lindqvist, T. Saxne, A. Krabben, M.K. Leijnsma, N.A. Daha, S. Tsonaka, A. Zhernakova, J.J. Houwing-Duistermaat, T.W.J. Huizinga, R.E. Toes, D.L.P. Baeten, E. Brouwer, A.H.M. van der Helm-van Mil. Genetic studies on components of the Wnt signaling pathway and the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5): 769-75.

R. Knevel, A. Krabben, E. Brouwer, M.D. Posthumus, A.G. Wilson, E. Lindqvist, T. Saxne, **D.P.C. de Rooy**, N.A. Daha, M.P.M. van der Linden, G. Stoeken, L. van Toorn, B. Koeleman, R. Tsonaka, A. Zhernakova, J.J. Houwing-Duistermaat, R. Toes, T.W.J. Huizinga, A.H.M. van der Helm-van Mil, Genetic variants in IL15 associate with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis: a multicohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1651-7.

R. Knevel, **D.P.C. de Rooy**, P.K. Gregersen, E. Lindqvist, A.G. Wilson, G. Gröndal, A. Zhernakova, J.A.B. van Nies, R.E.M. Toes, R. Tsonaka, J.J. Houwing-Duistermaat, K. Steinsson,

T.W.J. Huizinga, T. Saxne, A.H.M. van der Helm-van Mil, Studying associations between variants in TRAF1-C5 and TNFAIP3-OLIG3 and the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis in multiple cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1753-5.

D.P.C. de Rooy, M.L. Andersson, R. Knevel, T.W.J. Huizinga, B. Svensson, A.H.M. van der Helm-van Mil, Does the season at symptom onset influence the long-term severity of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):2055-6.

R. Knevel, A. Krabben, A.G. Wilson, E. Brouwer, M.K. Leijnsma, E. Lindqvist, **D.P.C. de Rooy**, N.A. Daha, M.P.M. van der Linden, S. Tsonaka, A. Zhernakova, H.J. Westra, L. Franke, J.J. Houwing-Duistermaat, R.E. Toes, T.W.J. Huizinga, T. Saxne, A.H.M. van der Helm-van Mil. A genetic variant in granzyme B is associated with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):582-9.

M.T. Maehlen, S.A. Provan, **D.P.C. de Rooy**, A.H.M. van der Helm-van Mil, A. Krabben, T. Saxne, E. Lindqvist, A.G. Semb, T. Uhlig, D.M.F.M. van der Heijde, I.L. Mero, I.C. Olsen, T.K. Kvien, B.A. Lie, Associations between APOE genotypes and disease susceptibility, joint damage and lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Plos One* 2013 Apr 17; 8(4).

J.A.B. van Nies, E. Brouwer, **D.P.C. de Rooy**, F.A. van Galen, T.W.J. Huizinga, M.D. Posthumus, A.H.M. van der Helm-van Mil, Reasons for medical help-seeking behaviour of patients with recent-onset arthralgia. *Ann Rheum Dis* 2013 Mar;72(3):345-9.

L.E. Burgers, J.A.B. van Nies, L.Y. Ho, **D.P.C. de Rooy**, T.W.J. Huizinga, A.H.M. van der Helm-van Mil, Long-term outcome of Rheumatoid Arthritis defined according to the 2010-classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013 May 9. *Epub ahead of print*.

R. Knevel, **D. P.C. de Rooy**, T. Saxne, E. Lindqvist, M.K. Leijnsma, N.A. Daha, B.P.C. Koeleman, R.S. Tsonaka, J.J. Houwing-Duistermaat, J.J.M. Schonkeren, R.E.M. Toes, T.W.J. Huizinga, E. Brouwer, A.G. Wilson, A.H.M. van der Helm-van Mil. Genetic variants in *OPG* are associated with progression of joint destruction in Rheumatoid Arthritis, *Submitted*.

D.P.C. de Rooy, A. Zhernakova, R. Tsonaka, A. Willemze, B.A.S. Kurreeman, G. Trynka, L. van Toorn, R.E.M. Toes, T.W.J. Huizinga, J.J. Houwing-Duistermaat, P.K. Gregersen, A.H.M. van der Helm-van Mil, A genetic variant in the region of *MMP-9* is associated with serum levels and progression of joint damage in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May 21. *Epub ahead of print*.

R. Knevel, **D.P.C. de Rooy**, A. Zhernakova, G. Gröndal, A. Krabben, K. Steinsson, C. Wijmenga, G. Cavet, R.E. Toes, T.W.J. Huizinga, P.K. Gregersen, A.H.M. van der Helm-van Mil. Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1684-93.

R. Knevel, K. Klein, K. Somers, C. Ospelt, J.J. Houwing-Duistermaat, J.A. van Nies, **D.P.C. de Rooy**, L. de Bock, F.A. Kurreeman, J. Schonkeren, G. Stoeken-Rijsbergen, Q. Helmer, M.P.M. van der Linden, M. Kern, N. Manjarrez-Orduno, L. Rodriguez-Rodriguez, P. Stinissen, T.W.J. Huizinga, R.E. Toes, S. Gay, P.K. Gregersen, V. Somers, A.H.M. van der Helm-van Mil. Identification of a genetic variant for joint damage progression in autoantibody-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug 16. *Epub ahead of print.*

A. Krabben, A.G. Wilson, **D.P.C. de Rooy**, A. Zhernakova, E. Brouwer, E. Lindqvist, T. Saxne, G. Stoeken, J.A. van Nies, R. Knevel R, T.W.J. Huizinga, R. Toes, P.K. Gregersen, A.H.M. van der Helm-van Mil. Genetic variants in the IL-4 and IL-4 receptor genes in association with the severity of joint damage in rheumatoid arthritis: a study in seven cohorts. *Arthritis Rheum.* 2013 Aug 27. *Epub ahead of print.*

L.Y. Ho, **D.P.C. de Rooy**, A.H.M. van der Helm-van Mil, How to define baseline erosiveness to predict radiologic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Sep; 40(9):1624-5.

D.P.C. de Rooy, R. Tsonaka, M.L.E. Andersson, K. Forslind, A. Zhernakova, C.G.F. de Kovel, B.P.C. Koeleman, D.M.F.M. van der Heijde, T.W.J. Huizinga, R.E.M. Toes, J.J. Houwing-Duistermaat, B. Svensson, A.H.M. van der Helm-van Mil, Genetic factors for the severity of ACPA-negative Rheumatoid Arthritis in two cohorts of early disease: a genome-wide study. *Submitted*

D.P.C. de Rooy, J.A.B. van Nies, M.C. Kapetanovic, H. Kristjansdottir, M.L.E. Andersson, K. Forslind, D.M.F.M. van der Heijde, P.K. Gregersen, E. Lindqvist, T.W.J. Huizinga, G. Gröndal, B. Svensson, A.H.M. van der Helm-van Mil. Smoking as a risk factor for the radiological severity of Rheumatoid Arthritis: a study on six cohorts. *Under review.*

Dankwoord

Graag wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. In de eerste plaats bedank ik mijn promotoren en copromotor. Professor Huizinga, beste Tom, dank dat ik drie jaar deel mocht uitmaken van de afdeling. Op wetenschappelijk gebied heb ik veel van je geleerd, maar ik ben vooral dankbaar dat ik mocht zien op welke manier jij enthousiast leiding gaf aan een team van betrokken mensen, dit zal mij de rest van mijn carrière bijblijven. Dr. Van der Helm, beste Annette, als derde promovendus mocht ik deel gaan uitmaken van jouw onderzoeksgroep. Met je enorme enthousiasme voor het onderzoek liet je me zien dat zelfs een moeilijk begaanbare weg kan uitmonden in een fraaie publicatie, dat wetenschappelijk succes vooral een kwestie is van enthousiasme en gedrevenheid.

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder deelname van alle patiënten uit verschillende landen, aan alle cohorten. Op deze plaats wil ik alle patiënten die hebben geparticipeerd in de verschillende onderzoekscohorten danken.

Het werk dat in dit proefschrift is beschreven is mogelijk dankzij een grote bijdrage vanuit de statistiek. Graag wil ik Saskia le Cessie, Bart Mertens, Jeanine Houwing en Roula Tsonaka bedanken voor hun belangrijke input in de gebruikte methodologie en de vele vruchtbare discussies die we gevoerd hebben.

De studies die in dit proefschrift worden beschreven zijn voor een belangrijk deel multi-cohort studies. Daarom veel dank aan Liesbeth Brouwer uit het UMCG and many thanks to Peter Gregersen, Gerry Wilson, Elisabet Lindqvist, Tore Saxne, Maria Andersson, Kristina Forslind and Gerdur Gröndal. Dr. Svensson, dear Björn, special thanks to you for the nice collaboration with the Lund cohort.

Ook dank ik prof. Dominique Baeten en dr. Nataliya Yeremenko (AMC) voor hun hulp bij de meting van DKK-1 en Sost.

Binnen de afdeling wil ik in de eerste plaats Joyce, Hughine, Nancy en Hanny van het secretariaat graag bedanken, niet alleen voor alle praktische ondersteuning, maar ook voor de sfeer die jullie aan de afdeling gaven. Zonder jullie zou de afdeling niet zijn wat hij is.

Daarnaast mijn dank voor alle mensen van het lab die hebben bijgedragen aan het onderzoek in dit proefschrift. Ik noem speciaal: Gerry en Linda, dank voor de diverse bepalingen die jullie voor mij deden, Ellen, dank voor veel praktische hulp. Sasha en Fina, dank voor al jullie praktische adviezen bij de verschillende genetica-projecten. Prof. Toes, beste René, dank voor je (soms kritische) commentaar bij vrijwel alle projecten. Je bent het levende bewijs dat kritische wetenschappers geen zure mensen hoeven te zijn.

Zonder Jan Peeters (ICT) zou het scoren van de Amerikaanse foto's stukken langer hebben geduurd, dank voor je hulp om deze om te zetten naar leesbare bestanden.

Bijzonder veel dank ook voor datamanagers Jozé en Cedric. Zonder jullie datamanagement zou mijn onderzoek niet mogelijk zijn geweest. Ik zal de gezelligheid van een praatje, op jullie kamer, missen.

Ook dank aan mijn collega-promovendi voor alle discussies, het gezamenlijk nadenken over de projecten etc. Op kamer C-1-45: Karen, Naomi, Jessica, Kirsten, Rani, Badelog, Linda, Rosanne, Marianne, Lotte, Willemien en Annemiek. Annemiek, speciaal dank voor je hulp toen de MMP-9 bepalingen dreigden te mislukken en voor het maken van de cluster plot. Veel dank ook aan mijn kamergenoten op C-1-46: alle arts-assistenten in het bijzonder Melek voor het mij enthousiast maken voor het Reuma-onderzoek en alle promovendi/ onderzoekers: Michael, Nina, Sasha, Emilia, Iris, Wing-Yee, Angga, Rosaline, Manouk en Jessica. Rachel, dank voor al je hulp met SPSS en de statistiek. Zonder jou zou mijn promotie heel wat langer hebben geduurd. Annemarie, Jessica en Hanna, supergezellig dat jullie erbij kwamen.

Ook dank aan alle vrienden, clubgenoten van jc. Torró, die altijd enthousiast waren over wat ik deed, ook al begrepen ze er inhoudelijk niet altijd evenveel van. Aad, geweldig dat je vandaag mijn paranimf bent.

Tenslotte bedank ik mijn familie. Pappa en mamma, Laurence, Frédérique en Florimond, ik ben onbeschrijfelijk dankbaar voor de warme basis die jullie altijd voor mij zijn geweest.

Curriculum Vitae

Diederik Pieter Constantijn de Rooy werd op 6 september 1985 geboren te Naarden. In 2003 slaagde hij voor het eindexamen Gymnasium aan het Willem de Zwijger College te Bussum. In datzelfde jaar startte hij met de studie Geneeskunde te Leiden. In 2005 startte hij daarnaast met de studie Rechtsgeleerdheid. Zijn co-schappen liep hij in ziekenhuizen in de regio Leiden. Hij deed een gecombineerde wetenschapsstage en semi-artsstage over het Hemofagocytair Syndroom bij de afdelingen Algemene Interne Geneeskunde en Hematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) (begeleiders Dr. P.J.M. von dem Borne en dr. A.J. Fogteloo). In 2010 behaalde hij zowel zijn Artsexamen als zijn Bachelor Rechtsgeleerdheid. Aansluitend startte hij met promotieonderzoek op de afdeling Reumatologie van het LUMC (begeleiders prof. dr. T.W.J. Huizinga en dr. A.H.M. van der Helm-van Mil). Voor dit onderzoek verkreeg hij een beurs in het kader van het excellente studenten traject van het LUMC. Tijdens zijn promotieperiode ontving hij diverse reisbeurzen en in 2013 won hij een Abstract Award van de European League Against Rheumatism.

In de avonduren volgde hij de Master Civiel Recht. In 2012 schreef hij zijn afstudeerscriptie onder begeleiding van prof.mr. P.M.J. Mendes de Leon, met als titel "A passenger has become sick- is there a lawyer on board", over de juridische aspecten van ziekte van vliegtuigpassagiers. In 2012 studeerde hij af als Master in Laws (LL.M.). In oktober 2013 publiceerde hij een juridisch-wetenschappelijk artikel over de juridische aspecten van ziekte van vliegtuigpassagiers in het Tijdschrift Vervoer & Recht.

Thans is hij werkzaam als arts, en start hij in 2014 bij het LUMC met de specialisatie tot psychiater.