



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetics, autoantibodies and clinical features in understanding and predicting rheumatoid arthritis

Helm-van Mil, A.H.M. van der

Citation

Helm-van Mil, A. H. M. van der. (2006, October 26). *Genetics, autoantibodies and clinical features in understanding and predicting rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4929>

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/1887/4929>

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

Chapter 18

NEDERLANDSE SAMENVATTING



Het onderwerp van dit proefschrift is reumatoïde artritis. Bij deze ziekte staat ontsteking centraal. Het meest frequent zijn de gewrichten van de handen en voeten betrokken, maar alle gewrichten kunnen bij deze ziekte aangedaan zijn. De ontsteking richt zich tegen de bekleding van het gewrichtskapsel, het synovium. De ontstekingsreactie van het synovium zorgt voor een gezwollen, pijnlijk gewricht. De ontsteking van het synovium tast ook het kraakbeen en het bot aan; deze botaantasting is op röntgenfoto's te zien. Het beloop van reumatoïde artritis is wisselend: sommige patiënten hebben weinig gezwollen of pijnlijke gewrichten en nauwelijks of geen beschadigingen, terwijl andere patiënten vaak gezwollen gewrichten hebben met veel botaantasting op de röntgenfoto. De gevolgen van reumatoïde artritis zijn enorm. Een onderzoek uitgevoerd onder Nederlandse patiënten met reumatoïde artritis liet zien dat 42% van de patiënten problemen had met werken, 40% overdag extra rust moest nemen en 50-60% van de patiënten belemmerd was in de vrije tijdsbesteding. Volgens een recent overzicht van TNO komt reumatoïde artritis voor bij 1 op de 1000 mannen en 2 op de 1000 vrouwen in Nederland. Het grote aantal patiënten gecombineerd met de forse beperkingen ten gevolge van de ziekte heeft ook financiële consequenties. De directe kosten die uit de ziekte voortvloeien worden in Nederland op €5250 per patiënt per jaar geschat. Het laatste decennium is de behandeling van reumatoïde artritis veranderd. Er wordt in een eerder stadium gestart met krachtiger medicijnen, wat leidt tot een betere controle van de ziekte. Er is reeds bewijs dat deze manier van behandelen gunstige effecten heeft op zowel de mate van botbeschadiging als op het functioneren van patiënten.

Voordat de diagnose reumatoïde artritis gesteld mag worden, moet aan 4 van 7 opgestelde criteria voldaan zijn. Deze criteria zijn: 1) het hebben van ochtendstijfheid, 2) het hebben van ontsteking van 3 of meer gewrichten, 3) betrokkenheid van handgewrichten, 4) symmetrische gewrichtsontsteking, 5) het hebben van reumanoduli, 6) het hebben van reumafactor in het bloed en 7) het hebben van botaantasting op de röntgenfoto. Ten tijde van het eerste bezoek bij de reumatoloog hebben sommige patiënten direct voldoende kenmerken om de diagnose reumatoïde artritis te stellen (22%). In 40% van de patiënten zijn er wel gewrichtsontstekingen maar kan geen diagnose worden gesteld. Het ziektebeeld bij deze patiënten wordt ongedifferentieerde artritis genoemd. De uitkomst van ongedifferentieerde artritis is divers: ongeveer eenderde van de patiënten ontwikkelt reumatoïde artritis en in 40-50% verdwijnt de gewrichtsontsteking spontaan. Hoewel de behandeling van reumatoïde artritis momenteel effectiever is dan een decennium geleden, is het streven in toekomst om de gewrichtsontsteking op een vroeg moment te remmen, bijvoorbeeld in de fase van ongedifferentieerde artritis, zodat verdere progressie tot reumatoïde artritis voorkomen wordt. Voor het ontwikkelen van een dergelijke behandeling is het van belang dat het ontstaan van reumatoïde artritis beter begrepen wordt. Daarnaast is het van belang om te kunnen voorspellen welke patiënten met ongedifferentieerde artritis een

hoge kans hebben om reumatoïde artritis te krijgen. Dit voorkomt dat patiënten met een ongedifferentieerde artritis waarbij de kans groot is dat de gewrichtsontsteking spontaan verdwijnt onnodig behandeld worden. Dit proefschrift probeert in de eerste plaats een bijdrage te leveren aan het begrip over de ontstaanswijze van en risicofactoren voor het ontwikkelen van reumatoïde artritis. Ten tweede beschrijft dit proefschrift een model dat bij individuele patiënten met een ongedifferentieerde artritis gebruikt kan worden om de kans op progressie tot reumatoïde artritis te voorspellen.

In het eerste deel van het proefschrift wordt het verband van 4 genetische factoren en reumatoïde artritis beschreven. Hoofdstuk 2 laat zien dat mensen die bepaalde genen hebben, HLA-genen die coderen voor een bepaalde aminozuurvolgorde (DERAA), een verlaagd risico hebben om reumatoïde artritis te krijgen. Indien mensen met deze genen reumatoïde artritis krijgen verloopt de ziekte ook milder en treedt er minder botbeschadiging op. In hoofdstuk 4 wordt een tweede genetische risicofactor voor reumatoïde artritis beschreven, genaamd PTPN22. Het blijkt dat mensen die een bepaalde variant van deze genetische factor hebben vaker reumatoïde artritis en ongedifferentieerde artritis krijgen dan mensen zonder deze genetische variant. In de hoofdstukken 3 en 5 worden twee genetische factoren (het betreft de genen coderend voor TNFR2 en RAGE) beschreven die niet geassocieerd bleken te zijn met respectievelijk de ernst en het optreden van reumatoïde artritis.

De belangrijkste genetische risicofactor voor reumatoïde artritis is zo'n 30 jaar bekend en bestaat uit bepaalde HLA-genen die coderen voor een gemeenschappelijke structuur die 'shared epitope' genoemd wordt (hierna kortweg HLA-shared epitope). Reumatoïde artritis wordt beschouwd als een auto-immuun ziekte omdat het kenmerken heeft van een afweer die tegen het eigen lichaam is gericht. Een voorbeeld hiervan is de aanwezigheid van reumafactor, een antistof die bij ongeveer 60% van de patiënten met reumatoïde artritis voorkomt en gericht is tegen een onderdeel van bepaalde andere antistoffen. Reumafactor kan echter ook in het bloed aanwezig zijn bij andere ziekten of bij gezonde mensen. De laatste jaren is er veel belangstelling voor een tweede antistof, de anti-CCP antistoffen, die gericht tegen bepaalde (gecitrullineerde) eiwitten. Deze antistoffen lijken veel specifiek voor reumatoïde artritis te zijn dan reumafactor is. Het tweede deel van dit proefschrift onderzoekt de relatie tussen de HLA-shared epitope genen en de anti-CCP antistoffen. De analyse beschreven in hoofdstuk 7 laat zien dat de HLA-shared epitope genen alleen een risicofactor zijn voor reumatoïde artritis patiënten die anti-CCP antistoffen hebben en niet voor reumatoïde artritis patiënten zonder deze antistoffen. Een verdere analyse beschreven in hoofdstuk 10 geeft aanleiding te veronderstellen dat de HLA-shared epitope genen niet een directe risicofactor zijn voor het ontwikkelen van reumatoïde artritis maar primair geassocieerd zijn met de aanwezigheid van anti-CCP antistoffen, die vervolgens

gecorrleerd zijn met reumatoïde artritis. Het onderzoek beschreven in hoofdstuk 9 laat zien dat roken door mensen die HLA-shared epitope genen hebben een extra groot risico geeft op het ontwikkelen van anti-CCP antistoffen. Gezien de bevindingen van hoofdstuk 7-10 lijkt het erop dat de risicofactoren voor reumatoïde artritis verschillend zijn voor patiënten met en zonder anti-CCP antistoffen. Om die reden is in hoofdstuk 11 vergeleken of de aard van de klachten en de kenmerken bij het lichamelijk onderzoek bij de eerste ziektepresentatie tussen beide groepen patiënten verschillend is. Dit bleek niet zo te zijn. Wel bleken de mensen met anti-CCP antistoffen een ernstiger ziektebeloop te hebben met meer gezwollen gewrichten en meer botbeschadigingen op de röntgenfoto's.

In het derde deel van dit proefschrift worden twee aspecten die samenhangen met de ernst van reumatoïde artritis beschreven. In hoofdstuk 12 wordt bekeken of de in het laboratorium gemeten ingroei van bepaalde cellen uit de gewrichtsbekleding (fibroblast-like synoviocytes) in een kraakbeenmodel correleert met de mate van kraakbeendestructie en botbeschadiging bij patiënten gemeten op röntgenfoto's. Deze correlatie bleek inderdaad aanwezig te zijn, wat suggereert dat deze fibroblast-like synoviocytes betrokken zijn bij het ontstaan van gewrichtsaantasting in reumatoïde artritis. In hoofdstuk 13 wordt gekeken of er aanwijzingen zijn dat genetische factoren invloed hebben op de ernst van de ziekte. Hiertoe is de mate van gewrichtsaantasting van eeneiige tweelingen, twee-eiige tweelingen en niet-verwante patiëntparen met reumatoïde artritis vergeleken. De achtergrond is dat eeneiige tweelingen 100% identieke genen hebben, twee-eiige tweelingen gemiddeld 50% identieke genen en niet-verwante patiënten minder dan 50% identieke genen. Het bleek dat de variatie in gewrichtsaantasting het grootst was in de niet-verwante patiëntparen en het kleinst in de eeneiige tweelingen. Deze bevinding geeft aanleiding te veronderstellen dat genetische factoren van belang zijn voor de mate van ernst van reumatoïde artritis.

Het vierde deel van dit proefschrift gaat over het voorspellen van het beloop van de ziekte. Hoofdstuk 14 geeft een overzicht van de beschreven risicofactoren voor reumatoïde artritis en beschrijft voorwaarden waaraan een voorspelmodel moet voldoen. In hoofdstuk 15 is onderzocht of de verdeling van ontstoken gewrichten een voorspellende waarde heeft. Het blijkt dat het hebben van een gewrichtsontsteking van de knie bij de eerste ziektepresentatie gepaard gaat met een grotere kans op botbeschadigingen tijdens het verloop van reumatoïde artritis. In hoofdstuk 16 is de ontwikkeling van een voorspelmodel beschreven. Dit model voorspelt bij patiënten met een ongedifferentieerde artritis de kans op progressie tot reumatoïde artritis. Het model lijkt een adequaat voorspellend vermogen te hebben. Een voordeel van dit model is dat de benodigde gegevens om de kans op progressie tot RA te berekenen gebruikelijk verzameld worden tijdens het gesprek, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek op de polikliniek en het model daardoor makkelijk toepasbaar lijkt in de dagelijkse praktijk. Het model is reeds gevalideerd in een kleine,

onafhankelijke groep patiënten met ongedifferentieerde artritis en het voornemen is om dit model ook in andere groepen patiënten met ongedifferentieerde artritis te toetsen. Er vanuit gaande dat ook in deze patiënten het ontwikkelde model het ziektebeloop goed zal voorspellen, biedt het in hoofdstuk 16 beschreven model een belangrijke hulp voor zowel artsen als patiënten bij het nemen van behandelbeslissingen in geval van een vroege ongedifferentieerde artritis. De hoop en verwachting voor de toekomst is dat een vroege behandeling van patiënten die een hoge kans hebben om reumatoïde artritis te ontwikkelen, bijvoorbeeld in het stadium van een ongedifferentieerde artritis, daadwerkelijk progressie naar reumatoïde artritis voorkomt. Het doel van een dergelijke behandeling is om de impact van een chronische gewrichtsziekte als reumatoïde artritis op het werkzame en sociale leven te verminderen.