



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Functional aspects of the adaptive immune system in arthritis

Jansen, D.T.S.L.

Citation

Jansen, D. T. S. L. (2017, March 8). *Functional aspects of the adaptive immune system in arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/47913>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/47913>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/47913> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Jansen, D.T.S.L.

Title: Functional aspects of the adaptive immune system in arthritis

Issue Date: 2017-03-08

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het immuunsysteem

Het immuunsysteem beschermt het menselijk lichaam tegen ziekteverwekkers zoals bacteriën, virussen, schimmels en parasieten. Het bestaat uit twee delen om deze bescherming te waarborgen: het aangeboren en het verworven immuunsysteem. Het aangeboren immuunsysteem is de eerste lijn van bescherming tegen een indringer, die ziekte veroorzaakt, en reageert snel, maar is niet specifiek voor de ziekteverwekker die op dat moment het lichaam aanvalt. Het verworven immuunsysteem reageert langzamer, maar is zeer specifiek. Dit systeem onthoudt hoe het bij een aanval moet reageren en zorgt voor een snelle en specifieke immunoreactie tijdens een tweede infectie met dezelfde ziekteverwekker. Deze specifieke afweerreactie wordt uitgevoerd door T- en B-cellen die via hun T- en B-cel receptor een grote variëteit aan ziekteverwekkers kunnen herkennen en opruimen. Om te voorkomen dat deze T- en B-cellen reageren tegen lichaamseigen eiwitten, moeten ze een strenge selectie ondergaan voordat ze de bloedcirculatie in mogen. Echter, deze selectie is niet altijd perfect waardoor T- en B-cellen die lichaamseigen eiwitten herkennen, kunnen ontsnappen en een auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis (RA) kunnen veroorzaken.

Reumatoïde artritis

RA is een systemische ontstekingsziekte die gekenmerkt wordt door ontsteking van de gewrichten wat leidt tot afbraak van kraakbeen en bot. Van de wereldbevolking is 0,5-1% aangedaan en de prevalentie is hoger naarmate de leeftijd stijgt. Een van de kenmerken van RA is de aanwezigheid van autoantilichamen, zoals reumafactor en anti-citrulline antilichamen (ACPA). Deze autoantilichamen worden gemaakt door B-cellen en herkennen lichaamseigen eiwitten in plaats van ziekteverwekkers. ACPA kan gedetecteerd worden in 50 tot 70% van de RA patiënten en is zeer specifiek voor RA. Daarom wordt de aanwezigheid van ACPA en reumafactor gebruikt in de criteria voor de diagnose van RA. ACPA kan tot 10 jaar voordat klinische symptomen ontwikkelen, gevonden worden in het serum van patiënten. Daarnaast hebben ACPA-positieve patiënten ernstigere gewrichtsafbraak en ziekteprogressie dan ACPA-negatieve patiënten, waardoor ACPA-status gebruikt kan worden als een voorspellende biomarker. Meerdere risicofactoren voor de ontwikkeling van RA zijn over de jaren heen geïdentificeerd. Zowel omgevingsfactoren, zoals roken, als genetische risicofactoren zijn beschreven. De grootste genetische risicofactor voor ACPA-positieve RA is de HLA klasse II locus. HLA-moleculen zijn verantwoordelijk voor de presentatie van eiwitfragmenten (peptiden) van ziekteverwekkers aan T-cellen. Herkenning van het HLA-peptide complex resulteert vervolgens in de activatie van de T-cel en de bijbehorende effectormechanismen. De genen die coderen voor de HLA-moleculen zijn verschillend tussen individuen. Deze verschillen bevinden zich vooral in het deel van het HLA klasse II molecuul dat betrokken is bij het presenteren van peptiden, waardoor verschillende HLA-moleculen verschillende peptiden kunnen presenteren. Dit verschil in peptide-repertoire is mogelijk de verklaring

waarom bepaalde HLA klasse II moleculen beschermen tegen de ontwikkeling van een ziekte en andere HLA-moleculen leiden tot een hoger risico.

De oorzaak van RA is onbekend, maar studies naar de drijfveren van de ontstekingsreactie hebben geleid tot de ontwikkeling van therapieën die de kwaliteit van leven van RA patiënten zeer hebben verbeterd. Deze therapieën zijn gericht op het verminderen van de ontstekingsreactie en hebben daardoor moleculen of cellen van het immuunsysteem als doelwit.

Dit proefschrift bestudeert de rol van het verworven immuunsysteem in de ontwikkeling, behandeling en diagnose van reumatische aandoeningen.

Onderzoek beschreven in dit proefschrift

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft de associatie tussen de HLA klasse II locus en RA. Het is al vele jaren bekend dat bepaalde varianten van het HLA klasse II molecuul geassocieerd zijn met een hogere kans op het ontwikkelen van ACPA-positieve RA, zoals HLA-DRB1*04, en dat andere varianten geassocieerd zijn met bescherming, zoals HLA-DRB1*13. Echter, de moleculaire basis van deze associatie is onbekend. **Hoofdstuk 2** beschrijft de studies naar de bijdrage van de HLA klasse II moleculen die leiden tot hoger risico, en de HLA klasse II moleculen die beschermen tegen de ontwikkeling van RA, aan de associatie tussen HLA en RA onderzocht. We hebben een nieuw (lichaamseigen) autoantigen geïdentificeerd, genaamd vinculine, dat herkend wordt door ACPA en CD4+ T-cellen in individuen die HLA klasse II moleculen dragen, die leiden tot een hogere kans op de ontwikkeling van RA. De kern van de sequentie van het vinculine peptide, dat herkend wordt door de CD4+ T-cellen die vinculine herkennen, bevat 5 opeenvolgende aminozuren, die in dezelfde volgorde voorkomen in vele ziekteverwekkers en het beschermende HLA klasse II molecuul HLA-DRB1*13. Deze vinculine-specifieke CD4+ T-cellen kunnen ook reageren op peptiden afgeleid van ziekteverwekkers, ook wel kruisreactie genoemd. Deze cellen herkennen dus zowel ziekteverwekkers als het lichaamseigen vinculine. Echter, deze kruisreagerende CD4+ T-cellen konden we niet detecteren in individuen die het beschermende HLA-DRB1*13 molecuul dragen. Dit resultaat toont aan dat het peptide afgeleid van het beschermende HLA molecuul tolerantie induceert in deze individuen wat het beschermende effect van HLA-DRB1*13 verklaart. Doordat deze individuen geen CD4+ T-cellen hebben die kunnen reageren op vinculine, zal er geen afweerreactie tegen het lichaamseigen vinculine gestart worden en zullen er geen vinculine-herkende ACPAs geproduceerd worden, wat vervolgens tot de ontwikkeling van RA kan leiden. Deze resultaten impliceren dat CD4+ T cellen die ziekteverwekkers herkennen en vervolgens ook lichaamseigen eiwitten kunnen herkennen, betrokken zijn bij de associatie tussen HLA en RA en een moleculaire basis voor de bijdrage van beschermende en predisponerende HLA moleculen leveren.

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft het geneesmiddel Abatacept. Abatacept is een fusie-eiwit bestaande uit CTLA-4 en het constante deel van de antilichaamvorm

immunoglobuline G1 (IgG1). Het veronderstelde werkingsmechanisme is dat Abatacept de costimulatie van T-cellen blokkeert door te binden aan CD80 en CD86 op antigen-presenterende cellen. T-cellen hebben naast herkenning van het HLA-peptide complex extra signalen nodig voor activatie. Een van deze signalen is de binding van CD28 op de T-cel aan CD80 of CD86 op de antigen-presenterende cel. Doordat CTLA4 aan CD80 en CD86 bindt, kan CD28 niet meer binden, en zal de T-cel niet geactiveerd worden en geen ontsteking kunnen veroorzaken. In **hoofdstuk 3** zijn de studies beschreven die aantonen dat Abatacept ook nog een ander werkingsmechanisme heeft. Door gebruik te maken van een muismodel voor artritis, het collageen geïnduceerde artritis model, hebben we kunnen aantonen dat Abatacept nog steeds effectief is in de afwezigheid van CD4+ T-cellen. Deze bevinding impliceert dat Abatacept nog een ander werkingsmechanisme heeft aangezien het niet het blokkeren van costimulatie van CD4+ T-cellen kan zijn, omdat deze niet aanwezig waren in het gebruikte model. In **hoofdstuk 4** is het effect van Abatacept in een cohort van patiënten met vroege RA (AGREE studie) onderzocht. We beschrijven dat behandeling met Abatacept in combinatie met methotrexaat ervoor kan zorgen dat patiënten die positief zijn voor autoantilichamen, autoantilichaam negatief worden. Deze conversie van positief naar negatief voor autoantilichamen is vervolgens geassocieerd met remissie, een staat van vermindering van ziekteverschijnselen, en met minder radiografische progressie. Dit deel van het proefschrift laat zien dat Abatacept een effectieve behandeling is voor RA met verschillende werkingsmechanismen.

In deel drie van dit proefschrift staat het gebruik van het verworven immuunsysteem als biomarker voor vroege diagnose centraal. In **hoofdstuk 5** is onderzocht of IL-17-producerende CD4+ T-cellen potentieel gebruikt kunnen worden als biomarker voor vroege diagnose van ankyloserende spondylitis (AS). Vroege diagnose van deze ziekte is belangrijk aangezien de huidige diagnose gesteld wordt op basis van structurele schade zichtbaar op röntgenfoto's. Echter, deze botformatie is onomkeerbaar en een teken van vergevorderde ziekte. Een van de effectormechanismen van CD4+ T-cellen is het produceren van signaalstoffen, ook wel cytokinen genoemd. Een van deze cytokinen is interleukine 17, ook wel IL-17 genoemd. Het geneesmiddel secukinumab vangt IL-17 weg en toont veelbelovende resultaten als behandeling voor AS. Dit toont aan dat IL-17 betrokken is bij het ziekteproces in AS en daarom hebben we onderzocht of IL-17-producerende CD4+ T-cellen al verhoogd zijn in patiënten met vroege AS. Ondanks dat het percentage IL-17-producerende CD4+ T-cellen hoger was in vroege AS patiënten in vergelijking met gezonde controles, is deze populatie cellen geen geschikte biomarker aangezien het percentage alleen hoger was in patiënten met actieve ziekte. Aangezien een verhoogd percentage IL-17-producerende CD4+ T-cellen ook gevonden wordt in RA patiënten, is het verhoogde percentage niet specifiek voor AS, maar een algemeen ontstekings-gerelateerd verschijnsel.

Hoofdstuk 6 beschrijft de studies naar een ander cytokine, genaamd interleukine 27 (IL-

27). IL-27 is beschreven als een cytokine met zowel pro- als anti-inflammatoire effecten en wordt geproduceerd door antigen-presenterende cellen. In dit hoofdstuk laten we zien dat CD4+ T-cellen ook IL-27 kunnen produceren in gezonde individuen. Behandeling met IL-27 in muismodellen voor artritis heeft gunstige effecten op de ziekte. Het is dus interessant om IL-27 producerende CD4+ T-cellen te onderzoeken in RA patiënten en potentieel een nieuwe biomarker te identificeren. Hiernaast zijn verhoogde IL-27 levels in ontstekingsvocht in RA patiënten beschreven en is een variant van het IL-27 gen geassocieerd met de ernst van de ziekte, wat IL-27 een interessant doel voor de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën maakt.

Conclusie

Dit proefschrift beschrijft dat het verworven immuunsysteem een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van RA aangezien kruisreactieve CD4+ T-cellen betrokken zijn bij de autoreactieve ontstekingsreactie door hulp te geven aan B-cellen die vervolgens autoantilichamen (ACPA) gaan produceren, wat leidt tot ACPA-positieve RA. Het aanpakken van het verworven immuunsysteem via de behandeling met Abatacept vermindert de ontsteking en ziekteactiviteit doordat het zich richt op meerdere spelers van het verworven immuunsysteem en wellicht ook het aangeboren immuunsysteem. Aangezien niet elke behandeling aanslaat in iedere patiënt, is het monitoren van de respons op de behandeling belangrijk. Dit kan bereikt worden door specifieke delen van het verworven immuunsysteem te gebruiken. De resultaten beschreven in dit proefschrift tonen aan dat het verworven immuunsysteem belangrijk is in de ontwikkeling, behandeling en diagnose van artritis en hebben belangrijke implicaties voor de ontwikkeling van toekomstige behandelstrategieën.

