



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Unravelling the anti-carbamylated protein antibody response in rheumatoid arthritis

Verheul, M.K.

### Citation

Verheul, M. K. (2019, January 9). *Unravelling the anti-carbamylated protein antibody response in rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68199>

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/1887/68199>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68199> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Verheul, M.K.

**Title:** Unravelling the anti-carbamylated protein antibody response in rheumatoid arthritis

**Issue Date:** 2019-01-09

## List of Publications

**Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage**

Brink M\*, Verheul MK\*, Rönnelid J, Berglin E, Holmdahl R, Toes RE, Klareskog L, Trouw LA, Rantapää-Dahlqvist S.

*Arthritis Research & Therapy*. 2015 Feb 7;17:25

**Biomarkers for rheumatoid and psoriatic arthritis**

Verheul MK, Fearon U, Trouw LA, Veale DJ

*Clinical Immunology*. 2015 Nov;161(1):2-10 Review.

**Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in non-rheumatoid arthritis patients with mucosal inflammation: a case-control study**

Janssen KM, de Smit MJ, Brouwer E, de Kok FA, Kraan J, Altenburg J, Verheul MK, Trouw LA, van Winkelhoff AJ, Vissink A, Westra J.

*Arthritis Research Therapy*. 2015 Jul 9;17:174

**Anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients of Asian descent**

Verheul MK, Shiozawa K, Levarht EW, Huizinga TW, Toes RE, Trouw LA, Shiozawa S.

*Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1930-2

**Anti-carbamylated protein antibodies are associated with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register.**

Humphreys JH, Verheul MK, Barton A, MacGregor AJ, Lunt M, Toes RE, Symmons DP, Trouw LA, Verstappen SM.

*Annals of rheumatic diseases*. 2016 Jun;75(6):1139-44

**Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts**

Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, van Steenberg HW, van Nies JA, Hafström I, Svensson B, Huizinga TW, Trouw LA, Verstappen SM, van der Helm-van Mil AH.

*Annals of rheumatic diseases*. 2016 Nov;75(11):1924-1932

**Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis**

Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L, Wijayatunga P, Verheul MK, Trouw LA, Holmdahl R, Rönnelid J, Klareskog L, Rantapää-Dahlqvist S.

*Arthritis Research & Therapy*. 2016 Feb 9;18:43

**Predictive factors of radiological progression after 2 years of remission-steered treatment in early arthritis patients: a post hoc analysis of the IMPROVED study**

Akdemir G, [Verheul MK](#), Heimans L, Wevers-de Boer KV, Goekoop-Ruiterman YP, van Oosterhout M, Harbers JB, Bijkerk C, Steup-Beekman GM, Lard LR, Huizinga TW, Trouw LA, Allaart CF.

*RMD Open*. 2016 Feb 15;2(1):e000172

**The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor**

Ajeganova S, van Steenberg HW, [Verheul MK](#), Forslund K, Hafström I, Toes RE, Huizinga TW, Svensson B, Trouw LA, van der Helm-van Mil AH.

*Annals of rheumatic diseases*. 2017 Jan;76(1):112-118.

**Anti-carbamylated protein antibodies: a specific hallmark for rheumatoid arthritis. Comparison to conditions known for enhanced carbamylation; renal failure, smoking and chronic inflammation**

[Verheul MK](#), van Erp SJ, van der Woude D, Levarht EW, Mallat MJ, Verspaget HW, Stolk J, Toes RE, van der Meulen-de Jong AE, Hiemstra PS, van Kooten C, Trouw LA.

*Annals of rheumatic diseases*. 2016 Aug;75(8):1575-6.

**MRI-detected osteitis is not associated with the presence or level of ACPA alone, but with the combined presence of ACPA and RF**

Boeters DM, Nieuwenhuis WP, [Verheul MK](#), Newsum EC, Reijnierse M, Toes RE, Trouw LA, van der Helm-van Mil AH.

*Arthritis Research & Therapy*. 2016 Aug 2;18:179

**Absence of serological rheumatoid arthritis biomarkers in inflammatory bowel disease patients with arthropathies**

Van Erp SJ, [Verheul MK](#), Levarht EW, van der Reijden JJ, van der Heijde D, van Gaalen FA, Hommes DW, Norman GL, Shums Z, Mahler M, Verspaget HW, Trouw LA, van der Meulen-de Jong AE.

*European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Mar;29(3):345-348.

**Identification of carbamylated alpha 1 anti-trypsin (A1AT) as an antigenic target of anti-CarP antibodies in patients with rheumatoid arthritis**

[Verheul MK](#), Yee A, Seaman A, Janssen GM, van Veelen PA, Drijfhout JW, Toes RE, Mahler M, Trouw LA.

*Journal of autoimmunity*. 2017 Mar 10. pii: So896-8411(16)30263-3.

**Breach of autoreactive B cell tolerance by post-translationally modified proteins**

Dekkers JS\*, Verheul MK\*, Stoop JN, Liu B, Ioan-Facsinay A, van Veelen PA, de Ru AH, Janssen GMC, Hegen M, Rapecki S, Huizinga TWJ, Trouw LA, Toes REM. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1449-1457.

**The isotype and IgG subclass distribution of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients**

van Delft MAM, Verheul MK, Burgers LE, Derksen VFAM, van der Helm-van Mil AHM, van der Woude D, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA *Arthritis Res Ther*. 2017 Aug 15;19(1):190

**The risk of individual autoantibodies, autoantibody combinations and levels for arthritis development in clinically suspect arthralgia**

Ten Brinck RM, van Steenberg HW, van Delft MAM, Verheul MK, Toes REM, Trouw LA, van der Helm-van Mil AHM *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 11

**Anti-carbamylated protein antibodies precede disease onset in monkeys with collagen-induced arthritis**

Verheul MK, Vierboom MPM, 't Hart BA, Toes REM, Trouw LA. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 2;19(1):246

**Pitfalls in the detection of citrullination and carbamylation**

Verheul MK, van Veelen PA, van Delft MAM, de Ru A, Janssen GMC, Rispen T, Toes REM, Trouw LA. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec 1. pii: S1568-9972(17)30290-2.

**Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis: Implications for Very Early Identification of At-Risk Individuals**

Verheul MK, Böhringer S, van Delft MAM, Jones JD, Rigby WFC, Gan RW, Holers VM, Edison JD, Deane KD, Janssen KMJ, Westra J, Brink M, Rantapää-Dahlqvist S, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM, van der Woude D, Toes REM, Trouw LA.

*Arthritis Rheumatol*. 2018 May 21

**The anti-carbamylated protein antibody response is of overall low avidity despite extensive isotype switching**

van Delft MAM, Verheul MK, Burgers LE, Rantapää-Dahlqvist S, van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, Toes REM, Trouw LA. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 1;57(9):1583-1591



## Curriculum Vitae

Marije Verheul werd geboren in 1990 te Gouda. In 2008 behaalde ze haar gymnasium diploma aan het Groene Hart Lyceum in Alphen aan den Rijn, waarna ze begon aan de studie biomedische wetenschappen in Leiden. Na het succesvol voltooien van de bachelor-fase van deze studie koos ze voor de research specialisatie in de master. Haar master rondde ze in 2013 af met een stage op de afdeling immunologie van het NKI-AVL onder begeleiding van Prof. Dr. Ton Schumacher, waar ze onderzoek deed naar intratumorale T cellen. Hierna begon Marije aan een PhD aan de afdeling reumatologie in het LUMC, Leiden. Hierbij werd ze begeleid door Prof. Dr. Rene Toes, Prof. Dr. Tom Huizinga en Dr. Leendert Trouw. Haar onderzoek richtte zich op autoantilichamen gericht tegen posttranslationele eiwitten in reumatoïde artritis. Momenteel is Marije werkzaam als postdoc bij de Oxford Vaccine Group, Afdeling kindergeneeskunde van de universiteit van Oxford, waar ze kijkt naar Salmonella Typhi infectie.





## Acknowledgements

Dit proefschrift zou niet tot stand gekomen zijn zonder hulp van vele anderen. Ik wil iedereen bedanken die de afgelopen jaren heeft bijgedragen en een aantal wil ik graag in het bijzonder noemen.

Om te beginnen wil ik mijn promotoren Rene en Tom bedanken. Rene, bedankt voor het delen van je interessante wetenschappelijke inzichten. En bedankt dat je me geleerd hebt om met een kritische blik naar alle data te kijken. Ook Tom wil ik bedanken voor zijn altijd positieve instelling. Daarnaast ben ik ook Leendert, mijn co-promotor erg dankbaar. Je deur stond altijd open voor een korte vraag of een lange discussie (zelfs toen de deur niet meer om de hoek was).

Ook wil ik iedereen in de “complement en antilichamen”-groep bedanken. Myrthe, ik vond het leuk om met jou samen te werken aan anti-CarP antilichamen en ben erg blij met alle wetenschappelijke discussies die we hebben kunnen voeren. Jenneke en Ellis, bedankt voor jullie inzet tijdens jullie stages. Nivine, bedankt dat ik altijd bij jou terecht kon met vragen of voor een goed gesprek. Rosanne en Rosalie, bedankt voor jullie enthousiasme en ook voor de inzichten tijdens onze wekelijkse meeting. Ik vond het erg leuk om met jullie samen te werken. Douwe, Michelle en Sanne, het was fijn om jullie in de groep te hebben, ook al hebben we maar korte tijd samen gewerkt.

Daarnaast wil ik Uli, Andreea, Annette en Diane bedanken voor hun input tijdens de vele meetings. Ellen, Gerrie, Joanneke, Annemarie, Joris, Aleida, Marjolein, en Linda (H); bedankt voor de technische hulp en prettige gesprekken. Hilde en Lise, we zijn tegelijkertijd aan onze PhD begonnen, een hele ervaring die we samen hebben kunnen delen. Ook Sanne, Ayla, Theresa, Michael, Hendy, Corrie, Jeroen, Kim, Linda (S), Karin, Rochelle, Hester, Joost, Albert, Tobias, Jolien, Felice, Daniel, Jürgen, Diahann, Hanane, Jacqueline, Priscilla, Emma, Anja, Marieke, Bisheng, Yoann en Emmeline wil ik bedanken voor de goede sfeer op C5, de gezelligheid in het lab en voor het feit dat er bijna altijd wel iemand mee wilde lopen voor koffie of thee als ik even wat afleiding nodig had.

Peter en George, bedankt voor de fijne samenwerking en jullie geduld bij het uitleggen van moeilijke materie. Alle co-auteurs die ik nog niet genoemd heb, wil ik ook bedanken voor de samenwerking aan verschillende projecten die hebben bijgedragen aan dit proefschrift.

Als laatste wil ik mijn familie bedanken voor hun ondersteuning, niet alleen tijdens mijn promotietijd maar ook daarbuiten. Judith en Laurens, bedankt voor de steun, ook als het niet altijd duidelijk was waar ik mee bezig was. Pap en mam, bedankt voor de christelijke opvoeding en bedankt dat jullie me altijd gestimuleerd hebben om te blijven leren.