



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic sclerosis: are anti-nuclear antibodies our guiding stars?

Boonstra, M.

Citation

Boonstra, M. (2022, November 8). *Systemic sclerosis: are anti-nuclear antibodies our guiding stars?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3485292>

Version: 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/1887/3485292>

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

In dit proefschrift wordt de potentie van anti-nucleaire antilichamen om te functioneren als biomarker geëvalueerd. Inhoudelijk worden in dit proefschrift de heterogeniteit Systemische Sclerose (SSc), de behoefte aan biomarkers en de mogelijkheid van auto-antilichamen om als biomarker te functioneren, beschreven.

Systemische sclerose (SSc) is een complexe heterogene bindweefselziekte die een mild ziekteverloop kan hebben, maar ook levensbedreigend kan zijn (1). In de introductie wordt een ziektebeschrijving gegeven en wordt ingegaan op haar epidemiologie, historie, pathogenese, diagnosestelling en classificatie en behandelopties (**hoofdstuk 1**). In dit hoofdstuk wordt ook een korte toelichting gegeven over het Leiden Comprehensive Care Pathway en het Combined Care in Systemic Sclerosis (CCISS) cohort, welke de basis is geweest voor al het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven is.

De behoefte aan een biomarker

Risicofraterificatie in SSc is moeilijk. Dit blijkt wel uit het ziektebeloop van de placebogroep in de RITuximab in Systemische sclerose studie (RITIS-studie) in Hoofdstuk 2. Deze studie was gericht op inclusie van patiënten met progressieve ziekte, maar bleek niet in staat die patiënten te selecteren.

De RITIS-studie was een studie waarin 16 SSc-patiënten met vroege ziekte (tijd sinds diagnose <2 jaar voorafgaand aan inclusie) 1:1 werden gerandomiseerd naar behandeling met rituximab (anti-CD20; B-celdepletie) of placebo. Aangezien bij pasgeboren muizen met een strakke huid anti-CD20 behandeling de ontwikkeling van fibrose werd voorkomen, terwijl bij volwassen muizen met een reeds strakke huid en verder gevorderde ziekte er geen effect van de behandeling was (1), werd verondersteld dat rituximab alleen een gunstig effect zou hebben in vroege ziektestadia. Helaas werden in de studie geen significante effecten waargenomen. Dit sluit echter niet uit dat sommige patiënten een gunstig effect hebben gehad van de behandeling met rituximab: Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte is het moeilijk om grootschalige onderzoeken uit te voeren. Om het behandel-effect in een zo klein mogelijke groep te bestuderen, is selectie van een specifieke groep patiënten vereist waarin de effecten meest waarschijnlijk kunnen worden waargenomen. Voor een behandeling waarbij hypothetisch het ziekteproces gestopt wordt door de therapie en geen verbetering wordt verwacht, zou de selectie patiënten met progressieve ziekte nodig zijn. Echter, zoals blijkt uit het ziekteverloop van de placebogroep in de RITIS-studie, waarin huidscores, longfunctie en dagelijks functioneren stabiel waren, is een dergelijke selectie in SSc een uitdaging.

De RITIS-studie is niet de enige studie in SSc waarbij inclusiecriteria niet accuraat genoeg bleken om patiënten met progressieve ziekte te identificeren. Andere voorbeelden zijn de SLS I studie (2) en de Focussced-studie (3), die ook een relatief stabiel ziektebeloop laten zien in de placebogroepen. In hoofdstuk 1, tabel 1 wordt beschreven dat SSc-specifieke auto-antilichamen geassocieerd zijn met specifieke ziektekenmerken in SSc. Op basis van deze bevindingen uit cross-sectioneel onderzoek hebben verschillende auteurs gesuggereerd dat auto-antilichamen kunnen worden gebruikt om het ziektebeloop van SSc-patiënten te voorspellen (4-6). De RITIS-studie, de SLS I-studie en ook de Focussced gebruikten echter deze auto-antilichamen niet voor de selectie van patiënten in hun inclusiecriteria. In ons proefschrift hebben we daarom geprobeerd te beantwoorden of het gebruik van auto-antilichamen voor de inclusiecriteria in dergelijke onderzoeken, het onderzoeksveld zou verbeteren.

Auto-antilichamen als biomarkers bij systemische sclerose

In Hoofdstuk 3 evalueerden we de toegevoegde waarde van die auto-antilichamen voor de predictie van overleving. Hiervoor hebben we een statistische analyse uitgevoerd (hiërarchische clustering in combinatie met principale componentenanalyse), waarbij we de computer subgroepen van patiënten lieten maken op basis van respectievelijk klinische en demografische kenmerken en vervolgens dezelfde analyse uitvoerden, alleen met aanvullend gebruik van auto-antilichaamstatus. Het vergelijken van risicofraterificatie met en zonder kennis van auto-antilichamen toonde aan dat het aandeel juiste voorspellingen van overleving binnen vijf jaar toenam wanneer de antilichaamssubtypes in het model werden opgenomen. Echter voor een toename van 13% in het identificeren van hoogrisico patiënten, nam het aantal te screenen patiënten toe met 27%. Dit illustreert dat hoewel auto-antilichamen geassocieerd kunnen worden met overleving, de bijdrage aan klinische prognose als het gaat om overleving beperkt is.

Van sommige SSc auto-antilichamen is beschreven dat ze geassocieerd zijn met maligniteiten. Dit is met name het geval voor RNA-polymerase III (RNAPIII) (7-9)). Daarom wordt in de huidige klinische praktijk, wanneer een patiënt nieuw gediagnosticeerd wordt met RNAPIII+ SSc, een maligniteitsscreening uitgevoerd. Voor andere auto-antilichamen is hun relatie met maligniteiten minder duidelijk. Bernal Bello et al. suggereerde dat Pm/Scl-antilichamen in SSc ook verband kunnen houden met een verhoogd maligniteitsrisico. In Hoofdstuk 4 laten we zien dat we deze bevinding niet konden bevestigen in het CCISS-cohort. Pathofysiologisch zou de relatie tussen SSc en kanker gebaseerd kunnen zijn op epitooop spreiding van een immuunreactie die primair gericht was op een getransformeerd oncogeen auto-antigeen. De aanwezigheid van continue ontsteking kan echter ook een situatie creëren waarin DNA-schade gemakkelijker ontstaat met de ontwikkeling van kanker als gevolg.

Concluderend bevestigen deze onderzoeken dat auto-antilichaamstatus alleen niet kan functioneren als een geschikte biomarker in SSc. De behoefte aan een biomarker is echter aanwezig, niet alleen om de juiste patiënten te selecteren voor deelname aan klinische studies, maar ook om te kunnen beslissen hoe nauwlettend de klinische follow-up moet zijn voor patiënten in de praktijk. De meeste onduidelijk is er bij patiënten met een anti-topoisomerase I auto-antilichaam. Daarom wordt voor deze groep hieronder de heterogeniteit nog verder uitgewerkt.

Anti-topoisomerase I positieve systemische sclerose

In hoofdstuk 5 hebben we de heterogeniteit van ATA-positieve SSc onderzocht. We hebben laten zien dat, zoals verwacht, ATA+-patiënten in het CCISS-cohort vaker ernstige longfibrose en diffuse huidverdikking ontwikkelen. Interessant is dat wanneer geanalyseerd wordt vanaf het tijdstip van inclusie in ons cohort, in tegenstelling tot wat men zou verwachten, er geen verschil was in ziekteprogressie en overleving tussen ATA+ en ACA+ patiënten. Ook Steen et al. hadden al in 1988 opgemerkt dat er bij analyse vanaf het begin van de ziekte een duidelijk verschil in overleving is tussen ATA+ en ACA+ patiënten, terwijl de overleving tussen ATA+ en ACA+ vergelijkbaar is vanaf hun eerste bezoek aan een gespecialiseerde SSC-kliniek (10). Met de komst van de ACR/EULAR 2013 SSc-classificatiecriteria, waarvan wordt aangenomen dat ze de diagnose van patiënten in een eerder stadium mogelijk maken (11, 12), hadden wij echter verwacht dat de huidige klinische praktijk meer in lijn zou zijn met een analyse vanaf ziekteaanvang en dus meer ziekteprogressie voor ATA+ patiënten. Uit onze analyse bleek dat dit echter niet het geval was. Het lijkt er daarmee op dat de ACR/EULAR 2013 SSc-criteria voornamelijk de diagnose van milde ziekte en niet vroege ziekte mogelijk maken. Dit werd nog eens benadrukt door het gegeven dat van alle ATA+ patiënten met een longitudinale follow-up tot 8 jaar, een derde van de patiënten nooit fibrotische complicaties ontwikkelden. Bovendien bleek het onwaarschijnlijk dat ATA+-patiënten met een normale longfunctietest bij de eerste screening, tijdens de follow-up zouden verslechteren tot ernstige longziekte. De heterogeniteit van ATA+ SSc is als zodanig duidelijk aangetoond, waarbij een groot deel van de ATA+-ziekte mild blijkt.

Bij SSc is het opmerkelijk dat hoewel de ziekte veel vaker voorkomt bij vrouwen, mannelijke patiënten vaker ATA hebben. Daarom evalueerden we de prognostische waarde van ATA+ en ACA+ afzonderlijk voor mannen en vrouwen in Hoofdstuk 6. Hierin vonden we dat geslacht niet alleen geassocieerd is met het auto-antilichaamsubtype, maar ook een onafhankelijke bijdrage levert aan de ernst van de ziekte bij SSc. Mannen hebben een grotere kans op de ontwikkeling van diffuse huidaandoeningen, pulmonale hypertensie en ziekte gerelateerde mortaliteit. Geïntensiveerde screening lijkt daarom voldoende bij alle mannelijke SSc-patiënten, onafhankelijk van de auto-antilichaamstatus.

In een poging tot betere risicostratificatie te komen bij ATA+ SSc, hebben we in Hoofdstuk 7 onderzocht of kennis van ATA isotypes kan helpen bij het identificeren van patiënten met progressieve ziekte. IgM is een isotype, waarvan bekend is dat het voorkomt in actieve fasen van veel ziekten. Onze bevinding dat ATA-IgM geassocieerd is met ziekteprogressie, bevestigde voor ons daarom dat kennis van de isotypestatus van specifieke ANA in SSc zou kunnen fungeren als aanvullende biomarker. De aanwezigheid van ATA IgM weerspiegelt waarschijnlijk de aanhoudende presentatie van voor de ziekte relevante auto-antigenen met rekrutering van kortlevende naïeve B-cellen. Maar aangezien ook een deel van de ATA-IgM+ SSc-patiënten niet achteruitgaat, is er een doorlopend onderzoek nodig naar de factoren die ten grondslag liggen aan het ontstaan van ATA-IgM+ en die verklaren waarom sommige patiënten een stabiele ziekte hebben, terwijl anderen deze levensbedreigende complicaties ontwikkelen.

Toekomstperspectieven op onderzoek naar systemische sclerose

Ons gebrek aan begrip van de pathofysiologie achter SSc, belemmert de ontwikkeling van succesvolle therapieën en kosteneffectieve screeningprogramma's. Naar mijn mening zou toekomstig onderzoek zich daarom moeten richten op meer begrip van exacte mechanismen die leiden tot het krijgen van de ziekte en het heterogene klinische beeld van SSc.

Een mogelijkheid om tot meer inzicht te komen, zou het bestuderen van patiënten in klinische remissie kunnen zijn. Zoals besproken in Hoofdstuk 1 zijn er drie belangrijke bijdragen aan de pathogenese van SSc: microangiopathie (13, 14), fibrose (15-18) en immunologische veranderingen (19-21). Het bestuderen van de veranderingen in deze drie compartimenten bij patiënten in klinische remissie zou wel eens de sleutel kunnen zijn tot meer inzicht in de pathofysiologie van SSc.

Een andere strategie die ons meer begrip van de onderliggende ziektemechanismen in SSc zou kunnen geven, zijn de klinische onderzoeken die wereldwijd worden uitgevoerd. Multicenter onderzoek, met inclusie van veel patiënten, heeft minder snel last van onvoldoende power. Kennis van het targets van het liganden die in klinische studies een gunstig effect laten zien, zouden wel eens een ander licht kunnen werpen op de etiologie van de ziekte. Hopelijk leiden dergelijke studies ook tot meer 'tools' voor de behandelende reumatoloog, die toch noch toe min of meer machteloos is. Voor een academisch centrum als het Leids Universitair Medisch Centrum is het daarom van onschatbare waarde om deel te kunnen nemen aan onderzoeken zoals de FASST (Ilanifibranor) (22) en RESOLVE (Ienabasum) (23).

Biomarkers bij systemische sclerose: zijn auto-antilichamen de sterren die ons de weg wijzen?

Concluderend kan worden gesteld dat auto-antilichaam status alleen ons niet voldoende informatie geeft om risicostratificatie op een zodanige manier uit te voeren dat we de juiste patiënten voor klinische onderzoeken kunnen selecteren, danwel een op maat gemaakt screeningprogramma voor patiënten kunnen opstellen of kunnen beslissen of en welke therapie er bij een patiënt gestart zou moeten worden. Er zijn nog veel struikelblokken om deze doelen wel te bereiken. Desalniettemin weten we dat auto-antilichamen geassocieerd zijn met het fenotype van de ziekte. Daarom zouden auto-antilichamen kunnen fungeren als één van de leidende sterren in de follow-up en behandeling van SSc. We zijn echter nog op zoek naar het totaalplaatje ter ondersteuning van het navigeren. Laten we hopen dat, in tegenstelling tot ten tijde van Klee (de schilder van het werk op de omslag van dit proefschrift, dat zijn werk “Deze ster leert buigen” - 1940), we over enige tijd niet langer hoeven te buigen voor de ster van SSc, maar ook andere sterren vinden die ons helpen veilig te navigeren door de soms kalme en vredige, maar soms ook gevaarlijke en onvoorspelbare zee, wat het ziekteverloop van SSc nog steeds is.

REFERENTIES

1. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol.* 2006;169(3):954-66.
2. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.
3. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine.* 2020;8(10):963-74.
4. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(2):112-6.
5. Kuwana M. Circulating Anti-Nuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: Utility in Diagnosis and Disease Subsetting. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi.* 2017;84(2):56-63.
6. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(3):387-400.
7. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis & rheumatology.* 2015;67(4):1053-61.
8. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2787-95.
9. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7.
10. Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(2):196-203.
11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.
12. Association AR. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
13. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
14. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1980;2(2):161-70.
15. Manetti M, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. The origin of the myofibroblast in fibroproliferative vasculopathy: does the endothelial cell steer the pathophysiology of systemic sclerosis? *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2164-7.

16. Kissin EY, Merkel PA, Lafyatis R. Myofibroblasts and hyalinized collagen as markers of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3655-60.
17. Lafyatis R. Transforming growth factor beta-at the centre of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2014;10(12):706-19.
18. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 2007;117(3):557-67.
19. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980;23(6):617-25.
20. Douvas AS, Achten M, Tan EM. Identification of a nuclear protein (Scl-70) as a unique target of human antinuclear antibodies in scleroderma. *J Biol Chem.* 1979;254(20):10514-22.
21. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 2002;168(7):3649-59.
22. Avouac J, Konstantinova I, Guignabert C, Pezet S, Sadoine J, Guilbert T, et al. Pan-PPAR agonist IVA337 is effective in experimental lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis.* 2017;annrheumdis-2016-210821.
23. Spiera R, Hummers L, Chung L, Frech T, Domsic R, Hsu V, et al. OP0006 Safety and efficacy of lenabasum (JBT-101) in diffuse cutaneous systemic sclerosis subjects treated for one year in an open-label extension of trial jbt101-ssc-001. *BMJ Publishing Group Ltd;* 2018.