



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis

Kristyanto, H.

Citation

Kristyanto, H. (2023, October 19). *Autoreactive B cells in rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3645918>

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/1887/3645918>

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

Rangkuman dalam Bahasa Indonesia

Curriculum Vitae

List of publications

Acknowledgements

Nederlandse Samenvatting

B-cellen vormen een belangrijk onderdeel van het afweersysteem dat andere immuuncellen coördineert en antistoffen produceert. Antistoffen zijn eiwitten die binden aan b.v. virussen en bacteriën. Antistoffen markeren deze indringers waardoor andere immuuncellen in staat zijn ze te vernietigen. Voordat B-cellen antistoffen afscheiden, komen antistoffen op de celmembraan tot expressie. Op dat moment worden ze B-celreceptoren genoemd. Signalering door de B-celreceptor heeft activatie van de B-cel tot gevolg en helpt de cel te overleven. De grote variatie aan infectieuze verwekkers eist voor een omvangrijke diversiteit van antistoffen die gemaakt worden door unieke B-cellen. Deze diversiteit ontstaat onder andere door willekeurige genetische mutaties in de B-celreceptor. Het nadeel hiervan is dat ook B-cellen kunnen ontstaan die lichaamseigen structuren herkennen. Dergelijke B-cellen worden 'autoreactief' genoemd.

Autoreactieve B-cellen spelen een belangrijke rol in de pathogenese van reumatoïde artritis (RA). RA is een chronische auto-immuunziekte die voornamelijk gewrichten aantast. Een van de serologische parameters van RA is de aanwezigheid van autoantistoffen, zogeheten ACPA. Het doel van dit proefschrift was het nauwkeurig karakteriseren van ACPA-positieve B-cellen. Daarnaast wilden wij strategieën ontwikkelen waarmee ACPA-positieve B-cellen selectief onderdrukt kunnen worden. We konden laten zien dat ACPA-positieve B-cellen in het bloed gedetecteerd kunnen worden voordat RA ontstaat (**Hoofdstuk 2**). In deze fase was het fenotype van ACPA-positieve B-cellen vergelijkbaar met normale B-cellen. Echter, op het moment van het ontstaan van gewrichtsontstekingen (het klinische begin van RA) waren ACPA-positieve B-cellen zeer actief. Jaren na de diagnose van RA bleef deze activiteit verhoogd, ondanks behandeling van de patiënt met conventionele therapieën. Bij RA patiënten produceerden ACPA-positieve B-cellen eiwitten die andere immuuncellen kunnen stimuleren om langdurige ontstekingsprocessen te bevorderen. We concludeerden daarom dat autoreactieve, ACPA-positieve B-cellen waarschijnlijk een directe rol spelen in de ontwikkeling en de chroniciteit van RA.

Muisexperimenten hebben aangetoond dat de activatie van B-cellen gereguleerd wordt door remmende receptoren. Het gebrek aan deze receptoren leidt tot de ontwikkeling van autoreactieve B cellen. Ons onderzoek liet zien dat ACPA-positieve B-cellen slechts één remmende receptor in mindere mate op de

celmembraan tot expressie brengen (**Hoofdstuk 2**). Voor vijf andere remmende receptoren vonden wij een expressie niveau dat vergelijkbaar is aan dat van normale B-cellen. Bovendien kwamen twee remmende receptoren op vrijwel alle ACPA-positieve B-cellen tot expressie, namelijk Fas en CD22 (**Hoofdstuk 3**). Deze receptoren zouden wellicht belangrijke rollen kunnen spelen in het overleven van ACPA-positieve B-cellen. Zij zijn daarom potentiële targets voor RA therapie.

Door samenwerking met synthetisch organische scheikundigen konden wij verder stappen ondernemen om de therapie van RA te verbeteren. Uit klinisch onderzoek is bekend dat B-celdepletie tot klinische verbetering van RA kan leiden. Echter, deze strategie vernietigt niet alleen autoreactieve B-cellen maar ook beschermende B-cellen die essentieel zijn voor het afweersysteem. Daarom ontwikkelden we hier strategieën die selectief zijn om alleen ACPA-positieve B-cellen te onderdrukken of te elimineren. Hiervoor koppelden wij het ACPA-specifieke antigeen met cytostatische (**Hoofdstuk 4**) of immunomodulatoire (**Hoofdstukken 5 en 6**) geneesmiddelen. We konden aantonen dat het hier gebruikte antigeen-geneesmiddelconjugaten ACPA-positieve B-cellen daadwerkelijk selectief kunnen onderdrukken.

Samenvattend konden de onderzoeken gerapporteerd in dit proefschrift karakteristieken van autoreactieve B-cellen ontrafelen die suggereren dat deze cellen zeer waarschijnlijk een centrale rol spelen in de pathogenese van RA. Daarnaast ontwikkelden we strategieën om deze cellen selectief te onderdrukken om uiteindelijk de therapie voor patiënten met RA te verbeteren.