



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Exploring the landscape of rheumatoid arthritis: piecing together risk factors and autoantibodies

Wesemael, T.J. van

Citation

Wesemael, T. J. van. (2026, January 14). *Exploring the landscape of rheumatoid arthritis: piecing together risk factors and autoantibodies*.

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from:

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Reumatoïde artritis en autoantistoffen

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische auto-immuunziekte die leidt tot ontsteking van gewrichten en, in ernstige gevallen, tot onomkeerbare gewrichtsschade en chronische invaliditeit. De ziekte wordt gekenmerkt door een complexe wisselwerking tussen genetische aanleg, omgevingsfactoren en ontregelde immuunreacties. Binnen het immuunsysteem spelen zowel T-cellen als B-cellen een sleutelrol in het ontstaan en het in stand houden van de ziekte. T-cellen dragen bij aan de ontstekingsreactie door het produceren van ontsteking activerende stoffen zoals cytokines en het activeren van andere afweercellen, waaronder macrofagen en B-cellen. B-cellen maken antistoffen die zich richten tegen het eigen lichaam (autoantistoffen) en kunnen ook andere afweercellen activeren en stoffen afgeven die de ontsteking verder versterken.

Een specifieke groep auto-antistoffen gericht tegen post-translationeel gemodificeerde eiwitten – de zogenaamde *anti-modified protein antibodies* (AMPA's) – speelt bij RA een belangrijke rol. Tot deze groep behoren onder andere *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA), *anti-carbamylated protein antibodies* (anti-CarP) en de recent ontdekte *anti-acetylated protein antibodies* (AAPA).

ACPA's zijn de best onderzochte auto-antistoffen bij RA. Ze herkennen gecitrullineerde eiwitten, die ontstaan door enzymatische omzetting van het aminozuur arginine naar citrulline, een proces dat wordt versterkt in ontstekingsweefsels. Opvallend is dat ACPA van het IgG-isotype vaak afwijkende glycosyleringspatronen vertoont, wat mogelijk bijdraagt aan het ontstaan en voortduren van de auto-immuunreactie.

Anti-CarP herkent gehomocitrullineerde eiwitten, die ontstaan via carbamylering van lysine. Dit proces kan worden bevorderd door ontsteking en externe factoren zoals roken.

AAPA's herkennen geacetyleerde eiwitten die ontstaan door acetylatie van lysine. Deze modificatie wordt beïnvloed door ontstekings- en metabole processen.

Naast het type auto-antistof is ook het isotype van belang. Antistoffen kunnen voorkomen als IgA, IgD, IgE, IgG of IgM. De meest belangrijke voor autoantistoffen in RA zijn IgA, IgG en IgM. IgM is het eerste isotype dat bij een immuunrespons wordt geproduceerd, en kan daarom inzicht geven in de vroege stadia van auto-immuniteit. IgA komt vooral voor op mucosale oppervlakken, zoals in de longen, de mond en het maag-darmkanaal, en kan duiden op een rol van de slijmvliezen bij het ontstaan van RA. IgG is het meest voorkomende isotype in het bloed en speelt een belangrijke rol in systemische immuunreacties.

Risicofactoren voor reumatoïde artritis en pathofysiologisch model

Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij de aanleg voor RA, met name het zogenoemde 'shared epitope' (SE), een 5 aminozuur lange sequentie gelegen in het HLA-DRB1-gen. Het HLA-DRB1-gen helpt het afweersysteem te reguleren en lichaamsvreemde eiwitten te herkennen. Daarnaast is een andere belangrijke genetische risicofactor varianten in het PTPTN22-gen, dat betrokken is bij de regulatie van afweercellen en het ontstaan van auto-immunreacties. Deze genetische risicofactoren zijn sterk geassocieerd met de ontwikkeling van ACPA-positieve RA. Daarnaast is roken een belangrijke omgevingsfactor die het risico op ACPA-positieve RA verhoogt. Roken wordt met name in verband gebracht met IgG-ACPA en reumafactor (RF).

Het pathofysiologisch model van RA wordt vaak beschreven als een proces in twee stappen: een 'first hit', waarbij genetische aanleg en omgevingsfactoren leiden tot de productie van auto-antistoffen, gevolgd door een 'second hit' die resulteert in klinisch manifeste RA, bijvoorbeeld door lokale ontsteking en activatie van immuuncellen in de gewrichten.

Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te verkrijgen in de rol van verschillende AMPA-isotypen bij RA, hun relatie tot genetische- en omgevingsrisicofactoren, en hun klinische relevantie. Door deze mechanismen beter te begrijpen, hopen we bij te dragen aan verbeterde diagnostiek, prognostiek en uiteindelijk aan nieuwe therapeutische strategieën voor RA.

Het proefschrift is opgebouwd uit vier thematische delen:

1. Genetische risicofactoren van reumatische ziekte: ten eerste wordt er gekeken naar genetische en immunologische achtergrond van reumatische ziekte. Vervolgens wordt er gekeken naar de genetische risicofactoren voor RA.
2. Omgevingsrisicofactoren: Hierin wordt de invloed van verschillende omgevingsrisicofactoren voor reumatoïde artritis, zoals roken en natrium, en hun rol bij de ontwikkeling van AMPA's bestudeerd.
3. AMPA isotypen: In dit deel worden de immuun mechanismen die leiden tot de productie van verschillende AMPA's en hun isotypen bestudeerd.
4. Klinische uitkomsten in relatie tot autoantistoffen: de relatie van autoantistoffen met klinische uitkomsten zowel binnen als buiten RA wordt bestudeerd.

Genetische risicofactoren van reumatische ziekte

Reumatische ziekten, waaronder RA, gaan vaak gepaard met overlappende kenmerken, dit kan het moeilijk maken om te differentiëren tussen unieke en overlappende ziektemechanismen. Dankzij recente ontwikkelingen in genetische technieken is het inzicht in de erfelijke factoren die een rol spelen bij

verschillende reumatische aandoeningen sterk verbeterd. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de genetische en immunologische achtergrond van diverse reumatische ziekten. Op basis van specifieke genetische kenmerken en de aanwezigheid van auto-antistoffen werden drie hoofdgroepen onderscheiden: (1) ziekten waarbij de adaptieve afweer, met name T- en B-cellen, verstoord zijn; (2) ziekten die geassocieerd zijn met HLA-klasse I-genen, een groep genen die betrokken zijn bij de presentatie van antigenen aan CD8+ T-cellen; en (3) ziekten die gekenmerkt worden door afwijkingen in de aangeboren afweer. Deze indeling draagt bij aan een beter begrip van de pathogenese van reumatische aandoeningen en ondersteunt de ontwikkeling van gerichte behandelingen. Zo heeft de identificatie van het HLA-DRB1 'shared epitope' (SE) als belangrijke risicofactor voor RA geleid tot nieuwe therapieën die zich specifiek richten op het onderdrukken van T-cel activatie, zoals abatacept.

Bij RA is erfelijkheid van groot belang. Genetische varianten zoals het SE en het PTPN22-gen verhogen vooral het risico op de ACPA-positieve vorm van RA. De relatie tussen deze genetische risicofactoren en andere AMPA's, zoals anti-acetylated protein antibodies (AAPA), is echter nog beperkt onderzocht. Daarom is de associatie tussen erfelijke risicofactoren en verschillende AMPA-antistoffen nader onderzocht in **hoofdstuk 7**. De resultaten van het onderzoek lieten zien dat SE en PTPN22 uitsluitend geassocieerd zijn met ACPA van het IgG-isotype, en niet met andere AMPA's of antistof-isotypen zoals IgA of IgM. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat elke AMPA een unieke biologische oorsprong en functie heeft, ondanks chemische overeenkomsten.

Vervolgens is in **hoofdstuk 3** gekeken naar een opvallend kenmerk van ACPA: de uitgebreide glycosylering, oftewel de aanhechting van suikergroepen, in het variabele deel van de antistof. Deze suikergroepen (VDG's) zijn vaker aanwezig bij mensen die later RA ontwikkelen. In preklinische stadia, dus nog voordat iemand RA heeft, bleek het SE-gen al invloed te hebben op de glycosylering, wat suggereert dat deze genetische factor vroeg in het ziekteproces actief is. In Japanse ACPA-positieve gezonde individuen werd deze associatie niet gevonden, wat aangeeft dat SE vooral een rol speelt bij de overgang van een asymptomatische fase naar RA. Of andere AMPA's ook zo sterk geglycosyleerd zijn als ACPA is nog onbekend en vormt een interessant onderwerp voor vervolgonderzoek.

Omgevingsfactoren voor reumatoïde artritis

Van de verschillende omgevingsfactoren is roken de bekendste risicofactor voor RA. Eerder onderzoek laat zien dat roken vooral geassocieerd is met de aanwezigheid van ACPA-IgG-antistoffen, mogelijk doordat roken leidt tot verhoogde citrullinatie in het longweefsel.

De relatie tussen roken en verschillende autoantistoffen is onderzocht in

hoofdstuk 4. De resultaten toonden aan dat roken niet alleen samenhangt met ACPA, maar ook met andere autoantistoffen zoals anti-CarP en RF.

Aangezien de longen een groot slijmvlies oppervlak vormen waarop roken zijn invloed uitoefent, is het relevant om te onderzoeken of roken ook specifiek verband houdt met IgA-typen van AMPA-antistoffen, die vooral in slijmvliezen voorkomen. In **hoofdstuk 7** is deze hypothese nader onderzocht. Opvallend was dat de associaties met roken vooral sterk waren voor de IgA-isotypen van ACPA en AAPA, en minder uitgesproken voor IgG. Omdat IgA-antistoffen met name voorkomen op slijmvliezen, zoals in longen en darmen, ondersteunen deze bevindingen de zogenoemde mucosale oorsprong hypothese. Deze theorie stelt dat RA mogelijk ontstaat in de slijmvliezen, waar onder invloed van omgevingsfactoren zoals roken gemodificeerde eiwitten worden gevormd dat in de juiste genetische context kan leiden tot de vorming van AMPA.

Hoewel er duidelijke verbanden werden gevonden tussen roken en verschillende IgA-antistoffen, gold dit niet voor alle typen. Zo werd voor anti-CarP-IgA geen duidelijke associatie met roken aangetoond, mogelijk vanwege de beperkte steekproefgrootte waarin deze antistof gemeten werd.

Verder werd een interactie gevonden tussen genetische aanleg (SE) en roken, maar alleen bij personen die zowel ACPA-IgG (geassocieerd met SE) als ACPA-IgA (geassocieerd met roken) positief waren. Interactie betekent dat het effect van SE en roken groter is dan op basis van hun individuele bijdragen verwacht zou worden – oftewel, de aanwezigheid van beide risicofactoren versterkt het risico op RA op een synergetische manier.

Voeding en dieet krijgen steeds meer aandacht als beïnvloedbare risicofactoren voor RA. Aangezien natrium (zout) mogelijk ontstekingsbevorderend kan zijn is hier verder naar gekeken in **hoofdstuk 5**. Met geavanceerde MRI-technieken is de hoeveelheid natrium in gewrichten, huid en spieren gemeten bij patiënten met ontstekingsreuma. In het kniegewricht werd een verhoogde natriumconcentratie gevonden in vergelijking met gezonde controles. Dit natrium bleek vooral gebonden aan andere moleculen, zoals glycosaminoglycanen in het kraakbeen, en was niet osmotisch actief. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat natrium in het gewricht direct een ontstekingsproces veroorzaakt. Waarschijnlijk is de verhoogde natriumconcentratie eerder een gevolg van weefselschade dan de oorzaak ervan. In huid en spieren werd geen significante toename van natrium gevonden. Deze studie biedt daarom geen ondersteuning voor het idee dat een natriumarm dieet een effectieve interventie is als preventie van RA.

Het startpunt van autoantistoffen bij RA

Vervolgens heeft het onderzoek zich gericht op de vraag: waar en wanneer ontstaat deze immuunreactie precies? Dit is beschreven in **hoofdstuk 6**.

Aangezien IgM antistoffen het eerste isotype zijn dat door het immuunsysteem wordt geproduceerd, concentreert dit hoofdstuk zich op AMPA-IgM, de vroegste vorm van deze antistoffen.

Uit metingen in een Japanse populatie zonder RA en bij patiënten met RA en andere ontstekingsreuma blijkt dat vooral AAPA-IgM (autoantistoffen gericht tegen geacetyleerde eiwitten) veel voorkomt, óók bij gezonde personen. Dit in tegenstelling tot ACPA-IgM of anti-CarP-IgM en alle AMPA-IgG. Dit suggereert dat de aanwezigheid van AAPA-IgM een onderdeel kan zijn van een normale immuunreactie, bijvoorbeeld na een infectie met bacteriën. Sommige bacteriën kunnen menselijke eiwitten acetyleren, waarna het immuunsysteem deze eiwitten als 'vreemd' herkent. Dierstudies ondersteunen deze visie: muizen produceren AMPA na injectie met geacetyleerde bacteriële eiwitten

Hierop is de hypothese gebaseerd, dat AMPAs aanvankelijk kunnen ontstaan als reactie op infecties, en bij een deel van de mensen – mogelijk door genetische aanleg of omgevingsfactoren (zoals roken) – uitgroeien tot auto-immuunziekten zoals RA. Daarbij speelt kruisreactiviteit een rol: AMPAs kunnen reageren op verschillende eiwitmodificaties (citrulline, acetyllysine en homocitrulline), waardoor een reactie op één type gemodificeerd eiwit kan overspringen naar anderen. Deze vroege antistofvorming biedt cruciale aanknopingspunten om RA in een heel vroeg stadium te begrijpen – en wellicht zelfs te voorkomen – door in te grijpen vóór de auto-immuniteit zich uitbreidt.

Klinische uitkomsten in relatie tot autoantistoffen

Autoantistoffen spelen niet alleen een rol in het ontstaansmechanisme van RA, maar zijn ook van klinisch belang. Ze kunnen namelijk helpen voorspellen hoe de ziekte zich verder ontwikkelt. Het is al bekend dat ACPA een belangrijke voorspeller is voor gewrichtsschade en dat patiënten met ACPA minder kans hebben om langdurig zonder medicatie klachtenvrij (remissie) te blijven.

In hoeverre verschillende AMPA's – zoals ACPA, anti-CarP en AAPA – samenhangen met ziekte-uitkomsten, zoals gewrichtsschade en de kans op medicatievrije remissie (SDFR), is onderzocht, in **hoofdstuk 8**. Dit onderzoek bevestigde dat ACPA de sterkste voorspeller is voor schade aan de gewrichten op röntgenfoto's, en dat patiënten met ACPA minder kans hebben op langdurige remissie zonder medicatie. Anti-CarP was in ACPA-negatieve patiënten een voorspeller van gewrichtsschade, echter heeft dit geen voorspellende waarde voor remissie. AAPA, dat bijna alleen samen voorkomt met ACPA, gaf geen extra informatie over het ziekteverloop bij ACPA-positieve patiënten. Dit betekent dat het testen van anti-CarP en AAPA geen meerwaarde heeft voor het inschatten van het ziekteverloop bij patiënten die ACPA-positief zijn.

Vervolgens is het onderzoek uitgebreid naar een ander ziektebeeld: de behandeling van melanoom (een vorm van huidkanker) met immuuntherapie

in **hoofdstuk 9**. Immuuntherapieën, en in het bijzonder PD-1-remmers zoals nivolumab en pembrolizumab, stimuleren het afweersysteem om kankercellen aan te vallen. Een bekende bijwerking van deze behandelingen is dat het immuunsysteem ook gezonde organen kan aanvallen, wat kan leiden tot auto-immuun bijwerkingen (immune-related adverse events, irAEs), zoals schildklierontsteking, darmontsteking of huiduitslag.

Bij patiënten met uitgezaaid melanoom is onderzocht of auto-antistoffen vóór en tijdens de behandeling samenhangen met het ontstaan van deze bijwerkingen. Een belangrijke bevinding was dat het al aanwezig zijn van anti-schildklierantistoffen, vooral bij vrouwen, het risico op het ontwikkelen van schildklierproblemen tijdens de behandeling sterk verhoogt. Het meten van deze antistoffen vóór en kort na de start van de therapie zou daarom een eenvoudige en waardevolle manier kunnen zijn om patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op deze bijwerkingen. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die de behandeling krijgen als aanvullende therapie naast operatief verwijderen van de tumor, zodat zij vooraf goed geïnformeerd kunnen worden over het risico op het ontwikkelen van een traag werkende schildklier, waarvoor levenslange behandeling nodig is. Deze bevinding is niet alleen van praktisch belang, maar geeft ook inzicht in hoe auto-immuunziekten ontstaan: auto-antistoffen die al aanwezig zijn, kunnen schade aanrichten zodra het afweersysteem extra wordt geactiveerd, bijvoorbeeld doordat T-cel remming wegvalt.

Andere auto-antistoffen, zoals ACPA of ANA, bleken niet voorspellend te zijn voor het ontstaan van specifieke bijwerkingen bij immuuntherapie in deze studie.

Conclusie

Deze thesis laat het belang zien van het bestuderen van risicofactoren en autoantistoffen, zowel bij reumatische ziekten als bij auto-immuunreacties die kunnen optreden na behandeling met immuuntherapie. Het onderzoek geeft nieuwe inzichten in de onderliggende ziekteprocessen en onderstreept de waarde van autoantistoffen als hulpmiddel om het ziekteverloop te voorspellen.

Wat betreft risicofactoren zijn de belangrijkste bevindingen dat het HLA-DRB1 shared epitope (SE) specifiek samenhangt met ACPA-IgG en via ACPA-glycosylering bijdraagt aan het ontstaan van RA. Roken blijkt vooral gerelateerd aan de aanmaak van AMPA-IgA, wat de theorie ondersteunt dat RA mogelijk kan beginnen in de slijmvliezen, zoals in de longen.

In de klinische praktijk blijkt ACPA de belangrijkste voorspeller te zijn voor zowel gewrichtsschade als ook voor de kans op langdurige medicatievrije remissie. Bij patiënten die ACPA-positief zijn, hebben anti-CarP en AAPA geen extra voorspellende waarde.

Bij melanoompatiënten die behandeld worden met PD-1-remmers is een duidelijk verband gevonden tussen het ontstaan van schildklierontsteking en al bestaande schildklierautoantistoffen, met name bij vrouwen. De aanwezigheid van antistoffen gericht tegen de schildklier kan als biomarker worden gebruikt voor het voorspellen van schildklierontsteking tijdens behandeling met PD1-remmers. De arts kan indien autoantistoffen tegen de schildklier aanwezig zijn vooraf met de patiënt het risico bespreken op het ontstaan van een traag werkende schildklier, waarvoor levenslange behandeling nodig is.

Aldus dragen deze bevindingen bij aan een beter begrip van het ontstaan van RA. Daarnaast maken auto-antistoffen een meer persoonlijke benadering van de behandeling mogelijk. In RA voorspelt ACPA positiviteit een ernstiger ziekte beloop. En in melanoom patiënten behandelt met immuuntherapie voorspellen auto-antistoffen gericht tegen de schildklier schildklierontsteking. Op basis van deze kenmerken kan een persoonlijke behandeling worden ingesteld.