



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **The value of rheumatoid arthritis autoantibodies in disease pathogenesis and treatment prognosis**

Moel, E.C. de

### **Citation**

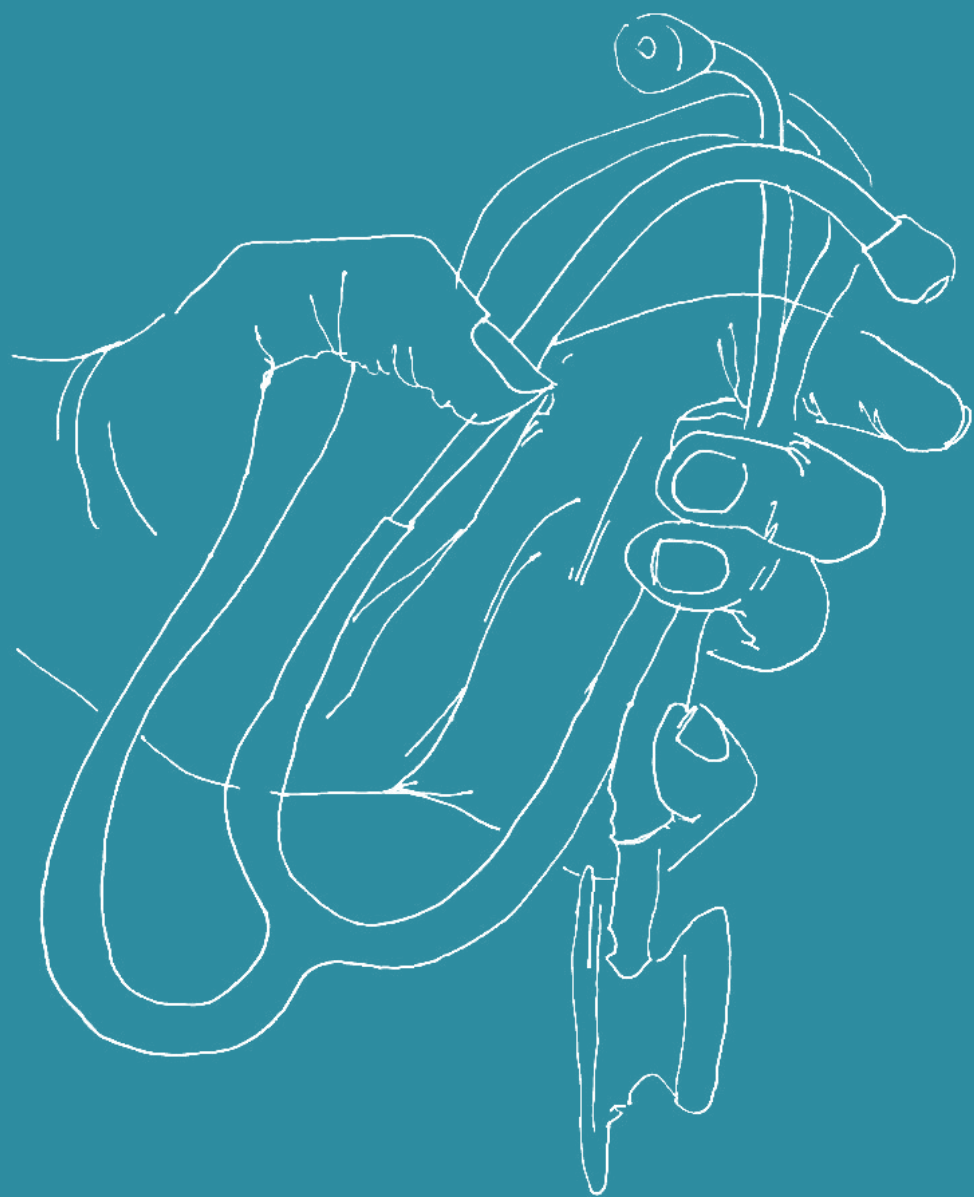
Moel, E. C. de. (2026, April 7). *The value of rheumatoid arthritis autoantibodies in disease pathogenesis and treatment prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4302760>

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/1887/4302760>

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



## APPENDICES

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

List of publications

---

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Reumatoïde artritis (RA) is een ernstige auto-immuunziekte van onbekende etiologie, die symmetrisch de kleine gewrichten van handen en voeten aantast. RA manifesteert zich meestal met klachten zoals gewrichtspijn, zwelling, stijfheid en vermoeidheid, wat een aanzienlijke impact heeft op de kwaliteit van leven en productiviteit van patiënten. Onbehandeld leidt RA tot progressieve gewrichtsschade en invaliditeit.

RA wordt geclassificeerd in seropositieve en seronegatieve RA, op basis van de aanwezigheid of afwezigheid van specifieke autoantilichamen in het serum van patiënten. Seropositieve RA wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van reumafactor (RF) en/of antistoffen tegen gecitrullineerde peptiden (*anti-citrullinated protein antibodies*; ACPAs), terwijl seronegatieve RA deze conventionele autoantilichamen mist. Seropositieve RA patiënten hebben een agressievere ziektefenotype, hogere ziekteactiviteit, snellere radiografische progressie en slechtere behandelingsresponsen vergeleken met seronegatieve patiënten.

Autoantilichamen spelen een waarschijnlijk cruciale rol in de pathogenese van RA. RF was het eerste autoantilichaam welke bij RA werd gevonden, en wordt gedetecteerd bij ongeveer 60-70% van de patiënten. RF is opgenomen in zowel de classificatiecriteria van de American College of Rheumatology uit 1987 als de ACR/EULAR-criteria uit 2010 en is geassocieerd met ernstiger gewrichtsschade en extra-articulaire manifestaties. RF richt zich op het Fc-deel van IgG en bestaat uit verschillende isotypen, waarbij IgM het meest voorkomt. RF is betrokken bij de vorming van immuuncomplexen, vooral in de synoviale vloeistof, waar RF de ontsteking kan bevorderen door stimulatie van pro-inflammatoire cytokineproductie.

ACPAs zijn zeer specifieke biomarkers voor RA, gedetecteerd bij ongeveer 70-80% van de patiënten. Ze richten zich op gecitrullineerde eiwitten zoals fibrinogeen, vimentine,  $\alpha$ -enolase en collageen type II. De aanwezigheid van ACPAs correleert met ernstiger ziektefenotypes, snellere radiografische progressie en slechtere behandelingsresponsen. ACPAs kunnen al jaren voor het begin van klinische symptomen in het serum van RA-patiënten worden gedetecteerd, wat wijst op hun betrokkenheid bij de preklinische stadia van de ziekteontwikkeling.

Naast RF en ACPA zijn er steeds meer autoantilichamen tegen andere post-translationele modificaties ontdekt, de zogenoemde anti-modified protein antibodies (AMPAs). Antilichamen tegen gecarbamylerde eiwitten (*anti-carbamylated protein antibodies*, anti-CarP) worden gedetecteerd bij ongeveer 30-40% van de patiënten. Anti-acetylated protein antibodies (AAPA) richten zich op geacetylerde eiwitten, maar hun klinische betekenis en functionele rol in de ziektepathogenese is onduidelijk. Een nog nieuwere groep antilichamen richt zich op producten gevormd door de reactie van

malondialdehyde (MDA) en acetaldehyde met lysine in eiwitten (*anti-malondialdehyde-acetaldehyde adduct antibodies* anti-MAA).

De ontwikkeling van autoantilichamen wordt beïnvloed door genetische en omgevingsfactoren. De belangrijkste genetische risicofactor is een gedeelde aminozuursequentie (positie 70–74) op HLA-DRB1, bekend als het *shared epitope* (HLA-SE), sterk geassocieerd met ACPA-positieve RA. Omgevingsrisicofactoren, zoals roken en blootstelling aan inhalantia, hebben ook sterkere associaties met ACPA-positieve RA. Beschermende HLA-allelen, zoals HLA-DRB1\*13, benadrukken dat genetische predispositie complex en tweezijdig is.

Hoewel RA al duizenden jaren voorkomt en zelfs in skeletresten en 17e-eeuwse Nederlandse schilderkunst is beschreven, bleef de ziekte tot zo'n 50 jaar geleden grotendeels onbehandelbaar. Met de introductie van ziekte-modificerende anti-reumatische middelen (DMARDs), later gevolgd door biologicals en small molecules, is ziekte-remissie nu voor veel patiënten haalbaar. Toch blijft het bereiken van een medicatievrije remissie (*drug-free remission, DFR*) bij slechts 10–20% van de patiënten mogelijk. DFR is pathofysiologisch bijzonder interessant, omdat dit wellicht een toestand van 'echte' immunologische remissie weerspiegelt, waarin de onderliggende auto-immunprocessen tot rust zijn gebracht. Welke patiënten dit kunnen bereiken en welke immunologische mechanismen hieraan ten grondslag liggen, is echter grotendeels onbekend.

Autoantilichamen spelen hierin mogelijk een sleutelrol. Seropositiviteit is doorgaans geassocieerd met slechtere behandeluitkomsten en meer gewrichtsschade, waardoor er veel interesse bestaat in de prognostische waarde van de samenstelling en eigenschappen van autoantilichamen bij RA. Toch is het nog onduidelijk of veranderingen in autoantilichaamniveaus of -profielen daadwerkelijk iets zeggen over het bereiken van immunologische remissie en DFR. Eerdere studies laten tegenstrijdige resultaten zien, vooral met betrekking tot de relatie tussen fluctuaties in antilichaamniveaus en ziekteactiviteit. Daarnaast is er behoefte aan aanvullende biomarkers, zoals calprotectine, die mogelijk gevoeliger indicatoren zijn van resterende ziekteactiviteit en kunnen helpen bij beslissingen rondom DMARD-afbouw.

Tegelijkertijd hebben recente ontwikkelingen in de oncologie, zoals immuuncheckpointremmers (immune checkpoint inhibitors, ICIs), nieuwe vragen opgeroepen. Deze therapieën kunnen auto-immuunbijwerkingen veroorzaken (*immune-related adverse events, irAEs*), die soms sterk lijken op reumatische ziektebeelden. Het bestuderen van autoantilichamen in dit kader kan niet alleen helpen bij het voorspellen van irAEs, maar ook nieuwe inzichten bieden in de rol van autoantilichamen bij het ontstaan van klassieke auto-immuunziekten zoals RA.

De belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift waren dan ook:

- Het karakteriseren van de relatie tussen genetische en omgevingsrisicofactoren en het AMPA-profiel in verschillende RA-populaties.
- Het beschrijven van longitudinale veranderingen in kenmerken van het AMPA-profielen en het onderzoeken van hun prognostische waarde voor vroege behandeluitkomsten en DFR.
- Het beoordelen van calprotectine als marker van resterende ontsteking bij patiënten in remissie, en als klinisch hulpmiddel bij het afbouwen van DMARDs.
- Het onderzoeken van autoantilichaamvorming en de relatie met irAEs bij behandeling met ICIs.

**Hoofdstuk 2** onderzocht de geo-epidemiologie van AMPAs (anti-CarP, anti-MAA en anti-AcVim) in vier etnisch diverse ACPA-positieve RA-populaties: Nederland, First Nations (Canada), Japan en Zuid-Afrika. We vonden duidelijke verschillen in AMPA-prevalentie en -niveaus tussen de cohorten, maar deze hingen vooral samen met variaties in totale IgG-spiegels en niet met klassieke genetische en omgevingsrisicofactoren zoals HLA-SE of roken. Dit sluit aan bij eerdere studies dat anti-CarP vaker voorkomt in niet-Westerse populaties, terwijl data over anti-MAA en anti-AcVim nauwelijks beschikbaar waren. Onze resultaten suggereren dat de ontwikkeling van een brede AMPA-respons een gemeenschappelijk eindpunt is van verschillende ziekteprocessen, onafhankelijk van de oorspronkelijke post-translationele modificatie of het antigeen dat de B-cel herkende. Dit impliceert dat populatiespecifieke risicofactoren mogelijk minder bepalend zijn voor AMPA-vorming dan gedacht, en dat de brede AMPA-respons een fundamenteel kenmerk is van seropositieve RA.

**Hoofdstukken 3–5** onderzochten uitgebreid de diversiteit van het autoantilichaamprofiel in RA en de implicaties hiervan voor behandeluitkomsten. Het profiel bleek zeer breed, met herkenning van verschillende peptiden en modificaties, en met uitgebreid isotypegebruik.

In **hoofdstuk 3** werd aangetoond dat een breder autoantilichaamprofiel bij baseline samenhang met een sterkere vroege behandelrespons in de IMPROVED-studie, waarschijnlijk doordat dit profiel een actieve, maar ook goed onderdrukbare auto-immuunrespons weerspiegelt. Tegelijkertijd ging een breed profiel gepaard met een kleinere kans op vroege DFR tijdens afbouwopgingen. Op de langere termijn was echter alleen anti-CCP2 IgG-seropositiviteit geassocieerd met het niet behalen van DFR, wat aansluit bij de literatuur dat ACPA-memory B-cellen en langlevende plasmacellen therapieresistent zijn. Deze bevindingen impliceren dat autoantilichaamprofielen vooral informatief zijn voor vroege behandelrespons, maar dat anti-CCP2-seropositiviteit de sterkste voorspeller blijft voor ongunstige lange termijnuitkomsten.

**Hoofdstuk 4** onderzocht of seroconversie naar autoantilichaam-negativiteit betekenisvol was. Een deel van de patiënten werd seronegatief, maar was dit niet geassocieerd met betere kansen op langdurige DFR. Dit suggereert dat seroconversie geen marker is voor ‘immunologische remissie’, waarbij de onderliggende auto-immunoprocessen daadwerkelijk tot rust zijn gekomen.

**Hoofdstuk 5** richtte zich op veranderingen in autoantilichaamniveaus over de tijd. Niveauperanderingen bleken grotendeels het gevolg van immunosuppressieve therapie en hadden geen voorspellende waarde voor ziekteactiviteit, functionele status, DFR of radiografische progressie. Dit wijst erop dat (veranderingen in) autoantilichaamniveaus weinig directe informatie geven over de immunopathologie die RA in stand houdt, maar eerder de mate van ontstekingsremming weerspiegelen. Het ondersteunt het idee dat de autoantistofproducerende cellen in niches zoals beenmerg grotendeels blijven bestaan, zelfs bij klinische remissie.

**Hoofdstuk 6** onderzocht calprotectine als biomarker voor subklinische ontsteking en flare na DMARD-afbouw, in de IMPROVED- en RETRO-studie. In RETRO was een hoger calprotectineniveau geassocieerd met een verhoogd risico op flare binnen 12 maanden, bovenop conventionele klinische parameters. In IMPROVED werd dit verband niet gevonden, mogelijk door verschillen in populatie, definitie van remissie en gebruikte therapieën. Deze discrepanties benadrukken zowel het potentieel van calprotectine als een marker voor residuele ziekteactiviteit, als de huidige onzekerheid over de toepasbaarheid in de klinische praktijk.

**Hoofdstuk 7** richtte zich op immuun-gerelateerde bijwerkingen (irAEs) door immuuncheckpointremmers (ICIs). Bij een aanzienlijk deel van de melanoompatiënten die ipilimumab kregen, ontstonden nieuwe autoantilichamen, vooral tegen de schildklier. Deze ontwikkeling ging samen met een iets betere overleving en therapierespons, en bij sommige patiënten met latere schildklierdisfunctie onder PD-1-remming. Dit suggereert dat autoantilichaamvorming een marker kan zijn voor krachtige immuunactivatie die zowel tumoren als zelfweefsels treft. Opvallend was dat klassieke RA-antilichamen (anti-CCP2 en RF) nauwelijks werden geïnduceerd en ook zelden aanwezig waren bij patiënten met reumatische irAEs. Dit wijst erop dat de mechanismen die ten grondslag liggen aan autoantilichaamvorming bij RA anders zijn dan bij reumatische irAEs. Juist deze verschillen maken het onderzoeksveld bijzonder interessant: ICIs bieden een uniek model om te begrijpen hoe auto-immuniteit ontstaat, en kunnen nieuwe inzichten opleveren die zowel bijdragen aan veiligere en effectievere kankerimmunotherapie als aan beter begrip en behandeling van klassieke auto-immuunziekten zoals RA.

## Conclusie

Samengevat laten de studies in dit proefschrift zien dat autoantilichaamprofielen belangrijk zijn voor de vroege behandelrespons in RA, maar slechts beperkte waarde

hebben voor het voorspellen van langdurige DFR of het stoppen van onderliggende auto-immuunprocessen. Calprotectine is een veelbelovende marker van subklinische ontsteking, maar de inconsistentie tussen cohorten verhindert voorlopig brede toepassing. Autoantilichaamontwikkeling tijdens ICI-therapie illustreert hoe immunosuppressie zowel gewenste anti-tumorreacties als ongewenste auto-immuniteit kan veroorzaken. Gezamenlijk benadrukken deze bevindingen dat autoantilichamen en biomarkers belangrijke bouwstenen zijn om RA en aanverwante auto-immuunziekten beter te begrijpen, maar dat meer onderzoek nodig is om ze te vertalen naar klinisch bruikbare voorspellers voor gepersonaliseerde behandeling en veilige DMARD-afbouw.

