Universiteit
Leiden
The Netherlands

Dysregulation of autoreactive B cell responses in autoimmune diseases: from initial triggering to persistent activation

Neppelenbroek, S.

Citation

Neppelenbroek, S. (2026, July 9). *Dysregulation of autoreactive B cell responses in autoimmune diseases: from initial triggering to persistent activation*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4307822

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/1887/4307822

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

A

Addendum

Nederlandse Samenvatting
Portfolio
Curriculum Vitae
List of Publications
Acknowledgements

Nederlandse samenvatting

B cellen spelen een belangrijke rol in het humane immuunsysteem doordat ze cruciaal zijn in de bescherming tegen ziekteverwekkers. Om deze bescherming te bieden kunnen B cellen verschillende functies uitvoeren, zoals het produceren van antilichamen die ziekteverwekkers neutraliseren. B cellen hebben de mogelijkheid om tegen vele verschillende microben te reageren, zich aan te passen aan de ziekteverwekker en langdurige immuniteit te genereren. De reactie van B cellen op ziekteverwekkers is sterk gereguleerd, zodat er een effectieve immuunreactie gegenereerd wordt die geen schade aan het lichaam veroorzaakt.

Als de sterke regulatie van B cellen verloren gaat, kunnen er reacties van B cellen tegen het eigen lichaam ontstaan. Deze reacties worden veroorzaakt door autoreactieve B cellen die actief reageren op lichaamseigen structuren. De aanwezigheid van autoreactieve B cel reacties is kenmerkend voor veel auto-immuunziekten. Autoreactieve B cellen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in het ziekteproces van auto-immuunziekten, aangezien therapieën die doelgericht B cellen verwijderen effectief zijn in deze ziekten.

Systemische sclerose (SSc) is een auto-immuunziekte waarin autoreactieve B cellen een belangrijke rol spelen. SSc is een complexe ziekte die klinisch gekenmerkt wordt door vasculopathie en fibrose van de huid en interne organen. Alhoewel SSc een zeldzame ziekte is, heeft het een hoge morbiditeit en mortaliteit doordat de functie van verschillende organen sterk kunnen worden aangetast door de ziekte. De klinische presentatie, ernst en progressie van de ziekte verschilt sterk tussen patiënten. De behandeling van SSc richt zich met name op het remmen van ziekteprogressie door middel van verschillende medicaties, zoals immunosuppressiva, fibrose inhibitors en autologe stamceltransplantatie.

Om het ontstaan van complicaties van SSc beter te begrepen en effectievere behandelingen te ontwikkelen, is een beter begrip van onderliggende mechanismen van het ziekteproces essentieel. Een belangrijk kenmerk van SSc is de aanwezigheid van autoreactieve B cel reacties die eiwitten uit de kern van lichaamseigen cellen (nucleaire antigenen) herkennen. De aanwezigheid van deze autoreactieve B cellen is sterk geassocieerd met het ontstaan van de ziekte, met specifieke subtypes van de ziekte en met complicaties van de ziekte. Ook zijn therapieën gericht op B cellen erg effectief in SSc. Op basis van deze klinische bevindingen is het waarschijnlijk dat autoreactieve B cellen een belangrijke rol spelen in het ziekteproces van SSc.

Een andere auto-immuunziekte waarin autoreactieve B cellen een rol spelen is reumatoïde artritis (RA). RA is een veelvoorkomende auto-immuunziekte waarin met name gewrichten worden aangetast door ontstekingsreacties die leiden tot zwelling en pijn. De behandeling van RA richt zich met name op het voorkomen van ontstekingen door immunosuppressiva. Deze medicijnen kunnen de ziekte niet genezen en moeten langdurig ingenomen worden om opvlammingen van de ziekte te voorkomen. Een belangrijk kenmerk van het ziekteproces bij mensen met RA is de aanwezigheid van autoreactieve B cellen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten. Deze autoreactieve B cel reactie wordt sterkt geassocieerd met het ontstaan van de ziekte, een verhoogd risico voor ziekte opvlammingen en relatief zeldzaam voorkomen van patiënten waarin de

ziekte onder controle kan worden gehouden zonder medicatie. Deze klinische associaties zijn een sterke indicatie dat autoreactieve B cellen tegen gecitrullineerde eiwitten een belangrijke rol spelen in RA.

Vele aspecten van de verstoorde regulatie van autoreactieve B cel reacties en hun exacte rol in auto-immuunziekten worden nog onvoldoende begrepen. Het doel van deze thesis is om mechanismen te ontrafelen die onderliggend zijn aan het ontstaan, de dynamiek en rol van autoreactieve B cel reacties in auto-immuunziekten. Inzichten in deze mechanismen zijn essentieel om ziekteprocessen in auto-immuunziekten beter te begrijpen. Deze nieuwe inzichten zouden kunnen leiden tot de ontwikkeling van betere behandelingen, tot de identificatie van nieuwe behandelstrategieën en uiteindelijk tot mogelijkheden om deze ziekten te voorkomen en genezen.

In **hoofdstuk 1** worden algemene concepten over de regulatie van B cellen geïntroduceerd. Het begrijpen van deze concepten in de context van beschermende B cel reacties tegen ziekteverwekkers vormt de basis om te kunnen onderzoeken hoe die processen verkeerd gaan bij reacties van B cellen tegen lichaamseigen structuren in auto-immuunziekten. Er zijn verschillende mechanismen tijdens de ontwikkeling en differentiatie van B cellen die de ontwikkeling en differentiatie van autoreactieve B cellen voorkomen. Het doorbreken van deze mechanismen leidt tot het ontstaan van autoreactieve B cel reacties die kenmerkend zijn voor auto-immuunziekten.

Hoofdstuk 2 omvat een literatuurstudie over de rol van autoreactieve B cellen in SSc. SSc wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van autoreactieve B cel reacties tegen nucleaire antigenen. Autoantilichamen geproduceerd door deze autoreactieve B cel reacties worden vaak gebruikt als klinische biomarkers aangezien ze sterk associëren met klinische kenmerken van de ziekte. Deze associaties, samen met het klinische effect van B cel gerichte therapieën, wijzen erop dat autoreactieve B cellen waarschijnlijk een belangrijk zijn in het ziekteproces van SSc. Echter, hoe deze B cel reacties ontstaan en bijdragen aan de ziekte is onduidelijk omdat er nog weinig onderzoek is gedaan naar de bijdrage van autoantilichamen en autoreactieve B cellen aan ziekteprocessen in SSc.

Hoofdstuk 3 beschrijft een onderzoek waarin autoreactieve B cellen in SSc gekarakteriseerd worden. Dit hoofdstuk richt zich specifiek op B cellen die gericht zijn tegen het nucleaire antigen topoisomerase 1 (TOP1). Deze TOP1-reactieve B cellen hebben een fenotype die typerend is voor sterk geactiveerde B cellen. Daarnaast zijn deze cellen vaak klonaal geëxpandeerd. Samen wijzen deze bevindingen op de actieve stimulatie van TOP1-reactieve B cellen in SSc.

Hoofdstuk 4 bevat een moleculaire en functionele analyse van antilichamen gericht tegen TOP1 om beter te begrijpen hoe TOP1-reactieve B cellen geactiveerd worden. Door het generen van monoklonale TOP1-reactieve antilichamen werd er een opmerkelijke heterogeniteit gevonden tussen verschillende anti-TOP1 antilichamen van SSc patiënten. Een deel van de antilichamen herkent TOP1 namelijk beter wanneer TOP1 gebonden is aan DNA. Een betere herkenning van TOP1-DNA complexen door antilichamen van SSc patiënten associeert met anti-TOP1 antilichaam levels en met de ernst van interstitiële

longziekte. Daarnaast worden immunostimulerende eigenschappen van TOP1-reactieve autoantilichamen versterkt door de verbeterde herkenning van TOP1-DNA complexen en beïnvloedt deze herkenning de activatie van TOP1-reactieve B cellen.

In **hoofdstuk 5** wordt een mogelijke rol van microben in het stimuleren van autoreactieve B cellen onderzocht. In dit hoofdstuk wordt er gevonden dat een deel van de autoantilichamen gericht tegen humaan TOP1 ook TOP1 afkomstig van de microbe *Saccharomyces cerevisiae* kan herkennen. Microbieel TOP1 kan daardoor ook TOP1-reactieve B cellen activeren. Daarnaast komen antilichamen gericht tegen microbieel TOP1 vaker voor in SSc patiënten met ernstige ziekte. Deze bevindingen duiden op de mogelijkheid dat microben een belangrijke rol kunnen spelen in het activeren en stimuleren van TOP1-reactieve B cel reacties in SSc.

Hoofdstuk 6 beschrijft een onderzoek naar de relatie tussen de dynamiek van autoreactieve B cel reacties gericht tegen gecitrullineerde eiwitten en klinische ziekteactiviteit in RA. Autoreactieve B cellen die gecitrullineerde eiwitten herkennen hebben een sterk geactiveerd fenotype onafhankelijk van de klinische activiteit van de ziekte. Zelfs in patiënten waarin verschillende ontstekingsremmers de ziekteactiviteit effectief onderdrukken blijven de autoreactieve B cellen actief. Deze aanhoudende activiteit duidt op de blijvende aanwezigheid van immunologische ziekteactiviteit die eventuele opvlammingen van ziekte zou kunnen veroorzaken en het chronische karakter van RA zou kunnen verklaren.

Hoofdstuk 7 beschrijft de ontwikkeling van een methode om autoreactieve B cellen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten beter te kunnen identificeren. Sommige antilichaam-producerende B cellen hebben een lage expressie van de B cel receptor op hun oppervlakte, waardoor deze cellen niet aangekleurd kunnen worden met fluorescerend antigen door middel van een oppervlakte kleuring. Om deze cellen toch te kunnen identificeren is er een intracellulaire kleuring met fluorescerend antigen nodig. De ontwikkelde methode kan worden gebruikt om de dynamiek van autoreactieve B cel reacties in auto-immuunziekten beter te kunnen onderzoeken.

In **hoofdstuk 8** worden alle bevindingen uit dit proefschrift op een samenvattende manier beschreven en de relevantie van deze bevindingen voor het begrijpen van de biologie van autoreactieve B cel reacties in reumatische auto-immuunziekten bediscussieerd.