

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

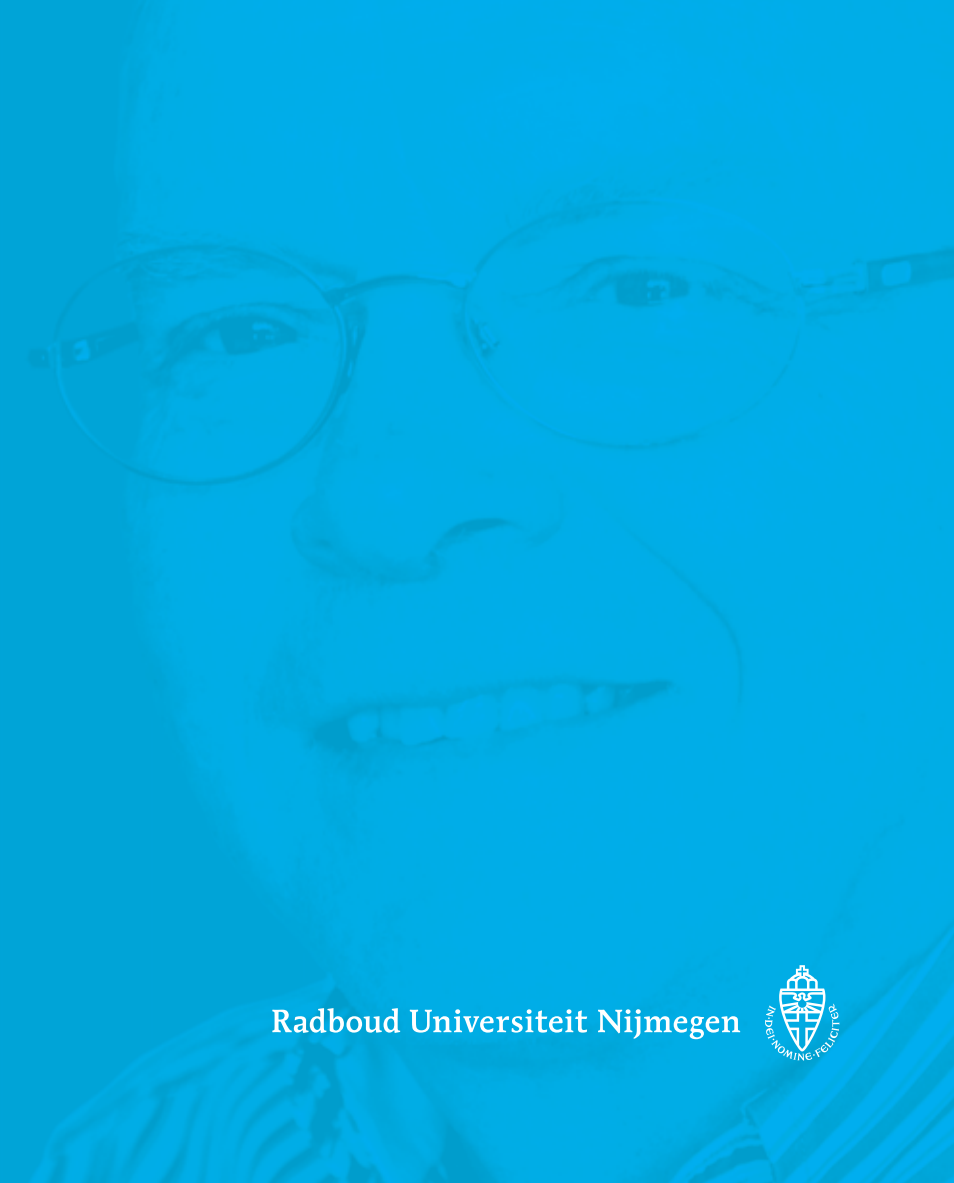
For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/27000>

Please be advised that this information was generated on 2021-06-25 and may be subject to change.

# RA, RA, wat is dat?

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. W. J. VAN VENROOIJ



Radboud Universiteit Nijmegen



RA, RA, WAT IS DAT?

*Aan allen die hebben meegholpen*

## **RA, RA, wat is dat?**

*Rede uitgesproken bij het aftreden als hoogleraar Biochemie aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica van de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 13 oktober 2005*

**door prof. dr. W. J. van Venrooij**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen  
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN-10 909020005-3  
ISBN-13 9789090200057

© Prof. dr. W. J. van Venrooij, Nijmegen, 2005

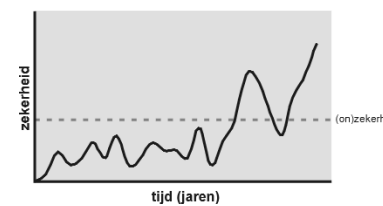
Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,  
geachte aanwezigen*

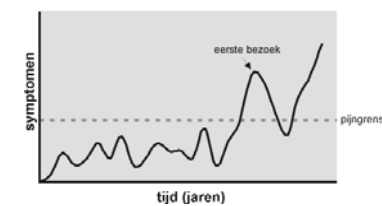
Het was half vier in de ochtend en ik had een humeur dat hoort bij een negentienjarige na een vruchteloze nacht doorzakken. Ik fietste van studentenvereniging Veritas naar huis, had maling aan alles, en besloot spontaan een wereldrecord verkeersovertredingen te vestigen. U moet de moeilijkheidsgraad van zo'n recordpoging niet onderschatten. Allereerst dient men nauwkeurig te kunnen tellen en dat valt niet mee met een spijker in je hoofd. Daarnaast is een grondige kennis van de verkeersregels noodzakelijk, want je moet een overtreding wel kunnen herkennen.

U begrijpt mijn voldoening toen ik de eerste vijftig overtredingen binnen vijftien minuten kon noteren. Mijn humeur knapte zienderogen op, en ik was juist met losse handen en zonder richting aan te geven een rotonde linksom aan het ronden, toen daar die politiewagen stond met daarin twee wakkere agenten. Die had ik niet verwacht op dit uur van de dag. Zij vroegen mij wat ik aan het doen was, en ik vertelde hun dat ik proefondervindelijk aan het onderzoeken was of je geen tijdwinst kon boeken door rotondes voortaan linksom te nemen. Ook de agenten bleken dit een interessant probleem te vinden en ze boden mij spontaan hulp aan die ik niet kon weigeren. Ik moest de rotonde diverse keren linksom en rechtsom voltooien waarbij zij de tijden opnamen die ik nodig had voor deze exercitie. Daarbij werd scherp opgelet of ik steeds even hard reed, en wanneer de twee gezagsdragers daaraan twijfelden moest ik opnieuw beginnen. Het zal u niet verbazen dat de uitslag van dit onderzoek de wet in het gelijk stelde. Mede daarom ronden wij rotondes nog steeds rechtsom.

Ik deed die ochtend een aantal ontdekkingen. Ten eerste dat onderzoek doen mijn humeur ten goede kwam; ten tweede dat onderzoek doen behoorlijk vermoeiend kan zijn, en ten derde dat samenwerking voor onderzoekers onontbeerlijk is. Later in mijn studie werden deze eerste indrukken keer op keer bevestigd en versterkt, en als je van mijn ontwikkeling tot wetenschappelijk onderzoeker een grafische voorstelling zou maken dan zou die er ongeveer uitzien als figuur 1. Meerdere stimulansen om onderzoek te doen, en diverse bevestigingen dat onderzoek leuk is kan uiteindelijk leiden tot de definitieve diagnose dat je onderzoeker bent of wilt worden.



Figuur 1: De langzame ontwikkeling tot wetenschappelijk onderzoeker.



Figuur 2: De langzame ontwikkeling van een auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis.

Waarom vertel ik u dit? De grafiek van figuur 1 is nagenoeg identiek aan de ontwikkeling van een auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis (RA) (Figuur 2). Ook deze ziekte begint vaak al jaren voordat de uiteindelijke diagnose gesteld kan worden, en kenmerkt zich door 'ups en downs' met klachten, die zeker in het begin onvoldoende kunnen zijn om naar de dokter te gaan. Maar uiteindelijk wordt de patiënt, die zich nog geen patiënt voelt, toch ongerust; de pijnen worden meer en meer reëel, en hij of zij gaat naar de huisarts. Dan duurt het dikwijls nog wel maanden tot een jaar voordat de definitieve diagnose kan worden gesteld. Op dat moment kan er reeds aantoonbare schade zijn aangericht in het gewricht. En dat is jammer, want zulke schade kan in heel veel gevallen worden vermeden door eerder te starten met behandeling.

Er zijn de laatste vijftien jaren uitstekende therapeutische middelen op de markt gekomen die in staat zijn gebleken de voortgang van de ziekte tot staan te brengen, en het is uit diverse klinische onderzoeken ook duidelijk geworden dat deze middelen het meest effectief zijn wanneer ze vroeg in de ontwikkeling van de ziekte worden toegepast<sup>1</sup>. Maar een behandeling in een vroeg stadium van de ziekte vereist ook een snelle en correcte diagnose, en dat laatste is niet gemakkelijk. Het zou dus ideaal zijn wanneer een test ontwikkeld zou kunnen worden die de clinicus bij een positieve uitslag vertelt dat de ziekte RA zich aan het ontwikkelen is. Maar voor het ontwikkelen van een goede test moet je eerst weten wat er aan de hand is in een ontstoken gewricht. En hier komt de biochemie de clinicus te hulp, want het is allemaal pure chemie wat er zich in een ontstoken weefsel afspeelt.

#### PATIËNTEN MET EEN AUTO-IMMUUNZIEKTE MAKEN AUTO-ANTISTOFFEN

Onze gezondheid wordt bewaakt door een interne veiligheidsdienst die wij het immuunsysteem noemen. Normaliter maakt ons immuunsysteem heel precies onderscheid tussen vriend en vijand. Het laat de eigen 'zelf' componenten met rust, terwijl het vreemde 'niet-zelf' complexen aanvalt. Dit laatste leidt dan meestal tot een immunologische reactie die zich onder andere uit in de vorming van antistoffen. Wanneer het immuunsysteem per abuis de eigen 'zelf' componenten aanvalt spreekt men van auto-immuniteit, en auto-immuniteit gaat gepaard met de productie van auto-antistoffen, antistoffen die je eigen cellen of onderdelen daarvan aanvallen. In bepaalde gevallen kan dat leiden tot langzame afbraak van het eigen systeem, en dan heeft de patiënt een auto-immuunziekte. Voorbeelden zijn de afbraak van gewrichten zoals bij RA, het verdwijnen van insuline-producerende cellen bij suikerziekte en de teloorgang van zenuwcellen bij multiple sclerose.

#### WAAROM MAKEN PATIËNTEN DEZE AUTO-ANTISTOFFEN?

Bij mijn oratie in 1995 was het antwoord op deze vraag eenvoudig: wij weten het niet. Wat we toen wel wisten was dat erfelijke factoren van belang zijn, en dat vrouwelijke hormonen een rol lijken te spelen omdat de ziekte meer bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. Een derde belangrijke factor voor het ontwikkelen van auto-immuniteit is een zogenaamde omgevingsfactor, een stimulans van buiten die het proces in gang zet. Zo'n stimulans kan bijvoorbeeld een infectie door een virus of bacterie zijn.

Sinds de jaren tachtig is de theorie van 'moleculaire mimicry' erg populair. Deze theorie houdt in dat het immuunsysteem een normale immunologische reactie geeft op eiwitten van bijvoorbeeld een binnengedrongen virus. Toevallig maakt het immuunsysteem echter antistoffen tegen een deel van het virale eiwit dat sterk lijkt op een van de eigen eiwitten, en dat heeft tot gevolg dat dit eigen eiwit ook wordt aangevallen, zelfs wanneer het virus allang verdwenen is. Deze theorie gaat er dus van uit dat bij patiënten met een auto-immuunziekte het immuunsysteem gefaald heeft, en zich heeft laten foppen door een sterk gelijkend viraal of bacterieel eiwit. Harde bewijzen voor dit fopmechanisme zijn nooit gevonden, maar dat wil natuurlijk niet zeggen dat 'moleculaire mimicry' geen rol speelt bij de ontwikkeling van auto-immuniteit.

Rond de jaren negentig werd echter steeds duidelijker dat ook giftige chemische stoffen of agressieve geneesmiddelen kunnen leiden tot auto-immuniteit. Wanneer je bijvoorbeeld muizen met een bepaalde genetische achtergrond kwik in het eten geeft, dan ontwikkelen deze proefdieren een ziekte die veel lijkt op de auto-immuunziekte sclerodermie en maken ze auto-antistoffen die ook door bepaalde patiënten met sclerodermie worden geproduceerd<sup>2</sup>. Ook gebeurtenissen waarbij grootschalige blootstelling aan giftige stoffen plaats vond (bijvoorbeeld het olijfolieschandaal in Spanje in 1981 en de Bijlmerramp in 1992) kenmerken zich doordat jaren later een verhoogd aantal auto-immuunpatiënten aanwezig bleek te zijn in de groep mensen die blootgesteld waren aan deze giftige stoffen<sup>3</sup>.

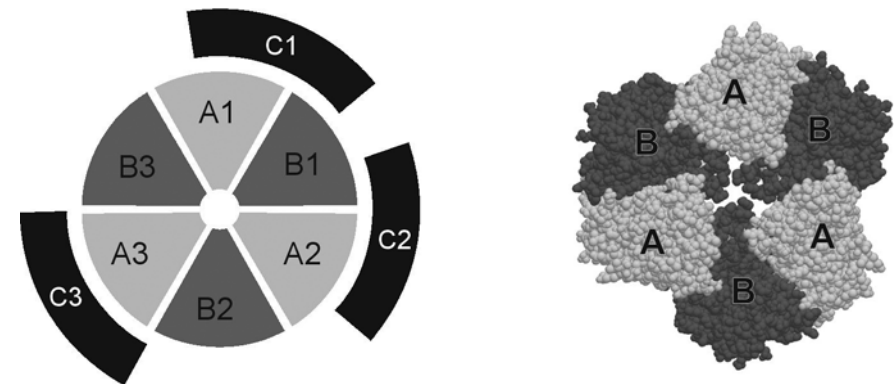
#### AUTO-ANTISTOFFEN ZIJN GERICHT TEGEN AUTO-ANTIGENEN

De auto-antistoffen die door de patiënt gemaakt worden zijn bijna uitsluitend gericht tegen eiwitten of eiwitcomplexen die een sleutelrol vervullen bij belangrijke chemische processen in de cel. Al in de jaren zeventig was ontdekt dat er een heel specifieke relatie bestaat tussen enerzijds de ziekte waaraan de patiënt lijdt, en anderzijds het auto-antigeen, meestal een eiwit, waartegen de auto-antistoffen van de patiënt gericht zijn.

TABEL 1: Auto-antigenen en bijbehorende auto-immuunziekte.

Ziekte	Antistoffen gericht tegen:	Aard en functie van auto-antigeen
Polymyositis	Jo-1 antigeen	trNA-synthetase; sleutelfunctie bij eiwitsynthese
SLE	Sm eiwitten	Onderdeel van kleine RNA-eiwit complexen met een belangrijke functie in RNA-synthese
PM-Scl overlap syndroom	PM-Scl complex	Exosoom; verantwoordelijk voor afbraak RNA
Sclerodermie	Scl-86	DNA topoisomerase I; essentieel voor DNA-synthese
RA	Perinucleaire factor	Gecitrullineerde eiwitten (zie tekst)

In tabel 1 is te zien dat wanneer auto-antistoffen tegen het Jo-1 antigeen worden aangetroffen, de patiënt bijna altijd lijdt aan de ziekte polymyositis. Dit is een auto-immuunziekte waarbij het spierweefsel wordt aangetast. Op dezelfde wijze 'horen' anti-Sm antistoffen bij SLE (systemische lupus erythematoses) en antistoffen tegen het PM/Scl complex (tegenwoordig het exosoom genoemd) bij een polymyositis-sclerodermie overlap syndroom. Dat de auto-antistoffen in bijna alle gevallen gericht zijn tegen eiwitten met een belangrijke functie in de cel werd pas duidelijk nadat verschillende auto-antigenen waren gekarakteriseerd. Onze groep heeft de laatste 25 jaren verschillende auto-antigenen intensief bestudeerd. Mede door ons onderzoek werd bijvoorbeeld de functie van het exosoom ontrafeld. Het humane exosoom is een ingewikkeld complex dat bestaat uit tenminste negen eiwitten, en betrokken blijkt te zijn bij de afbraak van allerlei RNA-moleculen. RNA-moleculen zijn essentieel voor de expressie van onze genen en voor de synthese van eiwitten, en de afbraak van RNA heeft dan ook beslissende invloed op het functioneren van de cel. Al in 2002 werd door Reinout Raijmakers op grond van zijn resultaten de structuur van het humane exosoom voorgesteld als een ring bestaande uit zes verschillende eiwitten met een holte in het midden (figuur 3)<sup>4</sup>. Het model suggereert dat de RNA-keten door deze holte glijdt en dan enzymatisch in stukken wordt geknipt. Dit jaar is de kristalstructuur van het exosoom van een oerbacterie gepubliceerd (voor een overzicht zie<sup>5</sup>). Het valt op dat de structuur van het exosoom van zo'n oerbacterie (evolutionair ongeveer vier miljard jaren van ons verwijderd) frappant identiek is aan het exosoom van de mens (figuur 3). Blijkbaar is de (sleutel)functie van het exosoom zo belangrijk voor de cel dat er aan de basisstructuur van dit complex niet veel veranderd mag worden<sup>5</sup>.



Figuur 3: De structuur van het exosoom-complex.

Het linkergedeelte van de afbeelding laat een model zien zoals dat in 2002 voorspeld is voor het menselijke exosoom-complex<sup>4</sup>; het rechtergedeelte toont de in 2005 gepubliceerde kristalstructuur van het exosoom van de primitieve bacterie *Sulfolobus solfataricus* (zie Pruijn et al.<sup>5</sup>). De individuele eiwitten in het complex zijn gemarkeerd met letters. In de bacterie bestaat de kern van het complex uit slechts twee elkaar afwisselende eiwitten (A en B), terwijl in de mens de kern gevormd wordt door zes verschillende eiwitten, waarvan er drie lijken op eiwit A (A1-A3) en de andere drie op eiwit B (B1-B3). Over de structuur van het eiwit C (het equivalent van C1-C3 in de mens) in de bacterie is nog niets bekend. Opmerkelijk is het feit dat de beide structuren frappant identiek zijn ondanks vier miljard jaren evolutie.

Het exosoom is niet het enige auto-antigeen dat wij bestudeerd hebben. Wij waren ook betrokken bij de identificatie van Scl-86, een auto-antigeen dat aangevallen wordt door auto-antistoffen van patiënten met sclerodermie. Scl-86 bleek identiek te zijn aan het enzym DNA topoisomerase I, een belangrijke eiwit bij de synthese en reparatie van ons genetisch materiaal, het DNA. Wij hebben ook onze steentjes bijgedragen aan de opheldering van de complexiteit van verschillende antigene RNA-eiwitcomplexen, en ook deze studies wezen erop dat auto-antigenen in bijna alle gevallen eiwitten of eiwitcomplexen zijn met een sleutelrol bij belangrijke cellulaire processen.

Ook RA is een auto-immuunziekte, maar de enige antistof die regelmatig bij RA-patiënten werd gevonden was de zogenaamde reumafactor (RF): een antistof die gericht is tegen het eigen eiwit immunoglobuline G. Deze antistof komt behalve bij RA-patiënten ook frequent voor bij andere ontstekingsziekten en is dus niet erg specifiek voor RA. De enige antistof met een goede specificiteit voor RA werd in 1964 door twee Nederlandse onderzoekers beschreven, maar deze zogenaamde anti-perinucleaire factor is nooit populair geworden<sup>6</sup>. In 1997 vonden wij dat deze anti-perinucleaire factor antistoffen

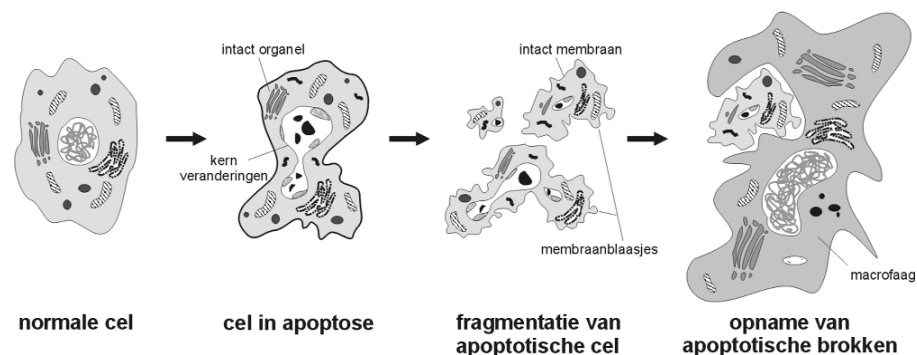
in feite gericht waren tegen een modificatie van het aminozuur arginine. Deze modificatie bleek voornamelijk op te treden in stervende en dode cellen, reden waarom wij geïnteresseerd raakten in het verschijnsel 'geprogrammeerde celdood' of apoptose.

#### APOPTOSE EN HAAR RELATIE TOT AUTO-IMMUNITEIT

Ik heb al aangegeven dat voor het initiëren van auto-immuniteit een of meerdere omgevingsfactoren belangrijk zijn. Het meer algemene effect van een dergelijke omgevingsfactor (bijvoorbeeld een flinke infectie of vergiftiging) is dat er plotseling een enorme hoeveelheid cellen op een bepaalde plaats (of plaatsen) in het lichaam ten gronde gaat. Dit gebeurt meestal via een zelfmoordmechanisme dat apoptose genoemd wordt.

Wat verstaan we onder apoptose? Tijdens ons leven produceert alleen ons beenmerg al miljarden bloedcellen per dag (ongeveer  $10^6$  bloedcellen per seconde). Deze enorme massa van nieuwe cellen dient ter vervanging van oudere cellen die, om de balans in evenwicht te houden, moeten worden opgeruimd. Bijna elke cel heeft daarom een ingebouwde tijd klok die aangeeft hoe lang zij zal of kan leven. Wanneer die tijd voorbij is worden automatisch bepaalde genen geactiveerd die het proces van geprogrammeerde celdood of apoptose in werking zetten.

Het is bekend dat apoptose ook versneld kan worden geïnduceerd, met name wanneer de cel beschadigd raakt en reparatie onmogelijk is. Wanneer bijvoorbeeld het DNA,



Figuur 4: Morfologische veranderingen van cellen die apoptose ondergaan.

Het uiterlijk van een apoptotische cel is sterk verschillend van dat van een normale cel. Er verschijnen met name een groot aantal blaasjes ('blebs') op het oppervlak van de stervende cel. Deze blaasjes kunnen zich afsnoeren en worden dan als hapklare brokken opgenomen en verteerd door fagocyterende cellen. Ook de kern van de cel verandert van vorm en wordt tenslotte gefragmenteerd. Bij het opruimen van dode cellen komt niets van de celinhoud in de extracellulaire ruimte terecht.

het genetische materiaal van een cel, door chemicaliën of uv-straling wordt beschadigd, dan kiest de cel direct voor zelfmoord: apoptose dus.

Apoptose is een ingewikkeld samenspel van chemische reacties waarbij tientallen eiwitten en chemische stoffen zijn betrokken. Uiteindelijk leidt dit tot opmerkelijke veranderingen van het uiterlijk van de cel, zodat de opruimcellen die voor het verwijderen van de stervende cellen verantwoordelijk zijn, direct zien dat een bepaalde cel aan het doodgaan is (figuur 4). Het is vergelijkbaar met het ouder worden van de mens dat onder andere gepaard gaat met een grijze haardos en een meer gerimpeld uiterlijk.

Niet alleen de uiterlijke vorm van de cel verandert, ook binnen in de stervende cel gebeurt van alles. Eiwitten die belangrijk zijn voor de vorm van de cel, of betrokken zijn bij een belangrijke functie die overbodig wordt, worden chemisch veranderd, oftewel gemodificeerd, waardoor ze onwerkzaam worden. Deze chemische veranderingen, die dikwijls uniek zijn voor de stervende cel, worden bij voorkeur aangebracht op eiwitten met een sleutelfunctie. Hierboven is al duidelijk gemaakt dat juist auto-antigenen zulke sleutelfuncties in de cel verzorgen. De laatste jaren is inderdaad gebleken dat tijdens apoptose bijna elk auto-antigeen op de een of andere manier door chemische modificatie onwerkzaam wordt gemaakt. Meestal hoeft slechts één component van zo'n auto-antigeen complex (bijvoorbeeld het exosoom) te worden gemodificeerd, waardoor het hele complex niet meer kan functioneren. Het is vergelijkbaar met de stakende machinist. Als die niet wil rijden dan gaat er geen trein, ook al zijn alle andere onderdelen van het spoor intact.

Dit hele proces van modificeren en onwerkzaam maken van eiwitten en complexe structuren vindt plaats in de *intacte* cel. Geen enkel chemisch veranderd molecuul komt normaliter buiten de cel terecht. De intacte stervende cel, of de door een celmembraan omgeven fragmenten daarvan, worden door fagocyterende cellen zoals macrofagen op een zodanig milieuvriendelijke manier opgeruimd dat het immuunsysteem daar niets van merkt. En dit laatste is belangrijk, want wanneer apoptotische brokken in ons weefsel uit elkaar zouden vallen, dan zou dit onherroepelijk leiden tot een lokale ontstekingsreactie waarbij de vorming van antistoffen tegen ongebruikelijke chemische reactieproducten niet is uitgesloten.

Het was de groep van dr. Antony Rosen uit Baltimore die tien jaar geleden voor het eerst harde aanwijzingen vond dat apoptose iets te maken kon hebben met auto-immuniteit. Hij en zijn vrouw Casciola toonden aan dat juist auto-antigenen, de 'zelf' eiwitten waartegen auto-immuniteit gericht is, in de stervende cel op specifieke plaatsen worden gekliefd, en daarmee onwerkzaam worden gemaakt'. Wat de Rosens niet konden aantonen was dat apoptotische modificaties de oorzaak kunnen zijn voor de ontwikkeling van auto-immuniteit. Dat hebben wij als eerste aangetoond bij het auto-antigeen dat 'hoort' bij reumatoïde artritis.



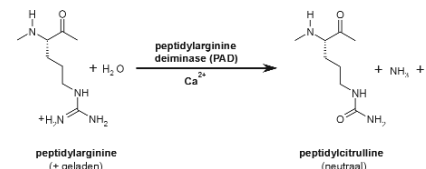
#### AUTO-ANTISTOFFEN TEGEN CITRULLINE-BEVATTENDE EIWITTEN

Bij reumatoïde artritis was het enige bekende min of meer specifieke antigeen een onbekend eiwit dat perinucleaire factor (PF) werd genoemd<sup>6</sup>. In 1989 besloten wij de aard van dit onbekende eiwit te onderzoeken en met de vaardigheden van promovendus drs. René Hoet, nu dr. Hoet, en een subsidie van het Reumafonds moest dit lukken. Helaas, het lukte niet. We vonden in 1992 wel aanwijzingen dat de perinucleaire factor identiek kon zijn aan het eiwit filaggrine, dat voornamelijk in huidcellen aanwezig is, maar wanneer we dit eiwit lieten maken door gezonde gekweekte cellen, dan werd het niet herkend door de antistoffen in het bloed van RA-patiënten. Een Franse groep publiceerde twee jaar later dat de perinucleaire factor inderdaad identiek was aan filaggrine zoals het uit stukjes opperhuid kon worden geïsoleerd, en dit filaggrine werd wel door de antistoffen van RA-patiënten herkend. Blijkbaar was er een verschil tussen het filaggrine zoals wij dat in celkweek produceerden en het filaggrine zoals het in de huidcellen voorkwam.

Een aantal jaren later, in 1997, vonden wij wat dat verschil precies was. Gedurende de ontwikkeling van de huid wordt het eiwit filaggrine op diverse manieren chemisch veranderd, en één van deze veranderingen, namelijk de omzetting van het aminozuur arginine in citrulline (figuur 5), zorgt er voor dat het filaggrine in de huid herkend wordt door de antistoffen in het bloed van RA-patiënten<sup>8</sup>. Opmerkelijk hierbij is dat citrullinerig van filaggrine pas optreedt wanneer de huidcellen afsterven om de buitenste laag van onze opperhuid (epidermis) te vormen. Citrullinerig is dus één van die chemische veranderingen van eiwitten die optreden in stervende cellen, en blijkbaar kan deze apoptotische verandering leiden tot de vorming van auto-antistoffen, in dit geval bij RA-patiënten.

#### WAT IS CITRULLINERING?

Citrulline is een aminozuur dat tijdens de eiwitsynthese niet spontaan in eiwitten wordt ingebouwd. Het aminozuur arginine wordt wel ingebouwd en kan dan via een enzymatische reactie worden omgezet in citrulline (figuur 5). Tijdens dit proces wordt de positief geladen  $\text{NH}_2$ -groep van arginine vervangen door een neutrale zuurstofgroep. Het effect van deze ogenschijnlijk kleine chemische verandering is groot. Doordat de positieve lading verdwijnt zullen er minder interacties plaats vinden tussen het arginine en andere aminozuren in de buurt, waardoor het eiwit niet meer in vorm gehouden wordt door bindingen en zich openvouwt. Dit is vergelijkbaar met een elastiekje waar de rek uit is. Het eiwit kan daardoor niet meer goed functioneren. Daarnaast maakt de open structuur het eiwit ook gevoeliger voor afbraak.



Figuur 5: De omzetting van peptidylarginine in peptidylcitrulline

De omzetting van peptidylarginine in peptidylcitrulline wordt gekatalyseerd door het  $\text{Ca}^{2+}$ -afhankelijke enzym peptidylarginine-deiminase (PAD).

Het zal duidelijk zijn dat de chemische omzetting van arginine naar citrulline niet zomaar in de cel mag plaatsvinden. Inderdaad staat deze reactie onder strenge controle doordat citrullinerig alleen plaats kan vinden bij  $\text{Ca}^{2+}$ -concentraties die honderd maal hoger zijn dan de concentraties die normaliter aanwezig zijn in de cel. Zulke hoge  $\text{Ca}^{2+}$ -concentraties zijn wel buiten de cel aanwezig en kunnen dus in de cel alleen bereikt worden wanneer de celmembraan lek is. En een lekkende celmembraan is in feite dodelijk voor de cel. Kortom, citrullinerig is een proces dat voornamelijk zal plaatsvinden in een stervende of dode cel.

#### DE BETEKENIS VAN CITRULLINERING VOOR DE RA-PATIËNT: DE CCP-TEST.

Onze ontdekking dat auto-antistoffen van een RA-patiënt gericht zijn tegen het aminozuur citrulline zoals dat in eiwitten voorkomt (peptidylcitrulline), gaf ons de mogelijkheid een specifieke test te ontwerpen die kon helpen bij het stellen van de diagnose RA. Bij het ontwikkelen van deze CCP-test (CCP staat voor *cyclic citrullinated peptide*) was de hulp van dr. Martin Salden van Euro-Diagnostica b.v. en van dr. Jan-Wouter Drijfhout van het Universitair Medisch Centrum in Leiden zeer belangrijk. Ook mijn medewerkers ing. Ben de Jong en dr. Tinie van Boekel hebben hierbij veel werk verzet. Zij hebben ongeveer twaalf tot veertien miljoen peptiden (dit zijn korte 'eiwitjes' van ongeveer tien tot vijftien aminozuren), elk één of meer citrulline-residuen bevattend, gescreend om uiteindelijk ongeveer honderd unieke peptiden over te houden die specifiek reageerden met de antistoffen van de RA-patiënten.

Ik zal nu laten zien hoe uniek deze CCP-test is voor de vroege detectie van RA, zodat u kunt begrijpen waarom de reumatologen deze nog jonge test relatief snel geaccepteerd hebben.

(1): de CCP-test is zeer specifiek voor RA en positief bij meer dan zeventig procent van de RA-patiënten.

In de afgelopen jaren zijn er vele studies verschenen waarin de specificiteit en sensitiviteit van de CCP-test werden gemeten. Meer gedetailleerde informatie hierover kunt u vinden in recente overzichtsartikelen van Nijenhuis et al.<sup>9</sup> en Pruijn et al.<sup>10</sup>. Samengevat laten onze studies zien dat in het algemeen ongeveer 75 procent van de RA-patiënten

(1982 van de 2574 patiënten) positief reageert met het CCP-antigeen, terwijl dit met slechts 4 procent (147 van de 3409) van de niet-RA-patiënten het geval is.

(2): *de anti-CCP-antistoffen zijn reeds in een vroeg stadium van de ziekte aanwezig.*

In 2002 werd ik opgebeld door een Zweedse arts die mij vertelde, dat zij een aantal bloeddonaire kende die al vele jaren bloed gaven, maar sinds kort RA hadden. In Zweden wordt van elke bloeddonatie een paar milliliter bewaard en ingevroren, en tijdens ons telefoongesprek kwamen we tot de conclusie, dat het interessant zou zijn om na te gaan wanneer deze relatief nieuwe RA-patiënten voor het eerst aantoonbare anti-CCP-antistoffen hadden. Zo gezegd en zo gedaan. Solbritt Rantapää, zo heette deze arts, stuurde ons kleine hoeveelheden bloed van elke bloeddonatie die deze RA-patiënten in het verleden hadden gegeven. Ook stuurde zij ons bloed van donoren die geen RA hadden ontwikkeld. Al deze monsters werden door ons getest, zonder dat wij wisten welke bloedmonsters van de controle- personen en welke monsters van de RA-patiënten afkomstig waren. Het resultaat was verbluffend, want het bleek dat de meeste RA-patiënten reeds CCP-antistoffen in hun bloed hadden voordat zij besloten naar de dokter te gaan<sup>11</sup>. Zoals verwacht werden deze antistoffen niet bij de gezonde controle- personen gevonden. Ongeveer hetzelfde onderzoek is in 2004 ook door dr. M. Nielen van het Jan van Breemen Instituut in Amsterdam uitgevoerd en de resultaten waren nagenoeg identiek<sup>12</sup>. De anti-CCP-antistoffen zijn al jaren voordat de patiënt zijn of haar gewrichtsklachten krijgt in het bloed aantoonbaar. De antistoffen voorspellen dus dat de ziekte RA zich aan het ontwikkelen is, en dat doen ze met een grote nauwkeurigheid.

Een andere studie, die deze conclusie ondersteunt, werd uitgevoerd door dr. F. van Gaalen van het UMC in Leiden. Hij bestudeerde een groep patiënten met beginnende reumatische klachten, waarbij een definitieve diagnose nog niet gesteld kon worden. Deze zogenaamde UA (undifferentiated arthritis) patiënten werden getest op anti-CCP-antistoffen en gedurende enkele jaren gevolgd. Na drie jaar bleek 93 procent van de CCP-positieve patiënten RA te hebben ontwikkeld. Bij de patiënten die geen anti-CCP-antistoffen hadden was dit percentage slechts 25 procent<sup>13</sup>. Ook uit deze studie blijkt dus dat individuen met anti-CCP antistoffen in hun bloed een grote kans hebben (meer dan 90 procent) om RA te krijgen. Bij personen die deze antistoffen niet hebben is deze kans veel kleiner. De personen met anti-CCP-antistoffen kunnen dus in principe vroeg in de ziekte behandeld worden om beschadiging van de gewrichten te voorkomen.

(3): *De CCP test is prognostisch.*

Uit diverse studies is gebleken dat de patiënt(e) met een positieve CCP-uitslag een meer agressieve vorm van RA heeft, waarbij voor snelle afbraak van gewrichtsweefsel gevreesd moet worden (voor een literatuuroverzicht, zie Nijenhuis et al.<sup>9</sup>). Het zijn juist deze patiënten die bij voorkeur snel behandeld moeten worden. Dankzij nieuwe medi-

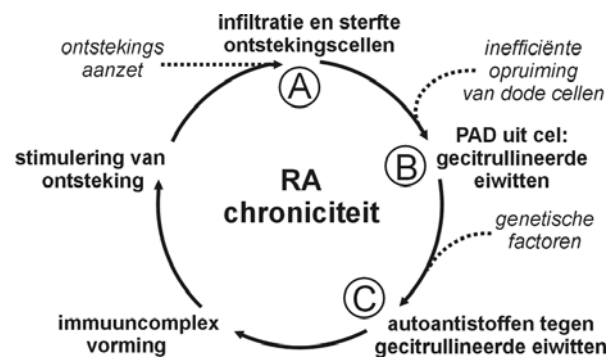
cijnen, de zogenaamde DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) en TNF- $\alpha$  blokkers, kan bij deze patiënten de erosie van het gewricht in veel gevallen tot staan worden gebracht.

Bovenstaande voordelen van de CCP-test zijn inmiddels door vele klinische onderzoeken bevestigd<sup>9</sup>, en de verwachting is dan ook dat de CCP-test een algemeen gebruikt hulpmiddel zal worden om de diagnose RA in een vroeg stadium van de ziekte te kunnen stellen. Op deze manier kan bereikt worden dat de clinicus de patiënt(e) met anti-CCP-antistoffen in een vroeg stadium van de ziekte mag behandelen.

#### RA, RA, WAT IS DAT?

De ontdekking dat bijna alle RA-patiënten, en alleen RA-patiënten, antistoffen maken tegen citrulline-bevattende eiwitten, heeft ons ook veel geleerd over de ziekte zelf. Wij hebben in de afgelopen jaren een hypothese ontwikkeld over hoe RA kan ontstaan, en meer algemeen, hoe een auto-immuunziekte kan ontstaan, en ik zal u de hoofdlijnen van deze hypothese proberen duidelijk te maken.

Een auto-immuunziekte als RA verloopt volgens het A+B+C+ principe, waarbij A, B en C enzovoort allemaal voorwaarden zijn waaraan het individu dat de ziekte gaat krijgen, moet voldoen (zie figuur 6).



Figuur 6: De cyclus van gebeurtenissen die kan leiden tot de chronische ontsteking die wij reumatoïde artritis noemen.

Van de hierboven geschetste hypothese voor de ontwikkeling van RA, zijn enkele stappen inmiddels bewezen. Gecitrullineerde eiwitten en PAD-enzymen zijn aangetoond in het synoviale weefsel. Dit geeft aan dat de stappen A en B blijkbaar optreden. Ook is door verschillende

groepen aangetoond dat de anti-CCP antistoffen in het gewricht worden gemaakt en dat voor deze aanmaak de genetische achtergrond van het individu heel belangrijk is (stap C). Doordat zowel gecitrullineerde eiwitten als antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten in het gewricht aanwezig zijn, is de aanwezigheid van immuuncomplexen (antistoffen die gebonden zijn aan de gecitrullineerde eiwitten) in het ontstoken gewricht zeer waarschijnlijk. Het is bekend dat bepaalde immuuncomplexen de ontsteking stimuleren, maar het is vooralsnog niet bewezen dat dit ook in het gewricht wordt gedaan door de complexen die gevormd worden door anti-CCP-antistoffen.

Wij beginnen met het ontstoken gewricht. Hoewel de ziekte RA wel degelijk ook op andere plaatsen in het lichaam tot uiting kan komen zijn het de gewrichten waar de chronische ontsteking meestal het eerst en het ergst gevoeld wordt en waar de meeste schade wordt toegebracht. In onze hypothese begint het proces met een, in principe, onschuldige ontsteking (gebeurtenis A), die resulteert in een zwelling van bijvoorbeeld een knie, pols of teen. Iedereen heeft zo'n ontsteking, die veroorzaakt kan zijn door een infectie of een beschadiging (trauma) wel eens meegemaakt. Dan heb je een paar dagen wat pijn, maar uiteindelijk gaat het over. Om de ontsteking te bestrijden wordt namelijk het immuunsysteem gealarmeerd en worden allerlei afweercellen naar de plaats van het onheil gedirigeerd. Dat zijn miljoenen cellen die vanuit het bloed het ontstoken gewricht infiltreren, geactiveerd worden, hun werk doen en na gedane arbeid sterven. Bij een ontsteking gaan er dus miljoenen cellen dood via het apoptose-proces dat ik eerder heb behandeld. Ik heb ook verteld dat deze stervende cellen keurig worden opgeruimd zodat het immuunsysteem niet in contact kan komen met de chemisch gemodificeerde eiwitten in de stervende cel. Soms echter worden de stervende cellen niet voldoende efficiënt opgeruimd (gebeurtenis B), en in die gevallen kan het PAD-enzym dat voor citrullinerig verantwoordelijk is (zie figuur 5) uit de dode cellen lekken en andere eiwitten van het gewricht citrullineren. Bij RA-patiënten is bijvoorbeeld aangetoond dat het eiwit fibrine, de belangrijkste component van kleine bloedstolsels in het ontstoken gewricht, gecitrullineerd is, en dat dit gecitrullineerde fibrine zeer goed reageert met de antistoffen van de RA-patiënt<sup>14</sup>.

Wanneer gebeurtenissen A en B plaats hebben gehad, zullen er gecitrullineerde eiwitten verschijnen op plaatsen waar ze niet thuis horen, namelijk buiten de cel, waar ze 'gezien' kunnen worden door ons immuunsysteem. Voor het immuunsysteem zijn gecitrullineerde eiwitten een 'niet-zelf' verschijnsel dat vreemd is en dus vernietigd moet worden. Het resultaat is dat het immuunsysteem antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten zal proberen te maken. Ik zeg bewust: zal proberen te maken, omdat deze antistoffen eigenlijk alleen maar bij mensen met RA gemaakt worden, en dat is ruwweg slechts bij één procent van alle mensen op deze aardbol.

Waarom maakt niet iedereen deze antistoffen? Het is in 2003 door een groep uit Canada aangetoond dat het maken van zulke antistoffen afhankelijk is van bepaalde HLA-genen<sup>15</sup> (met name bepaalde HLA-DR4 genen), zodat alleen personen met relevante HLA-genen antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten kunnen maken (gebeurtenis C). Juist RA-patiënten bezitten in veel gevallen de HLA-genen die de productie van anticitrulline-antistoffen mogelijk maken. Deze speciale HLA-genen verklaren dus gedeeltelijk waarom de genetische achtergrond van het individu belangrijk is bij de ontwikkeling van deze auto-immuunziekte.

Wanneer de antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten gemaakt worden, dan zullen ze direct reageren met de gecitrullineerde antigenen in het gewricht. De reactie tus-

sen de antistoffen en bijvoorbeeld gecitrullineerd fibrine resulteert dan in de vorming van zogenaamde immuun-complexen waarvan bekend is dat ze de ontsteking stimuleren. Door dit aanjagen van de ontsteking komen er nog meer ontstekingscellen het gewricht binnen. Ook deze gaan dood en worden niet efficiënt opgeruimd. Op deze manier ontstaat er een cyclus van elkaar versterkende gebeurtenissen (stervende cellen, lekkage van het PAD-enzym, citrullinerig van extracellulaire eiwitten in het gewricht, vorming van antistoffen en immuun-complexen en stimulering van het ontstekingsproces) waardoor de onschuldige ontsteking aan het begin van het proces verandert in een chronische ontsteking die uiteindelijk het gewricht zal vernietigen (figuur 6). Waarschijnlijk is het werkelijke proces, dat jaren kan duren, veel ingewikkelder, en zullen er ongetwijfeld meerdere factoren (D, E, F enz.) bij dit proces betrokken blijken te zijn. Maar de gegevens die we nu hebben, wijzen er sterk op dat deze cyclus van gebeurtenissen de essentie van de ontwikkeling van de ziekte weergeeft.

Wanneer deze cyclus van gebeurtenissen inderdaad ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van RA, dan lijkt het waarschijnlijk dat je het proces van de chronische ontsteking zou kunnen stoppen wanneer de cyclus onderbroken kan worden. Dat laatste kan mogelijk op meerdere manieren, bijvoorbeeld door het uit de stervende cel lekkende PAD-enzym specifiek te remmen. Onze onderzoeksgroep, in samenwerking met de groepen van prof. Floris Rutjes van Organische chemie (RU) en dr. Jan-Wouter Drijfhout van het UMC uit Leiden, gaan proberen zo'n remmer te vinden, dankzij een Senter-subsidie die we dit jaar hebben gekregen.

#### EN HOE ZIT DAT MET ANDERE AUTO-IMMUUNZIEKTEN?

Het mechanisme voor het ontstaan van auto-immuniteit, zoals hierboven is beschreven, zou ook kunnen opgaan voor andere auto-immuunziekten. Laten we multiple sclerose (MS) als voorbeeld nemen. Ook MS is een ziekte waarbij het eigen lichaamsweefsel, in dit geval het myeline in het centrale zenuwstelsel, wordt aangevallen. Myeline is een isolerende laag rondom de zenuwvezels (axonen) waardoor de elektrische impulsen, die via de zenuwvezels worden verzonden en die zorgen voor de communicatie binnen ons zenuwstelsel, niet weglekken. U kunt het vergelijken met de kunststoflaag rondom elektrische bedrading. Wanneer je die beschadigt of verwijdert, dan is een kortsluiting nabij. Beschadigingen van de myelinelaag leiden er dus toe, dat de signalen van de ene zenuwcel de andere zenuwcellen niet of minder goed bereiken, en afhankelijk van de plaats van de beschadiging kan dat leiden tot meer of minder ernstige symptomen (bijvoorbeeld slecht zien, bewegingsproblemen).

De myelineschede in het centrale zenuwstelsel wordt gevormd door een gespecialiseerde cel, de oligodendrocyt, en bestaat uit een aantal myeline-eiwitten die zijn geassocieerd met de celmembraan. Eén van de hoofdcomponenten van het myeline is het MBP (myelin basic protein) en dit eiwit is één van de weinige eiwitten in een levende cel dat

citrulline bevat. Niet alle MBP-moleculen bevatten citrulline. Bij volwassen individuen is ongeveer achttien procent van het MBP gecitrullineerd, en van de negentien arginine aminozuren in MBP zijn er dan zes omgezet in citrulline. Deze getallen verraden al dat de citrullinering in ons hersenweefsel uiterst precies wordt gereguleerd. Te weinig citrullinering maakt de myelineschede te star en te strak, te veel citrullinering maakt de schede te los en te open. Dit laatste is inderdaad hetgeen gebeurt bij ms. In ms-patiënten verliest de oligodendrocyt blijkbaar haar controle op het citrullineringsproces en worden langzaam maar zeker meer MBP-moleculen gecitrullineerd. Op den duur worden bijna alle arginines omgezet in citrulline<sup>16</sup>. Bij hele ernstige ms-patiënten, de zeldzame Marburg-variant, zijn in alle MBP-moleculen achttien van de negentien arginines omgezet in citrulline. De gevolgen voor de structuur van de myelineschede laten zich raden. De myelineschede gaat steeds losser om de zenuwvezel zitten, waardoor allerlei ongewenste elementen binnen kunnen dringen en de isolerende laag kunnen afbreken. Fragmenten van de myelineschede die citrulline bevatten komen daardoor terecht in de extracellulaire ruimte en alarmeren het immuunsysteem. Op dezelfde manier als hierboven is beschreven voor RA, kan dit leiden tot een cyclus van gebeurtenissen, en tot een chronische ontsteking in het centrale zenuwstelsel die uiteindelijk leidt tot de ziekte ms.

Bij ms is de situatie nog iets ingewikkelder dan bij reumatoïde artritis, omdat het MBP en andere myeline-eiwitten nog op vele andere manieren worden gemodificeerd, en in principe kan elke modificatie leiden tot veranderingen in de structuur van het myeline of tot auto-immuniteit. Toekomstig onderzoek moet al deze veranderingen van myeline-eiwitten bij ms in kaart brengen, om zo een beter inzicht te krijgen in de biochemie achter deze ziekte. Pas dan kunnen er betere therapeutische middelen ontwikkeld worden om deze verschrikkelijke ziekte een halt toe te roepen.

#### STELLINGEN

Zoals mijn voorganger prof. Hans Bloemendal placht te zeggen: een afscheidsrede is als een begrafenis waarop het lijk spreekt. Dat mag dan zo zijn maar dan wil het lijk niet alleen spreken, maar ook wat zeggen. Om niet in een discussie terecht te komen waarvoor nu geen tijd is, heb ik gekozen voor een paar stellingen. Bij een proefschrift werden vroeger altijd stellingen toegevoegd; waarom zou dit niet kunnen bij een afscheidsrede? Alleen, in dit specifieke geval hebben de meeste stellingen wel een behoorlijk 'open deur'-gehalte.

*STELLING 1: De universiteiten maken te weinig gebruik van vertrekkend talent.*

Vertrekkende medewerkers, en dan bedoel ik niet alleen hoogleraren, bezitten allemaal talenten waarvan dikwijls nog volop geprofiteerd zou kunnen worden. Ze beschikken ook over kennisnetwerken die meestal uniek zijn. Met de kippen laat de universiteit ook dikwijls de gouden eieren vertrekken.

*STELLING 2: Managen van universitair onderwijs en onderzoek is een noodzakelijk kwaad. Alleen dienstbare, kundige en bescheiden managers met affiniteit voor onderzoek en onderwijs maken er geen puinhoop van. (P. Borst in Onderzoek is altijd belangrijker!<sup>17</sup>).*

Ik kan me bij deze stelling wel iets voorstellen. Slechts enkele bestuurders en een zeldzame politicus hebben er een idee van hoe moeilijk, veeleisend en tijdrovend onderwijs en onderzoek kunnen zijn.

*STELLING 3: De ondersteuning van universitaire 'start-up'-bedrijfjes zou sterk gecentraliseerd moeten worden, waardoor meer mogelijkheden voor het opstellen van contracten en bescherming van patenten beschikbaar zouden komen.*

De huidige tendens is dat onze universiteit de commerciële ontwikkeling van universitaire vindingen wel stimuleert, maar dat ze participatie in 'start-up'-bedrijfjes een te groot risico vindt. De Stanford Universiteit in Californië heeft zo'n beleid jarenlang gevoerd en dat heeft er voor gezorgd dat Stanford niet kon profiteren van de explosieve ontwikkeling van bijvoorbeeld SUN Microsystems (Stanford University Microsystems). Maar Stanford heeft hiervan geleerd en participeert de laatste tien jaren heel nadrukkelijk in 'start-up' bedrijfjes. Dat heeft ze geen windeieren gelegd. De beursgang van Google bijvoorbeeld heeft Stanford Universiteit ruim 1,6 miljard u.s. dollar opgeleverd, en dat met een investering van ongeveer 100.000 dollar.

Het zou een goede eerste stap zijn wanneer onze universiteit een centrale faciliteit zou financieren waar met deskundige hulp, steun wordt gegeven aan jonge 'start-ups'. Zo'n centrale faciliteit zou gelokaliseerd moeten worden op een plaats waar relevante expertise reeds aanwezig is, dat wil zeggen bij de medische of de natuurwetenschappelijke faculteit.

*STELLING 4: Het wetenschappelijk onderzoek aan universiteiten zou erbij gebaat zijn wanneer de zogenaamde 'flexwet' een 'ex-wet' werd.*

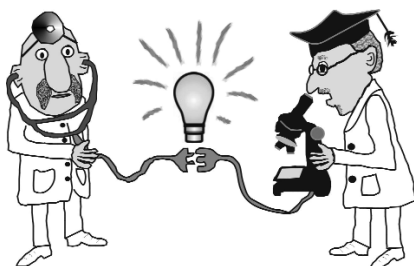
Wetenschappelijk onderzoek aan universiteiten wordt voor een groot deel gefinancierd via kortlopende subsidies. Dit leidt automatisch tot het aanstellen van wetenschappers met een tijdelijk contract. De 'flexwet' biedt zo'n tijdelijke werknemer bepaalde rechten op een vast contract, maar voor vaste aanstellingen mist de universiteit helaas de financiering. Het gevolg is veelal dat de universiteit ervaren wetenschappers geen tijdelijk vervolcontract kan of mag bieden wat fnuikend is voor gespecialiseerd onderzoek.

*STELLING 5: Samenwerking tussen afdelingen van de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica en andere disciplines moet actief gestimuleerd worden.*

Het onderzoek zoals ik dat hierboven beschreven heb, heeft geleid tot een product, een test, waarmee de RA-patiënt in een vroeg stadium van de ziekte kan worden geïdenti-

ficeerd. De patiënt kan daardoor ook eerder worden behandeld waardoor desastreuze beschadigingen van het gewricht voorkomen kunnen worden. De waarde van dit soort bevindingen is niet gering. Niet alleen is de patiënt veel beter af (hij of zij zal min of meer pijnvrij gewoon kunnen blijven functioneren) maar ook de hoge kosten van deze ziekte voor de gemeenschap (in 2000 ongeveer negen miljard euro per jaar) zullen naar verwachting behoorlijk kunnen dalen. Zulke resultaten kunnen bijna alleen bereikt worden wanneer verschillende disciplines samenwerken, wanneer de stekker van de ene discipline past in het stopcontact van de ander.

Figuur 7: Als de stekker past in het stopcontact.



Mijn medewerkers en ik zijn zo fortuinlijk geweest binnen de onderzoeksschool NCMLS (Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences) te mogen werken. Het mooie gebouw, de stimulerende werkomgeving met kritische collegae van zowel het UMC St Radboud (clinici én onderzoekers) als de natuurwetenschappelijke faculteit, de inbedding van ons onderzoek in parallel gericht onderzoek van andere groepen binnen het NCMLS, de samenwerking met vele mensen binnen en buiten de universiteit: het heeft er allemaal toe geleid dat vele stekkers contact zochten met ons stopcontact.

#### DANKWOORD

Ik heb 34 jaar aan deze universiteit gewerkt, en ben al die jaren met veel plezier naar mijn werk gegaan. Dat was voornamelijk te danken aan de prettige sfeer en goede samenwerking die ik had met collegae en andere medewerkers van de Radboud universiteit, van hoog tot laag. Hoewel ook ik mijn aanvaringen had met maatregelen die deze universiteit of mijn faculteit moest nemen om de Haagse betutteling het hoofd te bieden, is mijn overheersend gevoel dat ik een prettige en zorgzame werkgever had die haar best deed mijn werk mogelijk te maken. Dank daarvoor. En in die dank wil ik niet alleen

mijn eigen faculteit betrekken, maar ook de medische faculteit die op diverse manieren onze werkzaamheden gesteund en gestimuleerd heeft.

Ik ben de patiënten die ons de afgelopen jaren, via hun reumatoloog, bloed of weefsel gaven buitengewoon dankbaar. Ons onderzoek was onmogelijk zonder hun belangeloze hulp.

Tijdens mijn oratie in 1995 heb ik, zoals de slachtoffers zich ongetwijfeld zullen herinneren, twee van mijn collega's, Leo van de Putte en Martin Salden, heilig verklaard. Dat kon toen nog, want ik werkte aan de Katholieke Universiteit. Ook de afgelopen tien jaren waren de hulp en vriendschap die ik van Leo en Martin kreeg van grote betekenis voor mij persoonlijk en voor mijn werk. Bedankt Leo en Martin: jullie blijven voor mij heilig.

Een uitbreiding van mijn college van heiligen is nu wat gewaagder want inmiddels werd de naam van onze universiteit veranderd in Radboud Universiteit, en de heiligheid dus minder gegarandeerd. Toch wil ik met name drie medewerkers bedanken voor hun hulp gedurende vele jaren.

Ten eerste dr. Ger Pruijn voor zestien jaren onvoorwaardelijke collegialiteit en samenwerking. Hij was en is voor mij een volmaakte medewerker en plaatsvervanger, en ik ben er zeker van dat onze onderzoeksgroep onder zijn leiding verder zal groeien en bloeien. Want ook Ger is een stopcontact waarin vele stekkers passen.

Ook de secretaresse van onze afdeling, mw. Els van Genne, wil ik apart bedanken. Zij is de centrale vraagbaak van de afdeling, verzorgt het algemene en financiële beheer van onderwijs en onderzoek, en is onmisbaar bij duizend andere belangrijke zaken. Wanneer Els van Genne de norm is voor een universitaire secretaresse, dan wordt deze groep professionals zowel financieel als maatschappelijk sterk ondergewaardeerd.

Tenslotte speciale dank aan dr. Jan-Wouter Drijfhout van het Leidse Universitair Medisch Centrum. Bijna tien jaren werken we nu samen en het was al die jaren een groot genoegen. Jouw meedenken aan onze problemen was niet alleen vruchtbaar maar ook hartverwarmend.

Diverse medewerkers hebben vele jaren gewerkt in mijn onderzoeksgroep, van de ene subsidie hoppend naar de andere, zonder vaste aanstelling, maar met een geweldige instelling. Hun hulp en enthousiasme zorgden er voor dat ik echt kon genieten van mijn werk.

Ik ben ook de medewerkers van het laboratorium voor Experimentele Reumatologie onder leiding van prof. dr. Wim van den Berg dankbaar voor de prettige samenwerking op de tweede verdieping van het NCMLS-gebouw.

Onderzoek kost geld. Ik wil al mijn subsidiegevers van de laatste jaren (NWO-CW, NWO-MW, de Stichting Technische Wetenschappen (STW), Het Nationaal Reumafonds, Het Beatrix fonds en Senter) bedanken voor hun financiële steun en het vertrouwen dat ze in ons en ons kunnen hadden.

Ik heb veertig jaren onderwijs gegeven aan studenten, eerst in Utrecht, sinds 1971 in Nijmegen. Ik heb dat met veel plezier gedaan, en blijkens de studenten en quêtes die jaarlijks werden gehouden, hadden de meeste studenten er ook wel plezier in. Het meest heb ik echter genoten van het enthousiasme waarmee studenten hun hoofdvak- of bijvakstages uitvoerden bij ons op het laboratorium, in vele gevallen gevolgd door een promotieonderzoek bij ons of elders. Ik ben deze studenten dankbaar voor hun hulp bij ons onderzoek, want ook zij zijn stekkers geweest die perfect pasten in ons stopcontact.

Tenslotte heb ik nog een laatste STELLING voor mijn vrouw, kinderen en kleinkinderen: *Opa was druk, druk, druk, en dat gaat waarschijnlijk niet veranderen. Maar voor jullie heeft hij altijd tijd.*

*Ik heb gezegd.*

#### REFERENTIES

- 1 Pincus T, Smolen JS. 'Early Arthritis' *Clin Exp Rheumatol* 21 (suppl 31): s1-s211 (2003).
- 2 Reuter R et al., 'Mercuric chloride induces autoantibodies against u3 small nuclear ribonucleoprotein in susceptible mice' *Proc Natl Acad Sci USA* 86:237-241 (1989).
- 3 Gelpi E et al., 'The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset' *Environ Health Perspect* 110:457-464 (2002) en: *Eindrapport parlementaire enquête Bijlmerramp*, april 1999.
- 4 Raijmakers R et al., 'Protein-protein interactions between human exosome components support the assembly of RNase PH-type subunits into a six-membered RNase-like ring' *J. Mol. Biol.* 323: 653-663 (2002).
- 5 Pruijn GJM. 'Doughnuts dealing with RNA' *Nature Struct. & Mol. Biol.* 12:562-564 (2005).
- 6 Nienhuis RLF, Mandema EA. 'A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor' *Ann Rheum Dis* 23:302-305 (1964).
- 7 Rosen A, Casciola-Rosen L. 'Autoantigens as substrates for apoptotic proteases; implications for the pathogenesis of systemic autoimmune disease' *Cell Death Differ.* 6:6-12 (1999).
- 8 Schellekens GA et al., 'Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies' *J Clin Invest.* 101:273-281 (1998).
- 9 Nijenhuis S et al., 'Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker' *Clin Chim Acta* 350: 17-34 (2004).
- 10 Pruijn GJM et al., 'Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis' *Current Rheumatol Reviews* 1:1-7 (2005).
- 11 Rantapää-Dahlqvist S et al., 'Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis' *Arthritis Rheum* 48: 2741-2749 (2003).
- 12 Nielsen MMJ et al., 'Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis' *Arthritis Rheum* 50: 380-386 (2004).
- 13 Van Gaalen FA et al., 'Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study' *Arthritis Rheum* 50: 709-715 (2004).
- 14 Masson-Bessière C et al., 'The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -chains of fibrin' *J Immunol* 166:4177-4184 (2001).
- 15 Hill JA et al., 'Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule' *J Immunol* 171: 538-541 (2003).
- 16 Moscarello MA et al., 'Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature' *J Clin Invest* 94:146-154 (1994).
- 17 Borst P, in *Onderzoek is altijd belangrijker!*, Uitgave SoFoKleS 2004.



## AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. W. J. VAN VENROOIJ



Reumatoïde artritis is een ziekte die iemand al jarenlang met zich mee kan dragen voordat de definitieve diagnose gesteld wordt. Op dat moment kan ze al behoorlijke schade hebben aangericht. Een vroege diagnose en behandeling kan die schade aanzienlijk beperken. Biochemicus

Walther J. van Venrooij zet in zijn afscheidsrede uiteen hoe de biochemie de medische wetenschap heeft geholpen bij het stellen van een juiste, vroege diagnose voor reumatoïde artritis. En dat is niet de enige auto-immuunziekte waarvoor biochemisch onderzoek in de afgelopen tien jaar van grote betekenis is geweest en de komende decennia nog zal zijn. Terugkijkend op een onderwijs- en onderzoekscarrière van ruim veertig jaar, besluit Van Venrooij zijn afscheidsrede met enkele pittige stellingen over deze universitaire activiteiten.

Walther van Venrooij (1938) is sinds 1994 hoogleraar Biochemie aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Zijn onderzoek, beschreven in vele publicaties, heeft zich voornamelijk bewogen op het terrein van de moleculaire biologie (eiwitsynthese, de complexiteit van auto-antigenen), en immunologie (auto-antistoffen en auto-immuniteit). In 2002 ontving hij de Carol Nachman Award voor zijn werk aan auto-immuunziekten. In 2004 ontving hij de erepenning van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, als blijk van waardering voor het werk dat zijn onderzoeksgroep heeft verricht in het kader van de vroegdiagnostiek van reumatoïde artritis.