

Prof.dr. I. Meulenbelt

# Artrose; van diversiteit in moleculaire paden tot effectieve therapie op maat



Universiteit  
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Artrose;  
van diversiteit in moleculaire paden  
tot effectieve therapie op maat

Oratie uitgesproken door

**Prof.dr. I. Meulenbelt**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van  
Moleculaire Biologie van Artrose  
aan de Universiteit Leiden  
op vrijdag 19 januari 2018.



**Universiteit  
Leiden**



*Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, Geachte toehoorders,*

De meesten van u, boven de 45 jaar herkennen het vast. Stijfheid bij het opstaan, pijn en kraken van de gewrichten bij het bewegen. Het beperkt u in uw dagelijkse bezigheden. U gaat naar de huisarts. De diagnose wordt snel gesteld. Slijtage van de gewrichten. Onderdeel van het ouder worden. Niets aan te doen. Misschien krijgt u hoge dosis paracetamol of ibuprofen voorgeschreven. Misschien ook een cortisol injectie, of een afspraak bij de fysiotherapeut. Het is artrose een chronische aandoening van de gewrichten die langzaam maar progressief verloopt.

Ik zal er tijdens deze openbare les voor pleiten dat we artrose niet benaderen als een onbehandelbare vorm van slijtage, maar als een ernstige ziekte. Een ziekte waarbij wetenschappers, artsen en subsidiegevers alle zeilen moeten bijzetten om gedegen lijnen van onderzoek uit te zetten; vanaf, moleculaire paden tot-aan effectieve therapie.

### **De feiten**

In Nederland zijn er 1.25 miljoen mensen met artrose. Tachtig procent van deze patiënten kampt dagelijks met pijn en bewegingsbeperking. Er is geen effectieve therapie die het ziekte proces kan vertragen, stoppen of laat staan genezen. Hierdoor zijn patiënten jarenlang afhankelijk van fysiotherapie, om stijfheid van gewrichten te beperken, en palliatieve zorg, om de pijn te verminderen. Dit om uiteindelijk een kostbare gewrichtsvervangende operatie te ondergaan op hoge leeftijd. De zorgkosten voor artrose bedroegen in 2011 - 1.1 miljard euro. Dat was gelijk aan 1.2% van de totale kosten van de gezondheidszorg in Nederland.'

Net als hart en vaatziekte, suikerziekte of dementie is artrose een complexe, aan veroudering-gerelateerde aandoening. Meerdere factoren bepalen gezamenlijk wie artrose krijgt en

wanneer. Belangrijke risicofactoren voor het krijgen van artrose zijn; leeftijd, overgewicht, overbelasting, erfelijke aanleg en geslacht. Vrouwen hebben een hogere kans op artrose. Door de toename van overgewicht, immobiliteit en de vergrijzing van de bevolking zal de ziektelast van artrose voor mens en de maatschappij de komende jaren nog verder toenemen.

### **Hoe ontstaat artrose**

Hoe ontstaat artrose? Om dit goed te kunnen begrijpen moet ik u eigenlijk eerst uitleggen uit welke weefsels een gewricht bestaat, hoe een gezond gewricht functioneert en hoe het gewricht ontstaat tijdens de ontwikkeling.

Een gewricht bestaat uit 3 belangrijke weefsels, kraakbeen, het onderliggende bot, en een slijmvlieslaag. Het onderliggende, ofwel subchondrale, bot kun je zien als het fundament van het gewricht. De slijmvlieslaag, ofwel het synovium, produceert het gewrichtsvocht wat dient als smeermiddel. Als laatste het kraakbeen, het meest unieke weefsel van het gewricht. Ik wil even met u stil staan bij de kenmerken van het kraakbeen.

### **Kraakbeen**

Kraakbeen is namelijk oersterk, vangt voor het bot enorme mechanische klappen op die, staan, lopen, rennen, en springen met zich mee brengen. Kraakbeen is tegelijkertijd zeer veerkrachtig en werkt als een spons. Bij ontspanning wordt gewrichtsvocht, samen met voedingsstoffen, opgezogen. Bij indrukking wordt gewrichtsvocht, samen met afvalstoffen, weg geperst. Het kraakbeen aan het gewrichtsoppervlak zorgt dat er nauwelijks wrijving optreedt tijdens bewegen. Voor de techneuten onder u; gewrichtsvlakken die tijdens het bewegen over elkaar heen wrijven hebben een wrijvingscoëfficiënt van ongeveer 0.001. Dat is 15x zo laag als bijvoorbeeld de wrijving van een bewegende schaats op ijs.

Kraakbeen heeft ook een optimale samenstelling en een hoge functionele capaciteit. De dikte van kraakbeen in gewrichten verschilt dan ook nauwelijks tussen mensen en olifanten. Dat

wil zeggen, mensen, met een gemiddeld gewicht van 80 kilo, hebben ongeveer 2 millimeter dik kraakbeen. Olifanten met een gemiddeld gewicht van 3500 kilo, dat is 40x zoveel, hebben ongeveer 3 millimeter dik kraakbeen, dat is maar 1.5x zoveel.<sup>1</sup>

Kraakbeen is bovendien het meest duurzame onderdeel uit je hele lichaam. Studies hebben aangetoond dat het hoofdbestanddeel van gewrichtskraakbeen meer dan 50 jaar mee gaat, ongeacht schade of ziektes zoals artrose.<sup>2</sup> Ter vergelijking; het oppervlak van je darmen wordt elke 5 dagen vervangen en het bot iedere 10 jaar. Omdat kraakbeen dus nagenoeg niet wordt vervangen tijdens het leven, zijn kraakbeencellen slecht uitgerust om herstelwerkzaamheden uit te voeren. Ofwel, de regeneratieve capaciteit, van kraakbeen is gering. Dit is de reden dat het artrose onderzoek in mijn groep zich richt op vroege herkenning van schade en aan de opsporing van mogelijkheden voor de ontwikkeling van therapie die ingrijpt voordat irreversibele schade aan kraakbeen is ontstaan.

### **Endochondrale verbening**

Dat gewrichtskraakbeen een leven lang meegaat is zeer bijzonder. Zeker als we bekijken hoe kraakbeen zich gedraagt tijdens de ontwikkeling en de groei van de mens. Tijdens de ontwikkeling wordt het skelet namelijk in eerste instantie gevormd door kraakbeen. Kraakbeencellen zorgen daarna in de groeischijf voor de correcte lengte van beenderen. Na afloop van deze belangrijke taak is het lot van groeischijf kraakbeen en zijn cellen minder florissant. Kraakbeen in de groeischijf gaat namelijk niet een leven lang mee. Het ondergaat een desastreus proces genaamd endochondrale verbening. Dat wil zeggen, kraakbeencellen breken het kraakbeen af en plegen daarna een soort biologische zelfmoord. Ze offeren zich op voor botcellen die het gevormde skelet overnemen. De term endochondrale verbening moet u even onthouden, daar kom ik straks op terug in mijn verhaal.

Hoe zit het dan met het gewrichtskraakbeen wat de uiteinden van het bot gaat bevolken? Het kraakbeen van de gewrichten

ontsnapt aan dit desastreuze verbeningsproces. Echter, dit heeft zo zijn prijs: het gewrichtskraakbeen en zijn cellen staan gedurende hun lange leven onder controle. Ze staan onder een epigenetische controle om de neiging tot zelfopoffering voor bot cellen te onderdrukken en de specifieke kraakbeen eigenschappen te behouden.

### **Epigenetica**

Epigenetica, is een belangrijk stuk gereedschap dat cellen gebruiken om specifieke erfelijke eigenschappen, ofwel genen, aan- of uit- te schakelen. Bijvoorbeeld de actieve genen in kraakbeen zorgen voor de specifieke eigenschappen sterk, elastisch en duurzaam. De actieve genen in bot zorgen voor de eigenschappen sterk, onbuigzaam en makkelijk te repareren. Enzovoort. Ieder weefsel heeft dus een uniek epigenetisch landschap. U zult begrijpen dat het voor gewrichtskraakbeen, met zijn aangeboren neiging tot zelfopoffering, erg belangrijk is dat het epigenetische controle systeem goed functioneert. Bij disfunctioneren kan het leiden tot ziekte.

### **Het artrose proces in de gewrichtsweefsels**

Het artrose proces kenmerkt zich door afbraak van kraakbeen door kraakbeen cellen waardoor de unieke optimale eigenschappen van kraakbeen vervagen. Dit proces lijkt erg op endochondrale verbening. De patiënt voelt pijn wanneer het kraakbeen, op sommige plekken, volledig is afgebroken en botten direct over elkaar heen schuren. Botvormige uitsteeksels die groeien aan de randen van het gewricht veroorzaken bewegingsbeperkingen. Mede doordat het kraakbeen minder goed mechanische belasting opvangt, treden er in een later stadium ook veranderingen op in het onderliggende bot. Uiteindelijk, en als gevolg van deze processen, kunnen er ontstekingen in het gewricht ontstaan. Deze worden gedirigeerd vanuit het synoviale weefsel.

### **Diagnose artrose**

De kenmerken van artrose worden vastgesteld met behulp van klinisch onderzoek en een röntgenfoto. Tijdens het klinisch

onderzoek kijkt de arts naar stijfheid, botvormige uitstulpingen en mogelijke ontsteking. Op de röntgenfoto wordt de diagnose gesteld aan de hand van een score, de zogenaamd Kellgren en Lawrence score. De hoogte van de score loopt van 0 – 4. Deze wordt bepaald door de mate en de combinatie van de aanwezigheid van de volgende kenmerken: kraakbeenafbraak zichtbaar als gewrichtsspleet versmalling, bot uitstulpingen genaamd osteofyten en veranderingen in het onderliggende bot. Bij een Kellgren en Lawrence score van 2 wordt de radiologische diagnose artrose gesteld. De schade aan het gewrichtskraakbeen is dan al gevorderd en vaak irreversibel.

### **Diversiteit**

De genoemde kenmerken komen bij lang niet alle patiënten in dezelfde mate en hoedanigheid voor. Er zijn bijvoorbeeld patiënten zonder pijn waarbij er geen vezel kraakbeen in het gewricht over is, terwijl er ook patiënten zijn met ernstige pijn klachten en minimale afbraak van kraakbeen. We zien bijvoorbeeld ook artrose patiënten die voornamelijk te maken hebben met bot dan wel kraakbeen veranderingen. Er is dus grote diversiteit in het ziekte proces.

In de afgelopen 20 jaar heb ik het moleculair epidemiologisch onderzoek naar artrose vormgegeven; van de patiënt tot aan het molecuul.

### **Genetica van artrose**

Tijdens mijn promotieonderzoek bij professor Eline Slagboom heb ik erfelijke risicofactoren van artrose onderzocht. Ik heb u al verteld dat erfelijkheid een belangrijke risicofactor van artrose is. Dit betekent dat de kans op artrose binnen families groter is dan de kans in de algemene bevolking. Met genetisch onderzoek kun je vaststellen welke erfelijke eigenschappen in de mens bijdragen aan het ontstaan van ziekte en daarmee het onderliggend moleculaire pad.

Om genetische studies goed te kunnen begrijpen hebben we een klein intermezzo nodig over ons erfelijk materiaal ofwel

het DNA. Alle erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd in onze genen. In totaal zijn er ongeveer 30.000 genen. Deze worden beschreven aan de hand van 4 letters: A, G, C en T. Het totale boek van alle erfelijke eigenschappen is geschreven met 3300 miljoen letters. In het DNA bevinden zich ook verschillen tussen mensen. De zogenaamde puntvariaties. Puntvariaties in het DNA komen heel vaak voor, maar veroorzaken lang niet altijd een effect. Als puntvariaties in, of in de buurt van, genen voorkomen kunnen zij de functie van het gen veranderen. Bijvoorbeeld als het woord GEZOND verandert in het woord GEWOND verandert de betekenis van het woord totaal. In de genetica betekent dit dat de functie van het gen in sterke mate verandert. Dergelijke puntvariaties kunnen dan ook processen in het lichaam verstoren en ernstige vormen van ziekte veroorzaken. Omdat de puntvariaties van ouders op kinderen worden doorgegeven erven deze ziektes over in families.

### **Juvenile artrose families**

In het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw, werden we door professor Ferry Breedveld van de afdeling Reumatologie van het LUMC gewezen op een familie waarin artrose zich op zeer jonge leeftijd in meerdere gewrichten tegelijkertijd openbaarde. Artrose in deze familie werd dus waarschijnlijk veroorzaakt door een ernstige puntvariatie. Tijdens mijn promotie onderzoek heb ik de oorzakelijke artrose eigenschap niet gevonden. Wel hebben we het DNA van de familieleden zorgvuldig bewaard en zijn we tijdens het promotieonderzoek van Josine Min, begin 2000, op zoek gegaan naar additionele juvenile artrose families.

Met voortschrijdende technologie is het inmiddels mogelijk om op relatief eenvoudige wijze de gehele DNA code van een persoon te lezen. Puntvariaties die de functie van het gen veranderen kunnen hiermee worden opgespoord. Op deze manier hebben we in 2014 in twee juvenile artrose families een relatief ernstige puntvariatie in een gen aangetoond. In het *TNFRSF11B* gen wat codeert voor het eiwit osteoprotegerine en in het *FNI* gen wat codeert voor fibronectine.<sup>3</sup>

### Genetische risicofactoren van artrose

Ook de artrose die optreedt op latere leeftijd heeft een duidelijk erfelijke component. Het effect van de puntvariatie op de functie van het gen is wel milder. Bijvoorbeeld als het woord GEZOND, wordt veranderd in GESOND. De betekenis van het woord blijft hetzelfde maar de eigenschap functioneert minder optimaal. Wie uiteindelijk de ziekte ontwikkelt en in welke hoedanigheid hangt naast de aanwezigheid van dergelijke puntvariëaties ook af van de mate waarin andere risicofactoren aanwezig zijn in een persoon. Belangrijk is dat wanneer we weten welke milde puntvariëaties het risico op artrose verhogen, we ook weten welk onderliggend moleculair pad kan leiden tot artrose bij grote groepen mensen. Het opsporen van deze milde puntvariëaties vindt plaats door middel van genetische epidemiologisch onderzoek. We zoeken dan naar puntvariëaties die significant vaker voorkomen in artrose patiënten ten opzichte van gezonde controles.

### Genetische Epidemiologie

Om dergelijke genetisch epidemiologisch onderzoek uit te voeren heb ik samen met professor Eline Slagboom en professor Margreet Kloppenburg van de afdeling Reumatologie de Genetica, ARtrose en Progressie studie, ofwel de GARP studie, opgezet. De GARP studie bestaat uit ongeveer 200 broer/zus paren met symptomatische artrose in 2 gewrichtsgroepen. In de GARP studie hebben we in 2008 een puntvariatie ontdekt in het *DIO2* gen die het risico op het ontstaan van artrose in de bevolking beïnvloedt.<sup>4</sup>

### Functionele studies en cel biologie

Het *DIO2* eiwit zet inactief schildklier hormoon om in de actieve vorm en met name in de cel. Actief schildklier hormoon in kraakbeencellen zet deze direct aan tot afbraak van het kraakbeen en biologische zelfmoord. Ofwel endochondrale verbening het proces waarover ik eerder al sprak. In vervolgonderzoek hebben we onderzocht op welke manier de puntvariatie in *DIO2*, het risico van artrose beïnvloedt. Om dit

goed te kunnen onderzoeken is het van essentieel belang dat er toegang is tot de weefsels waar het ziekte proces zich af speelt.

### De RAAK-studie

In nauwe samenwerking met de groep van professor Rob Nellissen van de afdeling Orthopedie van het LUMC hebben we daarom de Research in Articulair Artrose Kraakbeen ofwel de RAAK studie opgezet. In de RAAK studie verzamelen we bloed en restmateriaal van patiënten die een gewrichtsvervangende operatie ondergaan vanwege artrose. Restmateriaal bestaat uit bot, kraakbeen en synovium wat tijdens de operatie wordt verwijderd om het kunstgewricht te kunnen plaatsen. Omdat de gewrichtsweefsels direct na de operatie worden opgehaald kunnen we hieruit ook levende cellen isoleren die we in het laboratorium opnieuw kunnen aanzetten om kraakbeen en botweefsel te maken. De exacte mate van artrose aanwezig in de weefsels stellen we vast aan de hand van histologie in samenwerking met professor Judith Bovée van de afdeling Pathologie van het LUMC. Op deze manier worden weefsels binnen het artrose gewricht verzameld die zich in verschillende ziektestadia bevinden.

### Het *DIO2* gen en artrose

Terug naar de puntvariatie in *DIO2* en de vraag hoe deze puntvariatie bijdraagt aan het ontstaan van artrose. Het functionele *DIO2* onderzoek werd door verschillende promovendi van mijn onderzoeksgroep uitgevoerd. Steffan Bos heeft aangetoond dat de puntvariatie in *DIO2* de activiteit in kraakbeen verhoogd terwijl Wouter den Hollander heeft aangetoond dat dit werd veroorzaakt door verlies van epigenetische remming van *DIO2*. Tegelijkertijd is door samenwerking tussen Nils Bomer en Yolande Ramos aangetoond in zowel een menselijk cel model als in een muizen studie dat verhoogde *DIO2* activiteit kraakbeencellen inderdaad aanzet tot biologische zelfmoord en dat mechanische belasting dit proces nadelig beïnvloedt. Uiteindelijk hebben we laten zien dat door remming van *DIO2* activiteit met een farmacologisch middel het nadelige effect mogelijk teniet kan worden gedaan.<sup>5</sup>

Het oplossen van de *DIO2* puzzel heeft gezorgd voor een blauwdruk van experimenten die, samen met de RAAK-studie, ons artrose onderzoeksprogramma nationaal en internationaal aanzien heeft gegeven. Met functioneel genomisch onderzoek hebben we in de laatste jaren dan ook een belangrijke bijdrage geleverd aan grote genetisch epidemiologische initiatieven, door het effect van de opgespoorde puntvariaties op de functie van de genen vast te stellen.<sup>6-8</sup> Mijn nauwe samenwerking binnen de Medical Delta met professor André Uitterlinden en doctor Joyce van Meurs van de Erasmus Universiteit in Rotterdam is hiervoor heel belangrijk geweest.

Op dit moment, onderzoekt de promovenda Evelyn Houtman in detail het effect van mechanische belasting op artrose kraakbeen en het effect van remming van het *DIO2* eiwit met behulp van een bestaand medicijn. In dit onderzoek kweken we nu allereerst ponsjes macroscopisch normaal kraakbeen van artrose patiënten en onderzoeken we de invloed van mechanische belasting op het functioneren. Bevindingen uit dit onderzoek kunnen bijdragen aan een wetenschappelijk gefundeerd advies aan artrose patiënten met betrekking tot gunstige en ongunstige effecten van beweging. Daarna zal worden onderzocht of het bestaande medicijn dat *DIO2* remt, in dit model verder het artrose proces kan voorkomen, vertragen en/of genezen. Door gebruik te maken van genetische bevindingen, mechanische belasting als omgevingsfactor en uniek menselijk gewrichtsmateriaal zal dit onderzoek, op een dierproef vrije manier, bijdragen aan een nieuwe vorm van preklinische artrose onderzoek en hopelijk een bijdrage leveren aan de ontwikkelen van een nieuw artrose geneesmiddel.<sup>9</sup>

### **Moleculaire epidemiologie**

Naast het functionele onderzoek naar de moleculaire rol van specifieke genen, zoals *DIO2*, zijn de moleculaire artrose processen in het kraakbeen ook in een breder perspectief onderzocht namelijk via moleculair epidemiologisch onderzoek.

We hebben aangetoond dat ongeveer 10.000 specifieke genen actief zijn in gewrichtskraakbeen. De activiteit van een gen in een weefsel kun je aflezen aan de hoeveelheid RNA. Daarnaast hebben we aangetoond dat tijdens het artrose proces ongeveer 17% van de kraakbeen genen significant van activiteit verandert.<sup>10</sup> Opmerkelijk was dat de genen Fibronectine en Osteoprotegerine belangrijk bleken. Fibronectine had de hoogste activiteit in kraakbeen. Osteoprotegerine was een van de genen die zeer sterk van activiteit veranderde tijdens het artrose proces. Misschien had u ze al herkend, maar deze genen heb ik zoeven al genoemd als oorzaak van artrose in de juveniele artrose families. De bevinding illustreert dat de eigenschappen Fibronectine en Osteoprotegerine naast hun oorzakelijke rol in juveniele artrose, ook een rol spelen in het artrose proces dat plaats vindt in willekeurige artrose patiënten in de bevolking.

Met Moleculair Epidemiologisch onderzoek in kraakbeen hebben we ook aangetoond dat de genen die tijdens het artrose proces significant van activiteit veranderen relatief vaak onder epigenetisch controle staan. Verder bleek dat deze specifieke genen significant vaker een rol spelen in de endochondrale verbening. Het artrose proces wordt dus ook in de brede zin gekenmerkt door verlies van epigenetische controle. Tegelijkertijd hebben we laten zien dat deze processen worden beïnvloed door puntvariaties in het DNA zoals dat ook plaatsvindt bij het *DIO2* gen.<sup>11,12</sup>

### **Karakterisering van de verschillende moleculaire artrose processen in gewrichtsweefsels**

Waarom blijft, ondanks de aanwezige hoge sociale en economische ziektelast en de vooruitgang in het onderzoek, de ontwikkeling van effectieve behandeling voor artrose toch achter? Er zijn verschillende oorzaken die ik graag met u wil bespreken. Ik wil u ook graag uitleggen hoe ik de drie pijlers van mijn onderzoek hierop heb afgestemd en waar ik met mijn leerstoel aan wil bijdragen. Dit onderzoek wordt grotendeels ondersteund door NWO middels mijn VICI project en door het Reumafonds.



De eerste reden waarom vooruitgang in onderzoek naar behandeling van artrose achterblijft, is dat de diversiteit van het artrose ziekteproces niet wordt meegenomen bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Dat zal ik uitleggen. De farmaceutische industrie richt zich in algemene zin op de strategie ‘one drug fits all patients’; één medicijn voor alle patiënten. Deze strategie is nodig om de hoge ontwikkelingskosten van medicijnen terug te verdienen. Men richt zich daarom met name op medicijnen die artrose symptomen aanpakken zoals pijn, of op medicijnen die aangrijpen op kenmerken van artrose van de gemiddelde patiënt. Helaas, met pijnbestrijding kan het artrose proces ongehinderd voortschrijden. Bij het uittesten van 1 geneesmiddel voor alle patiënten zal slechts een klein deel van de patiënten het juiste medicijn, in de juiste dosis, op het juiste moment ontvangen. Hierdoor is de effectiviteit van geteste artrose medicijnen tot op heden niet aangetoond. Mede als gevolg hiervan heeft een groot deel van de farmaceuten zich teruggetrokken uit het artrose veld. Dit heeft een weerslag op vele betrokkenen; patiënten, artsen, wetenschappers. Patiënten leven jarenlang met pijn en bewegingsbeperking. Artsen kunnen niets anders doen dan pijnbestrijding en fysiotherapie voorschrijven. Wetenschappers hebben moeite om meer fundamenteel onderzoek gefinancierd te krijgen. Matching van bedrijven voor artrose onderzoek, wat tegenwoordig bij veel onderzoeksvoorstellen wordt vereist, is bijna onmogelijk.

De eerste belangrijke pijler van het huidige onderzoek bestaat daarom uit het op moleculair niveau in kaart brengen van de diversiteit van het artrose proces in kraakbeen en bot. De lagen van moleculaire data die we bestuderen zijn genetica, transcriptie en epigenetica. Ofwel, de puntvariaties, de activiteit van genen en hun controle mechanisme. Op basis hiervan kunnen we verschillende vormen van artrose op moleculair niveau van elkaar onderscheiden en passende effectieve aangrijpingspunten voor therapie afleiden. Ik zie dit als een eerste belangrijke stap naar effectieve therapie-op-maat voor artrose. Belangrijk om te noemen is dat dit hoog dimensionale moleculaire onderzoek niet kan plaatsvinden zonder mijn inbedding binnen

de afdeling ‘Biomedical Data Sciences’, de sectie Moleculaire Epidemiologie en de expertise van de verschillende core-faciliteiten van het LUMC. Ik wil graag noemen het ‘Sequence Analyses Support Core’ onder leiding van doctor Leon Mei voor de verwerking van de ruwe moleculaire data. Het ‘Bioinformatic Center of Expertise’ onder leiding van professor Jelle Goeman voor het toepassen van geavanceerde statistische modellen en het ‘Center for Computational Biology’ onder leiding van de professor Marcel Reinders voor cluster analyse en patroon herkenning.

### **Ontwikkeling van een menselijk model systeem van artrose**

De tweede reden waarom vooruitgang in onderzoek naar behandeling van artrose achterblijft, is dat bij ontwikkeling van medicijnen de biologische basis en de diversiteit van het artrose proces in de mens niet wordt meegenomen. We komen hiermee bij de tweede belangrijke pijler van mijn onderzoek. Om de biologische basis van ontdekte genen en/of de specifieke aanjagers van artrose te ontrafelen zijn functionele studies in levende weefsels nodig. Tot nu toe werd dergelijk onderzoek uitgevoerd met diermodellen of met menselijke modelsystemen van kraakbeen of bot. Daarnaast werd de invloed van relevante omgevingsfactoren zoals ontsteking of mechanische belasting meestal genegeerd.

Omdat artrose opgewekt in de huidige diermodellen niet het normale, veroudering-gerelateerde artrose proces weergeeft, pleit ik voor de ontwikkeling van een menselijk modelsysteem van artrose. Het verder ontwikkelen van diermodellen draagt bovendien niet bij aan de maatschappelijke behoefte om te streven naar alternatieven voor proefdieren. Met betrekking tot de ontwikkeling van het menselijk modelsysteem van artrose is het wel belangrijk om zowel bot als kraakbeen op te nemen. Dit om de interactie tussen de weefsels tijdens in het ziekteproces te kunnen bestuderen. De wederzijdse invloed van de weefsels op het artrose ziekte proces, zoals dat ook in het gewricht plaatsvindt, is tot op heden nog niet goed bestudeerd.

Samen met professor Jaap den Toonder van de TU/Eindhoven werken we nu aan de ontwikkeling van een gewricht-op-chip model. Dit zijn apparaatjes waarin biochemische, mechanische, en omgevingsfactoren kunnen worden nagebootst en beheerst, via micro-fluidica en materiaal technologie. Menselijke kraakbeen-, bot- of stamcellen kunnen vervolgens in het model naast elkaar kraakbeen en bot aanmaken zodat interacterende gewricht weefsels ontstaan; ofwel een menselijk miniatuur gewricht. Het stamcel onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met doctor Valeria Orlova en professor Christine Mummery van de afdeling Anatomie en Embryologie van het LUMC.

Door manipulatie van genen in cellen, kunnen in de miniatuur gewrichten ook weefsels worden gemaakt die in de mens de erfelijke aanleg van een specifieke vorm van artrose nabootsen. Door middel van mechanische belasting zal het artrose proces in gang worden gezet en kan het ziekte proces vanaf een vroeg stadium worden onderzocht. Door gebruik te maken van de aan- en afvoer kanalen, ofwel de micro-fluidica, kunnen we de weefsels ook blootstellen aan ander omgevingsfactoren. U kunt dan bijvoorbeeld denken aan ongunstige metabole factoren of vrouwelijke hormonen. Ik wil hier graag onze samenwerking met doctor Nienke Biermasz van de afdeling Endocrinologie van het LUMC noemen. In samenwerking bestuderen we de invloed van afwijkende hormoonhuishouding op de gezondheid van gewrichtsweefsels.

Ik ben er van overtuigd dat de realisatie van een geavanceerd menselijk model systeem van een gewricht waarbij ook de effecten van belangrijke risicofactoren van artrose kunnen worden bestudeerd de sleutel vormt tot de ontwikkeling van een van een effectieve artrose therapie op maat.

Het prototype van een dergelijk model wordt op dit moment gebruikt door twee promovendi Alejandro Rodriguez Ruiz en Marcella Hoolwerff. Zij onderzoeken de biologische basis van de ernstige puntvariëaties in Fibronectine en Osteoprotegerine.

Zoals ik u eerder heb verteld, veroorzaken deze puntvariëaties ernstige juveniele artrose in families en zijn ze betrokken bij het artrose proces in veel grotere groepen artrose patiënten. Een belangrijk voordeel van het toepassen van ernstige punt variaties in menselijk model systeem is dat zij een sterk negatief effect hebben op de functie van het eiwit. Het onderliggende ziekte pad kan daarom goed worden bestudeerd. Om puntvariëaties te introduceren in cellen maken we gebruik van een revolutionaire nieuwe techniek die CRISPR/Cas heet. Met CRISPR/Cas kan het DNA namelijk op iedere gewenste manier en op iedere positie zeer nauwkeurig en efficiënt worden veranderd.

### **7T MRI van knie kraakbeen**

Een derde belangrijke reden waarom de ontwikkeling van effectieve behandeling voor artrose achter blijft bij de vraag, is het feit dat de diagnose en monitoring van artrose nog steeds plaats vindt met behulp van röntgenfoto's. Op een röntgenfoto is kraakbeen niet zichtbaar, wel het bot. Kraakbeenafbraak wordt dus gemeten aan de hand van de versmalling van de ruimte tussen de twee botuiteinden; de gewricht spleet. De kwaliteit van het kraakbeen of de ziekte activiteit is op een röntgenfoto dus niet zichtbaar. Vanwege het feit dat gewrichtsspleet versmalling een indirecte maat van kraakbeenafbraak is, is de röntgenfoto ook niet geschikt om veranderingen over de tijd te meten. Helaas wordt de effectiviteit van nieuwe artrose geneesmiddelen nog steeds vastgesteld op basis van zichtbare verbeteringen op een röntgenfoto.

Om de veranderingen in de kwaliteit van het kraakbeen beter te kunnen monitoren is op de hoog-veld 7T MRI scanner een innovatief protocol ontwikkeld door professor Andrew Webb en doctor ingenieur Paul de Bruin van het Gorter centrum. Hiermee kan het natrium gehalte, als maat voor kwaliteit van het kraakbeen worden vast gesteld. We hebben in een kleine groep patiënten en controles, kunnen aantonen dat de gemeten Natrium concentratie met 7T MRI inderdaad correleert met schade en leeftijd-gerelateerde verandering in kraakbeen van de knie. Verder onderzoek is nu nodig om de reikwijdte van

deze techniek te evalueren en te valideren in een grotere groep patiënten en controles. Helaas ontbreekt het op dit moment aan verdere financiering van dit onderzoek.

### **Moleculaire Biomarkers van artrose**

Een andere methode om monitoring van ziekte processen in kraakbeen of subchondraal bot makkelijk te kunnen verrichten wordt geleverd door signaalmoleculen ofwel biomarkers. Idealiter kan een dergelijke biomarker, in een vroeg stadium aangeven welk ziekteproces in het gewricht van de patiënt gaande is, wat de prognose van de patiënt is of voorspellen hoe goed een behandeling bij een patiënt zal aanslaan.

In artrose is veel onderzoek gedaan om afbraakproducten van bot en kraakbeen, die meetbaar zijn in bloed en urine, te gebruiken als biomarker. Onder andere ons eigen onderzoek in de GARP studie heeft laten zien dat een combinatie van deze biomarkers kunnen bijdragen aan een betere kwantitatieve maat van artrose in patiënten.<sup>13,14</sup> Echter de afbraakproducten van kraakbeen en bot hadden geen voorspellende waarde over het verloop van de ziekte en gaven geen inzicht in de specificiteit van het ziekteproces dat plaatsvindt.<sup>15</sup>

De derde pijler van mijn onderzoek is daarom gericht op het verder ontwikkelen van een veelbelovend nieuw moleculair signaalmolecuul voor de genoemde toepassingen. Het gaat hier om zogenaamde micro-RNAs. Micro-RNAs zijn kleine stukjes genetisch materiaal die zorgen voor de regulatie en controle van specifieke processen in weefsels. Een vorm van epigenetische controle dus. Uniek is dat micro-RNAs via de bloedsomloop ook zorgen voor het uitwisselen van berichten over de toestand van de weefsels in het lichaam. Dit is het moment waarop we de micro-RNAs en hun boodschap kunnen onderscheppen en gebruiken als biomarker. Door toepassen van nieuwe technologie kan het volledige arsenaal aan micro-RNAs worden aangetoond in zowel weefsels als bloed plasma.

Door gebruik te maken van bestaande moleculaire datasets en het verzamelde bloed van de RAAK studie, kunnen we de micro-RNAs in bloed plasma meten en in relatie brengen met de specifieke moleculaire ziekteprocessen die gaande zijn in het kraakbeen en bot. Bij aandoeningen zoals kanker zijn deze relaties al aangetoond. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door Rodrigo Almeida de Couthino en zal de komende jaren een speerpunt van mijn onderzoek blijven.

Samenvattend om de ontwikkeling van effectieve behandeling op maat voor artrose mogelijke te maken wil ik met mijn leerstoel ten eerste bijdragen aan de karakterisering van de diversiteit van de moleculaire artrose processen in kraakbeen en bot. Ten tweede wil ik bijdragen aan de ontwikkeling van een innovatief menselijk model systeem van artrose waarbij de interactie tussen bot en kraakbeen kan worden bestudeerd. In dit model zal artrose in gang worden gezet door factoren die in de mens bijdragen aan het ontstaan van artrose zoals erfelijkheid, mechanische belasting en andere ongunstige omgevingsfactoren. Ten slotte richt ik mij op het opsporen van moleculaire signaalmoleculen in bloed die over het aanwezige ziekteproces in weefsels kunnen rapporteren.

Zoals u zich kunt voorstellen is het moeilijk om dit multidisciplinaire onderzoek binnen één vakgebied of afdeling te vangen. Het vereist nauwe samenwerking tussen wetenschappers van moleculaire epidemiologie, biomedische data- verwerking en analyse tot aan moleculaire (stam) cel biologie, materiaal technologie alsmede radiologie en klinimetrie van artrose. Deze unieke combinatie van expertises is grotendeels aanwezig in het LUMC, maar is mijns inziens op het gebied van artrose te veel versnipperd. Ik pleit ervoor en zal me inzetten om samen met de afdelingen Reumatologie en Orthopedie het interdisciplinaire artrose onderzoek binnen het LUMC, nationaal en internationaal nog beter op de kaart te zetten. Dit om in de nabije toekomst als één centrum van artrose expertise zichtbaar en herkend te worden door zowel subsidiegevers, samenwerkingspartners en artrose patiënten.

## Onderwijs

Zoals duidelijk is geworden in mijn betoog komen er binnen mijn onderzoek maar ook in onderzoek in het algemeen, steeds meer kwantitatieve gegevens van patiënten en populaties beschikbaar voor analyse. Om inzicht te krijgen in de diversiteit van de verschillende lagen van moleculaire patronen wordt de data structuur bovendien complexer van aard. De eisen aan de kwaliteit van data-analyse en de rapportage daarover zijn toegenomen. Als gevolg van deze ontwikkelingen besteden (bio)medisch onderzoekers een steeds groter deel van hun tijd achter de computer. Onderzoekers besteden niet alleen meer tijd achter de computer, zij gebruiken ook andere programma's zoals R om de grote data sets te hanteren en te analyseren.

Om studenten biomedische wetenschappen en medicijnen beter voor te bereiden op een carrière als wetenschapper in deze moderne tijd, moeten we binnen het LUMC het onderwijsaanbod op het gebied van bioinformatica, onderzoeksmethodologie en moleculaire epidemiologie blijven moderniseren. Ik zal me daartoe als lid van het Operationeel Onderwijs Overleg blijven inzetten. Een belangrijke stap in dit proces is de start van de nieuwe track data@work in de master Biomedische Wetenschappen, opgezet door de opleidingsdirecteur doctor Jolanda van der Zee. Studenten kunnen zich nu met behulp van deze track beter bekwamen in dit dynamische vakgebied. Verder zal ik, als mede-coördinator van onze FOS cursus “Molecular Data Science: discovering disease mechanisms and biomarkers in numbers”, het belang ook direct aan de studenten uitdragen. Het betekent naar mijn mening wel dat de kwaliteit en het aanbod van faciliteiten zoals computer- en overleg ruimtes voor studenten moet worden gewaarborgd en waar nodig worden uitgebreid.

## Patiënten participatie Artrose Leiden

Dames en heren, ik sluit mijn rede af met het onderwerp patiënten participatie. Ik realiseer mij in toenemende mate dat ik, als moleculair biomedisch onderzoeker van het artrose proces, het belang van patiënten participatie aan mijn onderzoek nog

meer aandacht had kunnen geven. Participatie van patiënten kan bijvoorbeeld de kwaliteit van onze patiënt informatie formulieren enorm verhogen. Door betere uitwisseling van informatie kunnen artrose patiënten ook op een belangrijke manier bijdragen aan het kweken van begrip voor het fundamentele moleculaire cel karakter van ons onderzoek. Onderzoek wat misschien niet op korte termijn uitzicht geeft op behandeling maar wel langzaam en gestaag streeft naar effectieve behandeling op maat. Om artrose patiënten bij ons onderzoek te betrekken hebben we sinds kort de Patiënten Participatie Artrose – Leiden opgezet met hulp van Frédérique van Weering van de afdeling Public Health en Eerstelijns geneeskunde van het LUMC en het Ouderberaad Zuid Holland Noord. Ik zie er naar uit om de komende tijd middels de PPA-Leiden de samenwerking met artrose patiënten te versterken en verder uit te breiden.

## Dankwoord

Mijnheer de rector, zeer gewaardeerde toehoorders. Ik wil graag mijn rede afsluiten met een dankwoord.

Het college van bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en het divisie bestuur. Ik ben u dankbaar voor het vertrouwen dat u in mij en mijn onderzoek heeft gesteld door mij op deze leerstoel te benoemen.

Een paar personen zijn uitzonderlijk bepalend geweest voor mijn weg naar deze leerstoel.

Allereerst Professor Slagboom, beste Eline, zonder jouw wetenschappelijke vorming had ik hier niet gestaan. Bovendien wil ik je bedanken voor het begrip en je betrokkenheid bij de ingewikkelde situatie waarin wij ons als dochter, partner, moeder en wetenschapper soms bevinden. Ik ben je erg dankbaar voor de ruimte en mogelijkheden die je me hebt gegeven om mijn vleugels uit te slaan en mijn eigen onderzoeksgroep op te zetten.

Professor Breedveld, beste Ferry in 1992 begon ik als promovenda bij TNO-Preventie en gezondheid aan het genetisch onderzoek naar artrose. Jouw rol als promotor werd, vooral in het tweede deel van mijn promotie onderzoek, belangrijk. Je herkende de uniciteit van de juveniele artrose familie en gaf aan ons de kans om de erfelijke oorzaak van de artrose in deze familie te ontrafelen. Nu 17 jaar later doen wij nog steeds onderzoek aan deze en andere artrose families. Tijdens de opzet fase van de GARP-studie in 2000 betrok je Professor Margreet Kloppenburg bij het artrose onderzoek. Mijn samenwerking met Margreet en de afdeling Reumatologie is vanaf dat moment van grote waarde geweest en gebleven. Dank daarvoor.

Professor Nelissen, beste Rob fijn dat wij regelmatig kunnen sparren over de RAAK studie en al het andere onderzoek. Dank voor al je inzet om deze unieke studie zo compleet en zorgvuldig samen met jou te hebben mogen opzetten.

Professor Steyerberg, beste Ewout een nieuw afdelingshoofd en een nieuwe afdelingsnaam Biomedical Data Sciences. Veel nieuwe initiatieven worden opgestart. Ik draag graag mijn steentje daaraan bij.

Doctor Ramos, beste Yolande. Jij hebt het functionele genomische artrose werk binnen mijn groep handen en voeten gegeven. Ik heb veel van je geleerd en ben je heel veel dank verschuldigd.

Alle andere onderzoekers met wie ik heb, en nog steeds, samenwerk. Jullie specifieke bijdrage is in mijn rede voorbij gekomen. Mijn dank is groot voor alle constructieve discussies en interpretatie van bevindingen wat onderzoek zo hard nodig heeft.

Alle artrose patiënten die belangeloos meededen en doen aan ons onderzoek. Het nauwe contact dat we hadden met sommige van jullie waren heel inspirerend. Dank jullie wel.

Iedereen betrokken bij het Operationeel Onderwijs Overleg van de master Biomedische wetenschappen. Het is goed om samen het BW onderwijs naar een hoger plan te tillen

Mijn collega's van de afdeling en mijn naaste collega's van de sectie Moleculaire Epidemiologie. Ik wil jullie bedanken voor alle discussies, gezelligheid en samenwerking.

Mijn directe collega's van het artrose onderzoeksprogramma van nu en van de afgelopen jaren. Jullie inzet voor het artrose onderzoek heeft het gemaakt tot een succesvolle onderzoekslijn. Specifiek wil ik noemen Nico Lakenberg en Eka Suchiman die zich week in week uit zetten voor de RAAK studie en alle verdere verwerking van het biologisch materiaal. Mijn dank is groot. Jullie zijn mij allen dierbaar.

Lieve mam, wat zou papa trots geweest zijn dat ik hier nu sta en wat een gemis dat hij er vandaag niet meer bij kan zijn. Jullie hebben mij altijd uitgedaagd om kansen te benutten en te streven naar het hoogst haalbare. Dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde.

Suzanne en Liselotte, lieve meiden. Jullie zijn opgegroeid tot ontwapenend leuke mensen met humor en talent. Ik ben verschrikkelijk trots dat ik jullie moeder ben en enorm blij dat jullie mij daaraan af en toe helpen herinneren.

Lieve Guido, onze liefde vormt het fundament van mijn bestaan. Jij bent mijn rots in de branding!

*Ik heb gezegd.*

## Referenties

- \* <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/artrose>.
- 1 Malda J, de Grauw JC, Benders KEM, Kik MJL, van de Lest CHA, Creemers LB, Dhert WJA, van Weeren PR: Of Mice, Men and Elephants: The Relation between Articular Cartilage Thickness and Body Mass. PLOS ONE 2013, 8:e57683.
  - 2 Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, Moller MB, Krogsgaard MR, Grum-Schwensen T, Petersen MM, Kjaer M: Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. Sci Transl Med 2016, 8:346ra90.
  - 3 Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, Kloppenburg M, Ye K, Lameijer EW, Nelissen RG, Slagboom PE, Meulenbelt I: A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. Ann Rheum Dis 2014:10-205149.
  - 4 Meulenbelt I, Min JL, Bos S, Riyazi N, Houwing-Duistermaat JJ, van der Wijk HJ, Kroon HM, Nakajima M, Ikegawa S, Uitterlinden AG, van Meurs JB, van der Deure WM, Visser TJ, Seymour AB, Lakenberg N, van der Breggen R, Kremer D, van Duijn CM, Kloppenburg M, Loughlin J, Slagboom PE: Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. Hum Mol Genet 2008, 17(12):1867-75.
  - 5 Bomer N, den HW, Ramos YF, Meulenbelt I: Translating genomics into mechanisms of disease: Osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015, 29:683-91.
  - 6 Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT, Bomer N, Metrustry S, Bierma-Zeinstra S, Strijbosch AM, Evangelou E, Hart D, Beekman M, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Eiriksson FF, Thorsteinsdóttir M, Frigge ML, Kong A, Gudjonsson SA, Magnusson OT, Masson G, Hofman A, Arden NK, Ingvarsson T, Lohmander S, Kloppenburg M, Rivadeneira F, Nelissen RG, Spector T, Uitterlinden A, Slagboom PE, Thorsteinsdóttir U, Jonsdóttir I, Valdes AM, Meulenbelt I, van MJ, Jonsson H, Stefansson K: Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31. Nat Genet 2014, 46(5):498-502.
  - 7 den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, Yau MS, Ramos YFM, Metrustry S, Broer L, Deelen J, Cupples LA, Rivadeneira F, Kloppenburg M, Peters M, Spector TD, Hofman A, Slagboom PE, Nelissen R, Uitterlinden AG, Felson DT, Valdes AM, Meulenbelt I, van Meurs JJB: Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. Ann Rheum Dis 2017, 76:2046-53.
  - 8 Evangelou E, Kerkhof HJ, Styrkarsdóttir U, Ntzani EE, Bos SD, Esko T, Evans DS, Metrustry S, Panoutsopoulou K, Ramos YF, Thorleifsson G, Tsilidis KK, Arden N, Aslam N, Bellamy N, Birrell F, Blanco FJ, Carr A, Chapman K, Day-Williams AG, Deloukas P, Doherty M, Engstrom G, Helgadóttir HT, Hofman A, Ingvarsson T, Jonsson H, Keis A, Keurentjes JC, Kloppenburg M, Lind PA, McCaskie A, Martin NG, Milani L, Montgomery GW, Nelissen RG, Nevitt MC, Nilsson PM, Ollier WE, Parimi N, Rai A, Ralston SH, Reed MR, Riancho JA, Rivadeneira F, Rodriguez-Fontenla C, Southam L, Thorsteinsdóttir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Gonzalez A, Lane NE, Lohmander LS, Loughlin J, Metspalu A, Uitterlinden AG, Jonsdóttir I, Stefansson K, Slagboom PE, Zeggini E, Meulenbelt I, Ioannidis JP, Spector TD, van Meurs JB, Valdes AM: A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip. Ann Rheum Dis 2014, 73(12):2130-6.
  - 9 Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, Floratos A, Sham PC, Li MJ, Wang J, Cardon LR, Whittaker JC, Sanson P: The support of human genetic evidence for approved drug indications. Nat Genet 2015, 47:856-60.
  - 10 Ramos YF, den HW, Bovee JV, Bomer N, van der Breggen R, Lakenberg N, Keurentjes JC, Goeman JJ, Slagboom PE, Nelissen RG, Bos SD, Meulenbelt I: Genes involved in the osteoarthritis process identified through genome wide

expression analysis in articular cartilage; the RAAK study. PLoS ONE 2014, 9(7):e103056.

- 11 denHollander W, Ramos YF, Bomer N, Elzinga S, van der Breggen R, Lakenberg N, de Dijcker WJ, Suchiman HE, Duijnisveld BJ, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Bos SD, Nelissen RG, Meulenbelt I: Transcriptional Associations of Osteoarthritis-Mediated Loss of Epigenetic Control in Articular Cartilage. *Arthritis Rheumatol* 2015, 67(8):2108-16.
- 12 denHollander W, Ramos YF, Bos SD, Bomer N, van der Breggen R, Lakenberg N, de Dijcker WJ, Duijnisveld BJ, Slagboom PE, Nelissen RG, Meulenbelt I: Knee and hip articular cartilage have distinct epigenomic landscapes: implications for future cartilage regeneration approaches. *Ann Rheum Dis* 2014, 73:2208-12.
- 13 Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, Houwing-Duistermaat JJ, Garnero P, Hellio Le Graverand MP, Degroot J, Slagboom PE: Urinary CTX-II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites: the GARP study. *Ann Rheum Dis* 2006, 65(3):360-5.
- 14 Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, Houwing-Duistermaat JJ, Garnero P, Hellio-Le Graverand MP, Degroot J, Slagboom PE: Clusters of biochemical markers are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis (OA) in subject with familial OA at multiple sites. The GARP study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007, 15(4):379-85.
- 15 Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Hart D, Hofman A, Karsdal M, Kloppenburg M, Kroon HM, Slagboom EP, Spector TD, Uitterlinden AG, van Meurs JB, Bay-Jensen AC: Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloprotease degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014, 22:683-9.







## PROF.DR. INGRID MEULENBELT (WEESP, 1967)



2017	Hoogleraar Moleculaire Biologie van Artrose
2008-2017	Universitair Hoofd Docent Leiden Universitair Medisch Centrum.
2000-2008	Universitair Docent, Leiden Universitair Medisch Centrum
1997-2000	Postdoc TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
1992-1997	Promotie Universiteit Leiden 'Genetische risicofactoren van artrose'
1990-1992	Onderzoeker Mediscand Ingeny, Leiden
1986-1990	Studie Medische Biologie aan de Universiteit van Amsterdam (Cum Laude)

Artrose is een veel voorkomende, invaliderende gewrichtsaandoening. De ontwikkeling van effectieve behandeling wordt echter ernstig gehinderd doordat het ziekteproces aanzienlijk verschilt tussen patiënten. Om de biologische basis van de belangrijkste verschillen te ontrafelen is het belangrijk om een menselijk model systeem van artrose te ontwikkelen waarbij de interactie tussen bot en kraakbeen kan worden bestudeerd. Risicofactoren van artrose in de mens zoals erfelijkheid en mechanische belasting kunnen vervolgens in het model gebruikt worden om het artrose proces in gang te zetten. Met het model kan ook worden gezocht naar nieuwe aangrijpingspunten voor effectieve artrose therapie-op-maat. Om de translatie naar de kliniek mogelijk te maken worden moleculaire signaalmoleculen in bloed opgespoord die het aanwezige ziekteproces in weefsels kunnen rapporteren.



Universiteit  
Leiden