



## **Verhoogt urinezuur de kans op het ontstaan van pulmonale hypertensie in patiënten met systemische sclerose door activatie van het immuunsysteem?**

### **1. Pulmonale arteriële hypertensie bij patiënten met systemische sclerose (SSc)**

Bij pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is sprake van een abnormale bloeddruk in de bloedvaten van de longen. Dit heeft nadelige gevolgen voor het hart. Het kost de rechterhelft van het hart namelijk veel meer kracht om bloed naar de longen te pompen. Hierdoor gaat de hartpompfunctie geleidelijk achteruit en ontstaat uiteindelijk hartfalen. Een op de zes patiënten met SSc ontwikkelt PAH. Helaas zijn de behandelmogelijkheden beperkt en zijn middelen tegen PAH minder effectief in SSc patiënten dan bij andere oorzaken van PAH, zoals bijvoorbeeld idiopatische PAH of sikkelcelziekte. De prognose is helaas dan ook slecht: 50% van patiënten met PAH bij SSc is binnen drie jaren overleden.

Het ziekteproces van SSc en PAH wordt sterk beïnvloed door het immuunsysteem. Een specifieke ontstekingscel - de zogenoemde monocyt - speelt hierin een centrale rol. Er blijft echter veel onduidelijk over het ontstaan van PAH in SSc. Deze onduidelijkheid staat een goede behandeling in de weg. Mijn hypothese is dat onderzoek naar urinezuur ons veel zal leren over het ontstaan van PAH.

### **2. Wat is de rol van urinezuur in het ontstaan van pulmonale hypertensie?**

Urinezuur is een stof die vrijkomt bij de afbraak van lichaamscellen. Een grote internationale studie heeft al aangetoond dat het gehalte urinezuur in de bloedsomloop het optreden van pulmonale hypertensie in SSc voorspelt. Ook bij andere oorzaken van pulmonale hypertensie (zoals lupus of sikkelcel ziekte) is er een relatie aangetoond met de concentratie van urinezuur in het bloed.

Hoewel er al duidelijk is dat urinezuur is verhoogd in SSc patiënten met PAH en een verhoogd urinezuur het ontstaan van PAH in SSc voorspelt, is er nog nooit onderzocht of urinezuur een directe rol speelt in het ontstaan van PAH door het immuunsysteem te activeren.

### **3. Wat weten we al over het effect van urinezuur op het immuunsysteem?**

In het Radboudumc is al aangetoond dat (verhoogd) urinezuur een direct effect heeft op de monocyt, een cel van het immuunsysteem die een centrale rol speelt in zowel SSc als PAH. Monocyten kunnen worden geïsoleerd uit het bloed en worden gekweekt. Als gekweekte monocyten van jicht patiënten worden blootgesteld aan urinezuur produceren ze veel meer eiwitten die ontsteking en verbindweefseling (fibrose) bevorderen. Daarnaast is in diermodellen al aangetoond dat het effect van verhoogd urinezuur op monocyten leidt tot ontsteking en fibrose. Dit kan zelfs weer worden afgeremd door urinezuur met medicijnen te verlagen.

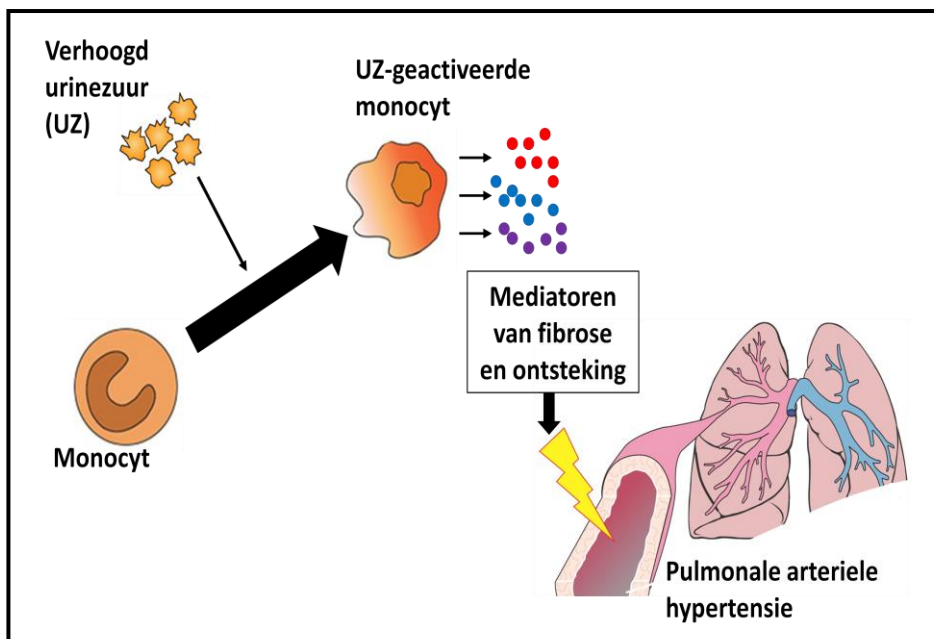
#### **Samengevat:**

**-Urinezuur voorspelt het ontstaan van PAH in SSc en is ook verhoogd in SSc-PAH**

**-Urinezuur activeert monocyten tot het produceren van mediators van fibrose en ontsteking, deze processen staan centraal in het ontstaan van SSc-PAH**

**-De rol van urinezuur op monocyten in SSc of SSc-PAH is echter nog nooit onderzocht**





**Figuur 1.** Er is al aangetoond dat verhoogd urinezuur monocyten kan activeren. Deze urinezuur-geactiveerde monocyten produceren vervolgens eiwitten die ontsteking en fibrose bevorderen. **Onze studie hypothese is dat dit de bloedvaten van de longen van SSc patiënten beschadigt waardoor pulmonale arteriële hypertensie ontstaat.**

#### 4. Hoe gaan we de rol van urinezuur in het ontstaan van PAH in SSc onderzoeken?

We willen graag onderzoeken of urinezuur een rol speelt bij het ontstaan van PAH in SSc. Dit is van groot belang omdat SSc-PAH een erg moeilijk te behandelen aandoening is en urinezuur met medicatie veilig en efficiënt verlaagd kan worden.

We willen 15 SSc patiënten onderzoeken bij wie PAH is vastgesteld (dit gebeurt door middel van een hartcatheterisatie). Bij deze patiënten verzamelen we bloed om monocyten te isoleren. In het laboratorium zullen we deze monocyten stimuleren met urinezuur in verschillende concentraties. **Dit beantwoordt de vraag of ook monocyten van SSc-PAH patiënten op urinezuur reageren door meer eiwitten te produceren die ontsteking en fibrose bevorderen.**

We zullen ook in 15 SSc patiënten zonder PAH bloed verzamelen om monocyten te isoleren. In het laboratorium zullen we ook deze monocyten stimuleren met dezelfde concentraties urinezuur. **Dit beantwoordt of ook monocyten van SSc-PAH patiënten meer fibrose- en ontstekings-eiwitten produceren dan monocyten van SSc- patiënten zonder PAH.**

In 15 SSc patiënten zonder PAH en 15 patiënten met PAH zullen we tevens een speciale MRI van het hart maken. Met deze MRI is het mogelijk om de ontsteking en fibrose van de hartspier te meten zoals dat bij SSc vaak voorkomt. **Door bij deze patiënten een MRI van het hart te maken kunnen we kijken of de mate waarin monocyten reageren op urinezuur overeenkomt met de mate van ontsteking en fibrose in het hart. Ook kunnen we specifiek bij de SSc-PAH patiënten kijken of de ernst van de PAH (bepaald door de respons op behandeling) overeenkomt met de mate waarin monocyten reageren op urinezuur. Juist de patiënten met veel fibrose en/of ontsteking in hun hartspier en monocyten die veel eiwitten produceren zouden in de toekomst gunstige kandidaten zijn voor medicijnen die het urinezuur verlagen. Dit onderzoek kan er aan bijdragen om deze patiënten te identificeren.**