

## Samenvatting toegekende aanvraag

september 2009

<b>Titel:</b> IgG glycan hydrolysis as a therapy for (auto)immune mediated rapidly progressive glomerulonephritis.
<b>Projectcode:</b> 2314
<b>Projectleider:</b> P. Heeringa, UMC Groningen, Afd. Pathologie en Medische Biologie
<b>Samenwerking:</b>
<b>Programma:</b> Open Onderzoeksprogramma (tweede ronde 2009) Onderzoekslijn: nierziekten Soort: dieronderzoek; toegepast niet-klinisch Onderwerp: rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), immunoglobuline-G auto-antistoffen, ANCA, complementsysteem, endoglycosidase S (EndoS)
<b>Doel:</b> Het bewijzen van de werking van het enzym EndoS tegen IgG-glomerulonefritis in twee muismodellen (proof of principle). Het ontwikkelen van nieuwe, gerichte behandeling van snel voortschrijdende glomerulonefritis.
<b>Samenvatting:</b> Rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) is een ziektebeeld met als kenmerk een snel afnemende nierfunctie door glomerulonefritis (GN, ontsteking van de nierfiltertjes, glomeruli). De nierfunctie neemt in drie maanden af met minstens de helft, onbehandeld leidt dit binnen enkele weken tot maanden tot nierfalen. De huidige behandeling is gebaseerd op medicatie die ongericht de afweer onderdrukt, of plasmaferese waarbij het bloedplasma (het vloeibare deel zonder bloedcellen) geheel wordt vervangen. Artsen onderscheiden drie vormen van RPGN. Ten eerste, waarbij het antistoffen tegen het filtermembraan in de nierfiltertjes ontstaan (anti-GBM glomerulonefritis, glomerulair basaal membraan). Ten tweede, waarbij zich immuuncomplexen vormen die neerslaan in de nierfiltertjes (45 procent van de gevallen). Ten derde, 'pauci-immuun' glomerulonefritis, waarbij re;atief weinig neerslag van immuuncomplexen plaatsvindt (50 procent). Antistoffen zijn lichaamseigen eiwitten die gericht zijn tegen lichaamsvreemde stoffen, bv. van ziekteverwekkers. Een immuuncomplex bestaat uit antistoffen samengebonden met doelstoffen (bv. eiwitten, suikers). Bij autoimmuunziekten vormt het lichaam auto-antistoffen, antistoffen die met eigen lichaamsmateriaal binden. Bij de derde vorm van RPGN zijn doorgaans ANCA auto-antistoffen betrokken (anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffen). Voorbeelden aandoeningen waarbij ANC een rol spelen zijn de ziekte van Wegener en microscopische polyangiitis. Auto-antistoffen zijn onmisbaar in het ontstaan van alle vormen van RPGN als onderdeel van immuuncomplexen. Een antistof is een Y-vormig eiwit waarvan de korte armen specifiek binden met een vreemde stof. De lange arm activeert na binding van de antistof met zijn doelwit afweercellen en complement-afweer (een systeem van afweerfactoren in het bloed). Vervolgens ontstaat een afweerreactie. Bij RPGN spelen met name auto-antistoffen van het type G een rol (IgG, immunoglobuline-G). Recent is een enzym van een bacterie ontdekt dat in staat is menselijk IgG-eiwit onschadelijk te maken: EndoS (endoglycosidase S). Het enzym knipt suikerzijketens (glycanen) af van de lange arm van het IgG-eiwit. Die suikerzijketens zijn nodig voor het IgG om de afweer te activeren (via de lange arm van het eiwit). In het laboratorium kon EndoS deze activatie van het menselijk IgG vrijwel geheel verhinderen. In muismodellen kon vóórbehandeling met EndoS de ontwikkeling van ziekten die via IgG verlopen, remmen. Behandeling van muizen die al ziekteverschijnselen vertoonden, redde deze muizen van de dood. EndoS kon bij muizen al het IgG uitschakelen. Dit effect blijft tien dagen aanwezig. Er is geen werking op andere antistoffen en een minimale reactie van de afweer op EndoS.

In vooronderzoek in het laboratorium ontdeed EndoS de lange arm van ANCA-IgG auto-antistoffen van patiënten snel en effectief van suikerzijketens. De bindingscapaciteit van de antistoffen via de korte armen van het eiwit bleef onaangetaast. De behandelde ANCA hadden een sterk verminderd vermogen tot het activeren van de afweer.

De hypothese is dat EndoS-behandeling de ontwikkeling van RPGN kan remmen door IgG onschadelijk te maken. Ten eerste, in een muismodel met glomerulonefritis door ANCA-antistoffen (anti-MPO IgG; vergelijkbaar met pauci-immuun RPGN). Ten tweede, een model met anti-GBM glomerulonefritis.

**Looptijd:**

Aanvang: 1 oktober 2009

Duur: 1 jaar

**Toegekende subsidie:**

€ 85.000

**Resultaten en conclusies:**

**Implementatie en vervolg:**

**Publicaties, incl. promotie en proefschrift, octrooi:**

Promotie: niet