

Samenvatting goedgekeurd eindverslag

Titel: Dysregulation of JAK/STAT signaling and accelerated atherosclerosis in CRF
Projectcode: 2062
Projectleiders: Dr. J.A.R. Bluysen, prof. dr. H.A. Koomans, UMC Utrecht, afd. Nefrologie en Hypertensie; dr. Branko Braam, div. of Nephrology and Immunology, Univ. of Alberta Hospital, Canada
Programma: Open Onderzoeksprogramma (tweede ronde 2009) Onderzoekslijn: nierziekten, afweer Soort: cellijnen, menselijk materiaal; fundamenteel, klinisch Onderwerp: hart- en vaatziekten, cytokines, inflammatie, oxidatieve stress, JAK/STAT regulering
Doel: Verhoging van het inzicht in de rol van de JAK/STAT-sigtaalroute in het hoge risico op hart- en vaatziekten bij nierpatiënten, en in de verminderde effectiviteit van hormonen bij nierpatiënten. Uiteindelijk het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor medicijnen en verbeterde preventie en behandeling van hart- en vaatziekten bij nierpatiënten.
Samenvatting: Nierpatiënten hebben een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Oorzaken zijn verhoogde oxidatieve stress in de bloedvaten (schadelijke zuurstofverbindingen), verminderde nierfunctie (klaring van schadelijke stoffen), verhoogde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel (onwillekeurige zenuwen) en het RAS (renine-angiotensine systeem, bloeddrukregulatie), en het ontstaan van een chronische toestand van lichte ontsteking (inflammatoire staat). Cytokines (signaalstoffen voor cellen) die ontsteking bevorderen zijn meer werkzaam, ontstekingsremmende cytokines minder. Er ontstaat atherosclerose ('aderverkalking', functieverlies en vernauwing van de bloedvaten), hart- en vaatziekten volgen. Het precieze verband tussen de inflammatie en het ontstaan van atherosclerose is nog onduidelijk. De uitwerking van cytokines op cellen (bloedvatcellen, afweercellen) verloopt via binding met cytokine-receptoren op de celwand, signaaloverdracht de cel in van de receptor naar de celkern, en activering van specifieke genen in de celkern. De stoffen verantwoordelijk voor de signaaloverdracht binnen de cel zijn de JAK/STAT (Janus Kinases en Signal Transducers and Activators of Transcription). Een cytokine veroorzaakt een kenmerkend signaal van JAK- en STAT-stoffen dat de juiste genen aanzet. Remmers van JAK/STAT signaaloverdracht zijn de SOCS-eiwitten (Suppressors of Cytokine Signalling; remming van de JAK/STAT-route). Oxidatieve stress en cytokines zelf hebben invloed op de werking van het JAK/STAT-SOCS-systeem voor signaaloverdracht. De werking van hormonen zoals insuline en EPO is ook afhankelijk van de JAK/STAT-route. De hypothese van dit onderzoek luidt dat chronisch nierfalen leidt tot een verstoring van de balans tussen JAK/STAT-enzymen en SOCS-eiwitten in bloedvatcellen (endotheel) en afweercellen, waardoor de signaaloverdracht van cytokines in de cel verandert. Hierdoor versterken ontstekingsbevorderende signalen (bv. IFN- γ) en verzwakken ontstekingsremmende signalen (bv. TGF- β). Resultaat is chronische inflammatie, functieverlies van bloedvatcellen en afweercellen, en uiteindelijk atherosclerose. Vraagstelling: ten eerste, de invloed van chronisch nierfalen op de werking van JAK/STAT (cytokines, bloedvatcellen, bloedcellen; cellijnen, bloedplasma van patiënten). Ten tweede, het effect van het veranderen van JAK/STAT-signalering op de werking van cytokines en vaatcellen (cellen, plasma). Ten derde, het verband tussen JAK/STAT-veranderingen in afweercellen in bloed en veranderingen in de slagaders (patiënten en controles). Ten vierde, JAK/STAT-veranderingen bij nierfalen/uremie, vergeleken met atherosclerose zonder nierfalen (patiënten met en zonder nierfalen). Tenslotte, het effect van medicatie op JAK/STAT-signalering (ACE-remmers, AT1-receptor-blokkers, statines, foliumzuur; patiënten met nierfalen). Totaal 70 proefpersonen.
Looptijd: Aanvraag: November 2003 Periode: September 2004 - September 2008 Eindverslag: Mei 2009

Toegekende subsidie: € 231.200,-

Resultaten en conclusies:

Resultaten

De invloed van chronisch nierfalen op de werking van JAK/STAT. Uremisch bloedplasma hing samen met activatie van STAT1 en SOCS1: inflammatie-bevorderend. Vaatcellen (endothelial cells) onder oxidatieve stress (schadelijke zuurstofverbinding) toonden versterkte werking van de signaalstof inteferon- γ (bevordert inflammatie) op JAK/STAT. Stress en inflammatie leidden tot de ontstekingsbevorderende werking van de signaalstof interleukine-6 (ipv. de ontstekingsremmende werking). De effecten op groeihormonen konden niet duidelijk worden vastgesteld (IGF-1, GH). Studies in twee groepen patiënten: chronische nierziekte vs. nierfalen (verschillende vormen van behandeling). Afweercellen (monocyten, lymfocyten) hadden een veranderd patroon van SOCS-activatie dat samenhangt met afnemende nierfunctie en toenemende inflammatie (dialyse). Mogelijk toepasbaar als merker molecuul voor hart- en vaatziekten bij nierpatiënten. Het effect van het veranderen van JAK/STAT-signalering op de werking van cytokines en vaatcellen. Interferon- γ stuurde de werking van interleukine-6 naar bevordering van inflammatie (activerende genen in vaatcellen). Het verband tussen JAK/STAT-veranderingen in afweercellen in bloed en veranderingen in de slagaders. Deze vraag kon niet beantwoord worden (tekort aan uitgenomen vaatweefsel). JAK/STAT-veranderingen bij nierfalen/uremie, vergeleken met atherosclerose zonder nierfalen. Deze vraag is niet beantwoord (probleem vinden en matchen van patiënten). Het effect van medicatie op JAK/STAT-signalering. Uitgevoerd in een studie met 3 patiënten met nierfalen (4 weken stoppen met bloeddrukmedicatie). Geen effecten op SOCS-expressie.

Conclusies

De studie onderzocht de rol van de JAK/STAT-signalroute in cellen in het hoge risico op hart- en vaatziekten bij nierpatiënten. SOCS-eiwitten, die de werking van de JAK/STAT-signalroute reguleren, komen voor in afweercellen in het bloed en in vaatcellen. Onder stress van een schadelijke zuurstofverbinding stuurden de SOCS het systeem naar meer ontsteking. Interferon- γ versterkte de ontstekingsbevorderende werking van de signaalstof interleukine-6 (deze stof kan ook werken als ontstekingsremmer). SOCS-eiwitten hebben een veranderd activatiepatroon bij nierpatiënten dat samenhangt met de nierfunctie en met vaatschade (risico op hart- en vaatziekte). Mogelijk zijn de eiwitten toe te passen als nieuwe merker moleculen voor het aangeven van risico op hart- en vaatziekten bij nierpatiënten.

Implementatie en vervolg:

Meer onderzoek naar de veranderingen in de JAK/STAT-signalroute bij nierpatiënten en de samenhang met risicofactoren op hart- en vaatziekten; Onderzoeken van de mogelijkheden om SOCS-eiwitten toe te passen als nieuwe merker moleculen.

Publicaties, incl. promotie en proefschrift, octrooi:

Publicaties

- 1: Rastmanesh MM, Braam B, Joles JA, Boer P, Bluysen HA. Increased SOCS expression in peripheral blood mononuclear cells of end stage renal disease patients is related to inflammation and dialysis modality. Eur J Pharmacol. 2009 Jan 5;602(1):163-7. Epub 2008 Nov 17.
 - 2: Rastmanesh MM, Bluysen HA, Joles JA, Boer P, Willekes N, Braam B. Increased expression of SOCS3 in monocytes and SOCS1 in lymphocytes correlates with progressive loss of renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Eur J Pharmacol. 2008 Sep 28;593(1-3):99-104. Epub 2008 Jul 12.
- 1 artikel in gezonden, 1 artikel in conceptversie

Promotie

M.M. Rastmanesh, SOCS and inflammation in chronic renal failure, 18 december 2008.