

Samenvatting goedgekeurd eindverslag

December 2009

Titel: Heparan sulfaat proteoglycanen als moleculaire sensoren van tubulo-interstitiële afwijkingen

Projectcode: 2163

Projectleider:

Dr. J. van den Born, VU Medisch Centrum, afdeling Moleculaire Celbiologie en Immunologie

Programma:

Open Onderzoeksprogramma (derde ronde 2009)

Onderzoekslijn: nierziekten, werking

Soort: dieronderzoek, onderzoek met menselijk materiaal; fundamenteel/toegepast klinisch

Onderwerp: tubulo-interstitiële fibrose (verbindweefseling nierbuisjes), HSPG's, niercellen: epitheel nierbuisjes, haarvaatjes

Doel:

Het verklaren van de rol van ontstekingbevorderende HSPG's in de nierbuisjes en de haarvaatjes bij littekenvorming in en rond de nierbuisjes als gevolg van nierziekten of afstoting. Het ontwikkelen van een urinetest voor vroegtijdige diagnose van die verbindweefseling. Uiteindelijk gerichte behandeling van de fibrose.

Samenvatting:

Veel nierziekten leiden tot beschadiging van de nierbuisjes (die de voorurine opvangen na de nierfiltertjes) door vorming van bindweefsel rond de buisjes (tubulo-interstitiële fibrose). Dit is een oorzaak van verlies van de nierfunctie. Onder meer uit vooronderzoek bleek dat HSPG's (heparansulfaat proteoglycanen) in de nierbuisjes en haarvaatjes in de nieren een rol spelen bij dit proces.

HSPG's vormen een familie van in het hele lichaam voorkomende stoffen, bestaand uit een eiwitkern met suikerachtige zijketens. De moleculen zitten in het materiaal tussen de cellen (extracellulaire matrix) en op de oppervlakte van cellen. Zij zijn van belang bij allerlei processen van en rond de cel: groei, verplaatsing, ontsteking en het aanhechten van afweercellen, genezing van schade en wonden.

Bij fibrose in de nierbuisjes blijken de HSPG's op de cellen van de buisjes (tubulaire epitheelcellen) ontstekingsverschijnselen te bevorderen: het aanhechten van afweercellen, het binden van signaalstoffen en groeifactoren en het zich verplaatsen van geactiveerde epitheelcellen het nierweefsel in. Dit resulteert in bindweefselvorming rond de buisjes (fibrose).

In het vooronderzoek ging het om HSPG's aan de 'bloedzijde' van de epitheelcellen in de wanden van de nierbuisjes bij diverse nierziekten waarbij eiwitverlies met de urine optreedt. Waarschijnlijk is het ook kenmerkend voor nierfunctieverlies bij afstoting van een getransplanteerde nier, of schade door zuurstoftekort in een te transplanteren nier (ischemie/reperfusie-schade).

De hypothese van dit project stelt dat HSPG's een grote rol spelen bij de vorming van bindweefsel in de nierbuisjes bij nierziekten en acute afstoting. Het gaat om het ontstaan van tot ontsteking en fibrose aanzettende HSPG's op epitheelcellen in de nierbuisjes en in de haarvaatjes van de nier die afweercellen en signaalstoffen binden (pro-inflammatoire HSPG's).

Eerste vraag: welke stoffen spelen een rol bij het ontstaan van deze HSPG's (onderzoek in menselijke cellijnen). Tweede vraag: wat zijn precies de effecten van deze HSPG's (flow-model; dieronderzoek in muizen met verstoorde HSPG-vorming). Derde vraag: is het mogelijk via HSPG's in de urine of op niercellen in de urine vroegtijdig fibrose in de nierbuisjes te herkennen (nierweefsel en urine van nierpatiënten met verschillende nierziekten; met name de HSPG syndecan-1). Dit kan een urinetest opleveren die de fibrose vroeg en snel kan aantonen zonder de noodzaak van een nierbiopt (weefseluitname).

Looptijd:

Aanvraag: 9 januari 2006

Periode: 1 mei 2006 - 1 mei 2009; duur: 3 jaar

Eindverslag: 4 september 2009

Toegekende subsidie: € 233.134,-

Resultaten en conclusies:

Resultaten

Welke stoffen spelen een rol bij het ontstaan van de pro-inflammatoire HSPG's? Dit onderdeel met menselijke cellijnen leverde tot nog toe geen resultaat. De onderzoekers wachten nog op uitslagen van een grote analyse die wordt uitgevoerd door het NIH Consortium for Functional Glycomics (USA). Het gaat om een DNA-array die oa. de genen van HSPG's kan herkennen.

De effecten van pro-inflammatoire HSPG's. Het onderzoek met het flow-model bleek bewerkelijk, voorrang is gegeven aan het onderzoek aan het onderzoek met het muismodel met HSPG-mutaties. In het diemodel (nierschade na zuurstoftekort) bleken bepaalde HSPG's in de haarvaatjes het ontstekingsproces te bevorderen (oa. perlecan en proteoglycaan-collagenen XVIII en XV, HSPG's van de basaal membraan). Afweercellen gebruiken de stoffen als handvatten om het weefsel binnen te komen.

Het celoppervlak-HSPG syndecan-1 bleek belangrijk bij herstel van epitheelcellen van de nierbuisjes. In een diemodel zonder syndecan-1 veroorzaakte zuurstoftekort van de nieren meer schade en afname van de nierfunctie. In nierbiopten van transplantatiepatiënten hing voorkomen van syndecan-1 samen met een betere nierfunctie (creatinine en eiwituitscheiding) en een langere overleving van de donornier.

De mogelijkheid van een urinetest voor de diagnose van nierfibrose. Syndecan-1 is meetbaar in de urine, in een groep van 25 transplantatiepatiënten was er een niet-significante samenhang van syndecan-1 in de urine en minder nierfunctie.

Aanvullend onderzoek: in de biopten van de transplantatiepatiënten bleken mestcellen (een type afweercel) een rol te spelen bij ontstaan van nierfibrose. Verder bleken HSPG's mogelijk betrokken bij fibrose bij chronische transplantaat dysfunctie.

Conclusies

De studie keek naar de rol van HSPG's (eiwit-suiker-moleculen op en rond cellen) bij het ontstaan van fibrose (verlittekening) rondom de nierbuisjes, een kenmerk van veel nierziekten en van achteruitgang van een donornier.

De onderzoekers vonden HSPG's die ontsteking bevorderen (HSPG's in de haarvaatjes) maar ook dat het HSPG syndecan-1 (op het oppervlak van cellen) juist gunstig is voor herstel van schade in de nierbuisjes. Deze stof is te meten in de urine, grotere hoeveelheden hingen samen met slechtere nierfunctie bij transplantatiepatiënten.

De studie geeft aan dat behandeling gericht tegen de ontstekingbevorderende HSPG's mogelijk de fibrose tegengaat. Het testen op syndecan-1 in de urine kan een nieuwe diagnostische test opleveren voor fibrose en herstel van fibrose in de nierbuisjes.

Vervolg:

Verder onderzoek naar de diagnostische urinetest voor fibrose van de nierbuisjes (syndecan-1). Vergelijking met andere markers in de urine en uitkomsten op de lange termijn.

Verder onderzoek naar het mechanisme van de rol van syndecan-1 in de nier bij fibrose.

Onderzoek naar behandeling gericht op de HSPG's die ontsteking bevorderen.

Publicaties:

1: Celie JW, Beelen RH, van den Born J. Heparan sulfate proteoglycans in extravasation: assisting leukocyte guidance. *Front Biosci.* 2009 Jun 1;14:4932-49. Review.

2: Celie JW, Reijmers RM, Slot EM, Beelen RH, Spaargaren M, Ter Wee PM, Florquin S, van den Born J. Tubulointerstitial heparan sulfate proteoglycan changes in human renal diseases correlate with leukocyte influx and proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Jan;294(1):F253-63. Epub 2007 Nov 21.

3: Celie JW, Rutjes NW, Keuning ED, Soininen R, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T, Dräger AM, Zweegman S, Kessler FL, Beelen RH, Florquin S, Aten J, van den Born J. Subendothelial heparan sulfate proteoglycans become major L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1 ligands upon renal ischemia/reperfusion. *Am J Pathol.* 2007 Jun;170(6):1865-78. PubMed PMID: 17525255; PubMed Central PMCID: PMC1899444.

4 artikels ingezonden

Promotie: niet