

Open Programma Samenvatting Goedgekeurd Eindverslag

1 april 2011

Titel
The Nodosome in renal inflammation and disease
Projectcode
2277
Projectleider
Dr. Jaklien C. Leemans, Pathologie AMC
Budget
€79.564
Samenwerking
Kolff Stage Buitenland voor Promovendi en Postdocs, samenwerking met S. Girardin, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto
Programma
Open Programma Onderzoekslijn: nierziekten, transplantie Soort: dieronderzoek, menselijke en dierlijke cellen; fundamenteel niet-klinisch Onderwerp: ischemie-reperfusieschade, inflammatie, NLR (NOD-like receptors)
Periode
Aanvraag: 5 september 2008 Periode: september 2009 - december 2009 Duur: 1 jaar en 4 maanden Eindverslag:
Doel project
Het krijgen van inzicht in de rol van de receptoreiwitten NOD1 en NOD2 (familie NOD-like proteins) in niercellen bij zuurstoftekort en het ontstaan van ontsteking en schade (ischemie-reperfusie, IR). Uiteindelijk nieuwe manieren om nierschade door IR te behandelen.
Samenvattin
Ischemie-reperfusieschade (IR) ontstaat door een periode van zuurstofgebrek door gestopte doorbloeding gevolgd door het opnieuw op gang komen. IR speelt een belangrijke rol bij acuut nierfalen en het ontstaan van schade aan donornieren. Dat laatste verhoogt ook het risico op afstoting en op functievermindering op termijn. Acuut nierfalen loopt vaak slecht af (50% sterfte onder ziekenhuispatiënten met acuut nierfalen). Belangrijk is inflammatie: ontstekingsverschijnselen zoals het vrijkomen van afweerstoffen en het

binnendringen van afweercellen in het nierweefsel. De niercellen bevorderen de inflammatie, bv. via geactiveerde cellen van de nierbuisjes (tubulaire epitheelcellen, TEC). Hoe het proces van IR en inflammatie precies verloopt is nog niet duidelijk.

Twee types celreceptoren van niercellen zijn van invloed. Receptoren zijn eiwitten op (of in) de cel die bepaalde andere stoffen herkennen om daarna een signaal door te geven. TLR, Toll-like receptors, zijn evolutionair oude, onveranderlijke receptoren op het celoppervlak die binnendringende micro-organismen herkennen. NLR, NOD-like receptors/proteins, zitten binnen de cel en herkennen oa. bacteriële eiwitten. De functie van TLR en NLR is de reactie van de cel op schade of infectie te bepalen. Hypothese is dat TLR en NLR samenwerken en elkaars functie versterken in de reactie op schade en infectie.

NOD1 en NOD2 behoren tot de NLR. NOD1 komt algemeen voor, ook in niercellen, NOD2 vooral op bepaalde types afweercellen (macrofagen, dendritische cellen, monocytten). In vooronderzoek bleek NOD1/2 verhoogd te zijn in de nier bij IR-schade. Verder blijkt uit de literatuur dat stimulatie van NOD1 de nierfunctie kan aantasten, activeren van NOD2 hangt samen met leverschade.

Over de precieze rol van NOD1/2 bij IR-schade van de nieren is verder weinig bekend. De hypothese van de studie is dat Nod1/2 bij IR de inflammatoire reactie reguleren en een rol hebben in het ontstaan van IR-schade in de nier. Dit project is het vervolg van project 2059.

Vraagstelling.

1. Waar en hoe sterk komen NOD1/2 tot uiting in de nier bij ischemie (muismodel)?
2. Wat is de rol van NOD1/2 in inflammatie en schade/herstel bij IR (muismodel)?
3. Hoe verloopt de regulering van NOD1/2-activatie in cellen van de nierbuisjes (menselijke en dierlijke cellijnen).

Resultaten en Conclusies

Resultaten

1. NOD1 en NOD2 komen tot uiting in de nieren, na IR volgt hetzelfde uitingspatroon als normaal, echter in tijdelijk verminderde mate (mRNA-onderzoek).
2. Het onderzoek werd deels uitgevoerd in Toronto (opzetten van het NOD1/2 knockout-muismodel). Het niet goed functioneren van NOD1/2 had geen effect op het binnendringen van afweercellen in de nier en op de overleving van cellen van de nierbuisjes na IR-schade.

Toegevoegd werd onderzoek naar de rol van de darmflora (er is gemeld dat bij IR bacteriën uit de darmen NOD1/2 kunnen activeren). Behandeling met antibiotica liet geen verschil zien ivm. NOD1/2, maar wel bleek de behandeling te leiden tot sterk verminderde nierschade en een goede nierfunctie na IR.

3. Regulatie van NOD in cellen van de nierbuisjes met dierlijke en menselijke cellen. Een deel van het onderzoek is nog gaande. Het opzetten van een cellijn van menselijke embryonale niercellen die NOD1 en NOD2 tot expressie brengen leverde niet een bruikbare lijn op (transfectie van HEK 293-cellen).

Toegevoegd is een studie om de kenmerken van de knockoutmuis te analyseren en beschrijven.

Tenslotte is een studie uitgevoerd met de knockoutmuizen onder omstandigheden van algehele inflammatie (septic shock). De NOD1/2 knockoutmuizen bleken dezelfde leverschade te krijgen als normale muizen, maar minder nierschade.

Conclusies

Deze studie onderzocht de rol van NLRs bij het ontstaan van nierschade na zuurstoftekort in de nieren (muismodel). NLRs (NOD-like receptors) zijn celreceptoren die binnendringende microorganismen herkennen, wat leidt tot een reactie van het immuunsysteem om die op te ruimen.

De NLRs NOD1 en NOD2 hebben een versterkende rol bij het ontstaan van nierschade. Het toedienen van antibiotica beschermde de nieren na zuurstoftekort tegen functieverlies; voor een deel waarschijnlijk door een demping van de aangeboren afweer (zoals NOD1 en NOD2). Mogelijk vormen NOD1/2 een aangrijpingspunt voor nieuwe vormen van behandeling van acuut nierfalen. Ook het ingrijpen op de darmflora, zoals bv. met antibiotica, biedt mogelijk perspectief.

Implementatie en vervolg

Verder onderzoek naar de rol van NOD1/2 bij nierschade en in verband met de rol van TLRs.

Verder onderzoek naar het nierbeschermende effect van antibiotica bij zuurstoftekort van de nieren en de rol

van microorganismen uit de darmflora bij de ontwikkeling van nierschade en nierziekte.

Publicaties

2 artikels in voorbereiding.