

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Primaire Immuunglobuline A (IgA) nefropathie (IgAN) wordt veroorzaakt door depositie van IgA vanuit de circulatie in het mesangium van de nier. Waarom en hoe IgA neerslaat in de nier is nog steeds niet bekend. Een opmerkelijke bevinding is dat het IgA in de nier uitsluitend bestaat uit één subklasse, n.l. IgA1. Depositie van IgA in de nier leidt tot een ontsteking en gaat vaak gepaard met (macro) hematurie. Eerdere studies hebben aangetoond dat het neergeslagen IgA voor ten minste een deel bestaat uit dimeer- en polymeer IgA. Recente studies suggereren dat patiënten met IgAN, IgA produceren met een defect in O-glycosylering. Dit IgA zou in de eerste plaats slechter geklaard worden uit de circulatie en ook beter met mesangium cellen reageren. Het is al enige tijd bekend dat patiënten met IgAN gemiddeld een hogere concentratie van circulerend IgA hebben. De hypothese is dat abnormale glycosylering van het IgA en de relatief hogere concentraties van dimeer- en polymeer IgA bijdragen tot een verhoogde kans van depositie van IgA in het mesangium. Er is verder voldoende bewijs dat interactie van IgA met mesangiumcellen leidt tot binding van IgA aan deze cellen en activatie van de cellen met als gevolg productie van verschillende cytokinen en chemokines. Tevens kan door activatie van complement de ontsteking ter plaatse versterkt worden. De verhoogde mate van activatie van mesangium cellen leidt tenslotte tot verhoogde productie en neerslag van matrix eiwitten die weer de filtreerfunctie van de glomerulus verstoren. Op termijn leidt dit tot gradueel verlies van nierfunctie en uiteindelijk tot nierfalen.

In hoofdstuk 2 werden verschillende aspecten van activatie van mesangium cellen bestudeerd. Aangetoond werd dat interleukine (IL-6) geen cruciale rol speelt bij de proliferatie van mesangium cellen in de muis en de rat, in tegenstelling tot eerdere publicaties dat het instaat is om mesangium cellen te zetten tot verhoogde matrix productie. Omdat mesangium cellen na stimulatie zelf IL-6 produceren bestond de gedachte dat IL-6 en autocrien effect zou kunnen hebben in de nier. Gebaseerd op onze huidige vondsten dient een dergelijke conclusie echter afgezwakt te worden. Interessant was onze bevinding dat blokkering van granulocyten (hoofdstuk 3) in een model van membranoproliferatieve glomerulonefritis n.l. in het anti-Thy.1 model, leidt tot verergering van proteïnurie en schade in de glomerulus. Het bleek dat ratten met anti Thy.1 nefritis die anti-integrine antilichamen kregen toegediend, meer depositie van de complement componenten C3 en C6 vertoonden en verhoogde proteinurie. Wij veronderstellen dat onder condities van infiltratie en activatie van granulocyten, de mate van depositie en/of activatie van complement beïnvloedt wordt door proteolytische enzymen van de geactiveerde granulocyten.

Wij denken dat deze proteolytische enzymen geactiveerd C3 afbreken waardoor versterking van de amplificatie route van complement wordt onderbroken. Verder onderzoek is nodig om deze hypothese nader te onderbouwen.

Het tweede gedeelte van dit proefschrift richt zich meer op de directe effecten van IgA op het mesangium.

Eerdere bevindingen van ons laboratorium hebben laten zien dat IgA kan binden aan mesangium cellen en deze cellen aanzet tot verhoogde productie van groeifactoren. Deze studies zijn ook door anderen bevestigd. De wijze waarop IgA bindt aan mesangium cellen is nog steeds een open vraag. Er zijn 3 membraan moleculen bekend waarmee IgA kan reageren n.l.: de pIgA receptor of secretoir component (SC). Dit molecuul komt voor op epitheel cellen waar het functioneert als een transporteur van dimeem IgA van het weefsel compartiment naar bijvoorbeeld het lumen van de darm. Tot nu toe zijn er geen bevindingen die het voorkomen van SC op mesangium cellen ondersteunen. Het tweede molecuul waar IgA aan kan binden is de zgn. asialoglycoproteïne receptor dat voorkomt op o.a. lever epitheel. Ook voor dit molecuul zijn er bij de mens geen sterke aanwijzingen op mesangium cellen van de mens. Tenslotte is er een derde receptor voor IgA beschreven, n.l. CD89. Deze receptor komt voor op monocyt/macrofagen, granulocyten en eosinofielen. Eerdere studies hebben gesuggereerd dat mesangium cellen van de mens een hoge mate van mRNA expressie voor CD 89 hebben. In hoofdstuk 4 hebben wij uitgebreide studies beschreven waarin gebruik is gemaakt van specifieke polyclonale- en monoclonale anti-CD89 antistoffen voor het aantonen van CD89 in vitro op gekweekte mesangium cellen, en in coupes van nieren en milt van patiënten met IgAN of controles.

Terwijl de binding van IgA aan mesangium cellen duidelijk optrad, vonden wij geen enkele aanwijzing, noch in vitro noch in weefsel biopten, voor het voorkomen van CD89 op nier mesangium cellen. Ook met zeer gevoelige PCR-methoden konden wij geen mRNA voor CD89 in mesangium cellen bevestigen. Onze studies worden gesteund door tenminste 3 andere onderzoeksgroepen en aangenomen mag worden dat de eerder gepubliceerde gegevens van de groep van Egido op een technische fout moet berusten.

Zoals eerder vermeld treedt ondanks de afwezigheid van CD89 en de andere receptoren voor IgA toch binding van IgA op aan mesangium cellen. Verder onderzoek beschreven in hoofdstuk 5 van het proefschrift levert bewijzen dat IgA bindt aan een mesangium celmembraan eiwit van ongeveer 83 Kd. Wij zijn er nog niet in geslaagd om de identiteit van dit molecuul te bepalen. In het hoofdstuk 6 wordt beschreven dat oplosbaar CD89 (S CD89) kan vrijkomen van cellen die

CD89 tot expressie brengen, wanneer deze cellen worden geactiveerd. Wij vonden dat SCD89 alléén vrijkomt van cellen als het CD89 in de membraan gassocieerd is met een andere peptide keten, nl de J. Chain die ook gebruikt wordt door andere membraanmoleculen zoals FC-gammareceptoren. Het SCD89 is net als CD89 in de membraan in staat om IgA te binden. Wij hypothetiseren dat SCD89 een regulerende rol speelt op de klaring en functie van IgA en daardoor mogelijk een rol zou kunnen spelen bij IgAN. Verdere studies op dit onderdeel zijn van essentieel belang voor het nader definiëren van de depositie van IgA in het mesangium. Indien dit lukt kan een deel van de puzzel worden opgelost, van hoe en waarom IgA neerslaat in het mesangium van de nier bij patiënten met IgAN.