



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pathogenic role of (S)IgA in IgA nephropathy

Oortwijn, B.D.

Citation

Oortwijn, B. D. (2007, January 17). *Pathogenic role of (S)IgA in IgA nephropathy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/8783>

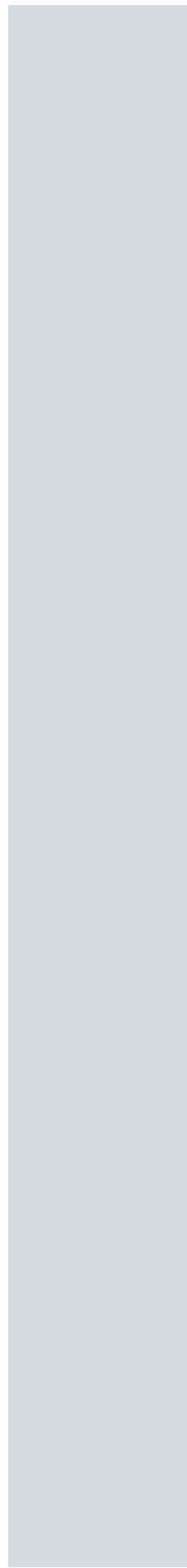
Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/8783>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse Samenvatting



IgA nefropathie

Primaire IgA nefropathie (IgAN) is een veel voorkomende nierziekte, waarbij IgA neerslaat in het mesangium van de glomeruli (zeeflichaampjes) van de nier. Door de binding van IgA aan mesangium cellen kan dit leiden tot een lokale ontstekingsreactie. Deze ontsteking veroorzaakt schade met als gevolg uitscheiding van bloed en eiwit in de urine en uiteindelijk, in een groot deel van de patiënten tot nierfunctieverlies. De mechanismen die IgAN veroorzaken zijn nog onduidelijk. Er zijn aanwijzingen dat het primaire probleem niet de nier is, maar het IgA. Bijvoorbeeld; na transplantatie van een nier in een IgAN patiënt is er 50 % kans dat er opnieuw IgA neerslaat in de nier. Ook is er aangetoond dat als een nier van een IgAN patiënt in een niet IgAN patiënt wordt geplaatst de IgA neerslag verdwijnt. Deze data suggereren dat in IgAN niet alleen de nier belangrijk is maar dat de circulatie ook een rol speelt.

Immunoglobuline A (IgA) is een van de moleculen van het afweersysteem. Zodra er vreemde eiwitten (antigenen) in het lichaam aanwezig zijn, zullen er verschillende eiwitten binden aan deze antigenen waardoor de antigenen worden opgeruimd. In eerste instantie zullen dat niet specifieke eiwitten zijn waaronder eiwitten van het complement systeem. Daarnaast worden er specifieke antistoffen gemaakt en zullen er verschillende antistoffen aan deze antigenen binden, waaronder IgA. IgA is in hoge concentraties aanwezig in de slijmvliezen van bijvoorbeeld longen en darmen, maar is ook aanwezig in het bloed.

Er zijn verschillende vormen van IgA beschreven, waaronder monomeer IgA (mIgA)(1 IgA molecuul) en dimeer IgA (dIgA)(twee IgA moleculen die bij elkaar worden gehouden door een ander eiwit (J chain)). Polymeer IgA (pIgA) bestaat uit verschillende IgA moleculen aan elkaar, maar ook bijvoorbeeld complexen van IgA met andere moleculen. In het menselijke lichaam is vooral monomeer IgA aanwezig in het bloed terwijl in de slijmvliezen voornamelijk SIgA aanwezig is. Om SIgA te genereren, wordt dIgA door cellen van het weefsel dicht bij de slijmvliezen getransporteerd. Tijdens dit transport blijft het extracellulaire deel van de receptor (secretair component) dat het dIgA bindt, aan het dIgA zitten. Het complex van dIgA met secretair component, wordt SIgA genoemd.

Verder zijn er ook twee verschillende isotypen beschreven, IgA1 en IgA2. Een belangrijk verschil tussen IgA1 en IgA2 zijn de suikergroepen (glycosylering) die aanwezig zijn op het eiwit. IgA1 bevat namelijk O-glycanen die niet aanwezig zijn op IgA2, terwijl IgA2 meer N-glycanen bevat dan IgA1. In de literatuur is beschreven dat in patiënten met IgAN de O-glycosylering van IgA1 veranderd is en dat dit IgA een belangrijke rol in IgAN speelt.

Het mechanisme van IgA binding aan mesangiumcellen en welke IgA vormen een belangrijke rol spelen in IgAN is nog onduidelijk. Daarom hebben we in dit proefschrift gekeken naar IgA receptoren die een rol zouden kunnen spelen in IgAN en hebben we vervolgens de verschillende vormen van IgA bestudeerd in relatie met IgAN.

Binding van IgA aan IgA receptoren

In IgAN bindt IgA aan een IgA receptor op de mesangiumcellen, waardoor het IgA neerslaat in de nier. Verschillende IgA receptoren zijn beschreven, maar van de

meest beschreven IgA receptoren is al aangetoond dat deze niet aanwezig zijn op de mesangiumcellen. In hoofdstuk 2 is de binding van verschillende vormen van IgA aan een bekende IgA receptor (Fc α RI/CD89) met verschillende methodes bestudeerd. CD89 is een IgA receptor dat beschreven is op myeloïde cellen en waarvan onze groep al eerder heeft aangetoond dat deze receptor niet aanwezig is op mesangiumcellen. Toch kan deze receptor wel belangrijk zijn in IgAN, doordat de klaring van het IgA via de IgA receptor verminderd kan zijn. Dit zou een hogere concentratie van het IgA in de circulatie tot gevolg kunnen hebben wat kan leiden tot binding van IgA aan mesangiumcellen. In dit hoofdstuk worden de binding verschillen, zoals beschreven in de literatuur, tussen monomeer IgA en polymeer IgA aan CD89 bevestigd. In dit hoofdstuk is gebruikt gemaakt van twee verschillende methodes om de binding van IgA aan CD89 te meten. Met deze methodes laten we zien dat er geen verschillen waren in de initiële fase van de binding van monomeer en polymeer IgA aan CD89, maar dat de uiteindelijke binding van polymeer IgA aan CD89 sterker was dan de binding van monomeer IgA aan CD89. Verder werd aangetoond dat de N-glycanen aanwezig op IgA van belang waren voor de binding van IgA met CD89, terwijl de O-glycosylering van IgA geen rol lijkt te spelen.

Recent is een nieuwe IgA receptor beschreven (Fc α / μ R) die wel aanwezig zou zijn op mesangium cellen en ook verhoogd tot expressie wordt gebracht na stimulatie van de mesangiumcellen. Omdat er nog geen reagentia aanwezig zijn om deze receptor in detail te bestuderen hebben we een recombinante vorm van de receptor gemaakt (hoofdstuk 3). Deze recombinante receptor was in staat om IgA en IgM dosis afhankelijk te binden. De binding van monomeer en polymeer IgA aan Fc α / μ R waren gelijk terwijl de binding van IgM aan Fc α / μ R lager dan de binding van monomeer en polymeer IgA was. Ook hier waren de N-glycanen van belang voor de binding aan de receptor. Een ander aspect van de receptor, bestudeerd in dit hoofdstuk, was de expressie van de receptor in mesangiumcellen in relatie met de IgA binding aan mesangiumcellen. De receptor expressie was hoger na stimulatie van mesangium cellen terwijl er geen verschil in binding van IgA aan de mesangiumcellen was na stimulatie. Deze resultaten suggereren dat de Fc α / μ R op mesangiumcellen geen directe rol speelt in IgAN.

Serum IgA in IgA nefropathie

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat er verschillen zijn tussen IgA van IgAN patiënten en controles, voornamelijk met betrekking tot de glycosylering van IgA. De neerslag van IgA in de nier van patiënten is door verschillende onderzoeksgroepen bestudeerd. De resultaten laten zien dat het IgA in de nier voornamelijk bestaat uit hoog moleculair IgA met een abnormale glycosylering. Verder is al aangetoond dat IgA in de nier het complement systeem kan activeren. In hoofdstuk 4 is de neerslag van IgA met moleculen van het complementsysteem in de nier bestudeerd. Hierin werd duidelijk aangetoond dat de aanwezigheid van MBL, een molecuul van de lectine route van het complement systeem, in de nierneerslag leidt tot ernstigere nierontsteking.

In de literatuur zijn er ook glycosylerings verschillen beschreven tussen het serum IgA van patiënten en controles, In hoofdstuk 5 hebben we IgA geïsoleerd uit serum van patiënten en controles en bestudeerd op verschillende aspecten, zoals

interactie met lectines en mesangiumcellen. Verder hebben we ook gekeken of er verschillen in IgA2 en SIgA concentratie tussen IgA van patiënten en controles waren te detecteren. Het opvallende van deze studie was dat er grote functionele en moleculaire verschillen zijn tussen monomeer en polymeer IgA maar niet tussen patiënten en controles. Het enige verschil tussen patiënten en controles was een verhoogde concentratie SIgA in patiënten.

SIgA in IgA nefropathie

Naast allerlei andere functionele en moleculaire veranderingen is de SIgA concentratie in de gezuiverde IgA preparaten van patiënten en controles ook gemeten. Zoals verwacht was SIgA alleen aanwezig in polymeer IgA, daarbij was er een significante verhoging van de SIgA concentratie in de patiënten ten opzichte van de controles. Deze verhoging van SIgA in patiënten was niet te meten in serum van patiënten en controles (hoofdstuk 6), hoewel patiënten met een hogere SIgA concentratie in het serum ook meer hematurie (bloed in urine) hadden. Verder is er in hoofdstuk 6 ook aangetoond dat SIgA kan binden aan mesangiumcellen en dat deze binding in vergelijking met serum IgA superieur is. Voor SIgA is beschreven dat het in de slijmvliezen een bescherming biedt tegen antigenen zonder een ontstekingsreactie te initiëren. Na stimulatie van mesangiumcellen met SIgA een verhoging van de IL-6 productie (een cytokine dat belangrijk is voor een ontstekingsreactie) was gemeten, suggererend dat er na binding van SIgA aan mesangiumcellen wel een ontstekingsreactie kan ontstaan. Om aan te tonen dat SIgA ook daadwerkelijk aanwezig is in een nier van een IgAN patiënt hebben we de glomeruli uit de nier van deze patiënt geïsoleerd. Na elutie van de eiwitten uit deze glomeruli was er een duidelijke accumulatie van SIgA in de neerslag aanwezig. Dit suggereert dat SIgA aanwezig kan zijn in de IgA neerslag van patiënten met IgAN. Deze neerslag is in hoofdstuk 7 bevestigd met kleuringen van nierweefsel van IgAN patiënten en controles. In 15% van de patiënten was SIgA aanwezig terwijl alle controles negatief voor SIgA waren.

Conclusie

Bij IgAN patiënten is er vaak een verergering van de ziekte, met bloed in de urine, na een ontsteking van de bovenste luchtwegen. Een activatie op de slijmvliezen zal resulteren in een verhoogde IgA productie en met name het genereren van SIgA. In dit proefschrift laten we zien dat als patiënten bloed in de urine hebben er ook meer SIgA in het bloed aanwezig is. Verder laten we zien dat SIgA in staat is aan mesangiumcellen te binden en er dan voor te zorgen dat er IL-6 door de mesangiumcellen wordt geproduceerd. Uiteindelijk laten we zien dat er een accumulatie van SIgA in de nier is en dit wordt bevestigd met een kleuring van SIgA in nierweefsel. Alles bij elkaar suggereren bovenstaande data dat SIgA een rol speelt in de pathogenese bij een subpopulatie van de IgAN patiënten. Verder onderzoek is nodig om de rol van SIgA in IgAN te bevestigen.