



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of C1q in (auto) immunity

Schaarenburg, R.A. van

Citation

Schaarenburg, R. A. van. (2017, April 12). *The role of C1q in (auto) immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/48287>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/48287>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/48287> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Schaarenburg, R.A. van

Title: The role of C1q in (auto) immunity

Issue Date: 2017-04-12

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Het molecuul C1q speelt een belangrijke rol in de homeostase van het menselijk lichaam. Het wordt voornamelijk geproduceerd door immature dendritische cellen en macrofagen.

Zonder C1q hebben individuen een verschuiving binnen hun immuunsysteem, waardoor ze een verhoogd risico op infecties hebben maar ook daardoor een auto-immuunziekte kunnen ontwikkelen. Tot nu toe zijn dergelijke C1q-deficiënte patiënten vooral per individu beschreven betreffende de mutaties van het C1q gen en de klinische presentatie.

In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we in detail gekeken naar twee individuele C1q deficiënte patiënten maar ook naar de variabele klinische presentatie van een groot aantal C1q deficiënte patiënten. Tevens worden studies beschreven naar de rol van C1q en anti-C1q antistoffen bij Neuro-Psychiatrische Systemische Lupus Erythematosus (NP-SLE). Daarnaast hebben we de productie van C1q door mestcellen en chondrocyten onderzocht.

C1q en anti-C1q antistoffen in relatie tot klinische presentatie

C1q is het herkenningsmolecuul van de klassieke route van het complementsysteem. Een belangrijke taak van C1q is het opruimen van immuuncomplexen en dode cellen. De 'waste disposal' theorie beschrijft hoe SLE zich ontwikkelt doordat immuuncomplexen en dode cellen niet kunnen worden opgeruimd vanwege de afwezigheid van C1q.

Patiënten met een deficiëntie voor C1q zijn vatbaarder voor bacteriële infecties. Ongeveer 90% van de patiënten met een deficiëntie voor C1q ontwikkelen SLE.

In **hoofdstuk 2** wordt een Nederlands kind beschreven dat gediagnosticeerd is met een C1q-deficiëntie. Door middel van het uitlezen van het genomische DNA hebben we kunnen vaststellen dat deze patiënt een mutatie heeft in een splitsingsplaats bij het gen C1qB. Opvallend is dat deze patiënt alleen te maken heeft gehad met bacteriële infecties, maar geen SLE heeft ontwikkeld. Omdat deze patiënt (nog) geen SLE heeft ontwikkeld waren wij benieuwd naar de klinische presentatie van andere C1qdeficiënte patiënten.

In **hoofdstuk 3** hebben we door middel van enquêtes 45 C1q-deficiënte patiënten in beeld gebracht. Hieruit bleek dat de klinische presentatie van C1q-deficiënte patiënten erg variabel is. Ongeveer 80% van deze patiënten heeft SLE ontwikkeld. De overige 20% van de patiënten heeft alleen bacteriële infecties of helemaal geen infecties en is volledig vrij van symptomen. Vanwege het variërende ziektebeeld is het bijzonder lastig om uit te zoeken welke therapie voor deze patiënten het

meest geschikt is. Daarom is het van belang dat de arts patiënten met een C1q-deficiëntie regelmatig ziet en op deze manier een therapie kan toepassen die persoonsgebonden is. Uit de enquêtes bleek ook dat de kans op sterfte op jonge leeftijd hoog is maar, als de patiënt een volwassen leeftijd heeft bereikt, de kans op sterfte weer afneemt. Deze informatie geeft duidelijk aan dat het van belang is juist jonge kinderen met een C1q-deficiëntie goed te volgen.

C1q-deficiëntie kan veroorzaakt worden door een mutatie in het DNA van één van de C1q genen. Dit kan tot gevolg hebben dat er helemaal geen C1q wordt geproduceerd of dat er een niet-functionele variant van C1q wordt geproduceerd. In **hoofdstuk 4** beschrijven wij een Nederlandse patiënt die door een mutatie in het C1qC gen een heel lage concentratie van een andere vorm van C1q maakt, low molecular weight C1q (LMW-C1q). Door middel van serum analyse hebben wij dit LMW-C1q in beeld gebracht. Deze patiënt heeft een ernstige vorm van SLE wat zich uit in NP-SLE. In dit project hebben we gekeken naar de mogelijke relatie van C1q-deficiëntie en de ontwikkeling van NP-SLE. Daarnaast hebben we de biochemische structuur van LMW-C1q onderzocht. Uit literatuuronderzoek blijkt dat C1r/s C4 en C2 deficiëntie ook een verhoogde kans geeft op het ontwikkelen van SLE, maar dat NP-SLE symptomen in deze groepen nooit zijn beschreven. Doordat de patiënt geen activatie heeft van de klassieke route, suggereren wij dat de klassieke route niet noodzakelijk is voor het ontwikkelen van NP-SLE, maar dat de afwezigheid van C1q zeker een aandeel heeft in de pathogenese van NP-SLE.

NP-SLE is een vorm van SLE, waarbij SLE patiënten neurologische en psychiatrische symptomen ontwikkelen. Door de aanwezigheid van ontstekingen en immuuncomplex deposities in de hersenen kunnen deze symptomen worden ontwikkeld, die ernstige gevolgen kunnen hebben. Patiënten hebben zeer variabele symptomen. Dit kan de diagnose van NP-SLE bemoeilijken. Immuuncomplexen die neerslaan in weefsels zoals in het brein zullen C1q binden en complement activeren. De aanwezigheid van anti-C1q antilichamen zal dit proces verder versterken. Dit zal zorgen voor meer complement activatie wat kan leiden tot meer schade van de organen.

In **hoofdstuk 5** hebben wij onderzocht of de aanwezigheid van anti-C1q autoantistoffen en C1q-bindende circulerende immuuncomplexen (C1q-CIC) associëren met NP-SLE. Door middel van serum analyses konden we aantonen dat patiënten met NP-SLE een hogere concentratie anti-C1q en C1q-CIC hebben dan gezonde individuen. Verder zagen we een associatie tussen diffuus NP-SLE met anti-C1q antistoffen, een verlaagde concentratie van C3 en een verlaagde activatie van de alternatieve route van het complementsysteem. Binnen de groep van patiënten die gediagnosticeerd zijn met focaal NP-SLE was een associatie

te zien met een lage concentratie van C4. Het verschil van de verschillende subgroepen van NP-SLE en de associaties met complementcomponenten kan worden verklaard door de mate van ontsteking die de patiënten hebben met diffuus NP-SLE en door de aanwezigheid van anti-fosfolipiden antistoffen in de patiënten met focaal NP-SLE. Daarnaast zal verder onderzoek moeten worden gedaan naar de mogelijke rol van andere complementcomponenten, zoals van de alternatieve route. De alternatieve route zou een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van NP-SLE, omdat de concentratie van C3 een associatie heeft met cognitieve dysfunctie en psychoses in lupus patiënten.

De productie van C1q door verschillende cellen

De voornaamste C1q producerende cellen zijn immature dendritische cellen en macrofagen. Deze cellen hebben eenzelfde voorloper cel namelijk de myeloïde voorlopercel. Mestcellen hebben ook deze voorloper cel en daarom waren wij nieuwsgierig of mestcellen ook C1q kunnen produceren.

De studies beschreven in **hoofdstuk 6** laten zien dat mestcellen inderdaad C1q kunnen produceren en uitscheiden. De productie van C1q is niet afhankelijk van de gelijktijdige immunologische activatie van de mestcel. Dit is bevestigd door middel van het analyseren van de uitscheiding van IL-8. Mestcellen staan bekend om de granules die binnen de cel aanwezig zijn. Het degranuleren van mestcellen is een bekend fenomeen in de pathogenese van allergieën. Bij deze degranulatie komen enzymen vrij zoals tryptase, chymase en β -hexosaminidase. C1q komt ook vrij bij degranuleren en kan dus mogelijk een rol spelen bij allergieën en ontstekingen waarbij mestcellen betrokken zijn. Met immunofluorescentie tonen wij C1q-positieve mestcellen aan in verschillende humane weefsels zoals synovium, huid van psoriasis patiënten en in de normale huid.

Complement speelt een belangrijke rol in de pathogenese van reumatische aandoeningen zoals reumatoïde artritis en osteoartritis. Deposities van verschillende complementcomponenten en complement-activatie producten zijn te vinden in het synovium, synoviaal vocht en in het kraakbeen van aangetaste gewrichten. In de jaren 90 is al beschreven dat de cellen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van kraakbeen, chondrocyten, positief zijn voor C1q.

In **hoofdstuk 7** hebben wij onderzocht of chondrocyten inderdaad C1q kunnen produceren en ook uitscheiden. Wij hebben de chondrocyten gestimuleerd met verschillende cytokines zoals IL-1 β en TNF- α . Deze cytokines zijn aanwezig in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis en osteoartritis. Hieruit bleek dat IL-1 β en TNF- α de RNA expressie van C1q verhoogt. Dit kan betekenen dat het C1q dat aanwezig is in ontstoken gewrichten, ook deels door chondrocyten

geproduceerd kan zijn als er sprake is van afbraak van het kraakbeen. Daarnaast hebben we geanalyseerd of de expressie van C1q associeert met de expressie van genen die coderen voor matrix-eiwitten zoals collageen types 1, 2 en 10. Door de chondrocyten te stimuleren met TGF- β zagen we dat de relatieve RNA expressie van alle types collageen was verhoogd. Deze verhoging was niet aanwezig bij de RNA expressie van C1q. Deze data suggereren dat de expressie van C1q en de expressie van matrix-opbouwende eiwitten niet aan elkaar gerelateerd zijn.

De precieze rol van C1q dat geproduceerd wordt door chondrocyten moet nog verder worden onderzocht.

Samenvattend: de studies beschreven in dit proefschrift laten zien dat C1q een belangrijke bijdrage levert bij auto-immuunziektes. Het feit dat C1q geproduceerd kan worden zowel door afweercellen als door niet-afweercellen suggereert dat C1q bij mogelijk meer lichamelijke processen mogelijk betrokken is dan eerder gedacht. Het begrijpen van de precieze rol van C1q in verschillende weefsels zal nieuwe belangrijke inzichten verschaffen op het gebied van het behandelen van patiënten met een auto-immuun ziekte waarbij C1q betrokken is.