



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Complement activation in renal microangiopathies

Chua, J.S.

Citation

Chua, J. S. (2019, October 22). *Complement activation in renal microangiopathies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80030>

Version: 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/1887/80030>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/80030>

Author: Chua, J.S.

Title: Complement activation in renal microangiopathies

Issue Date: 2019-11-22

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift gaat over de betrokkenheid van het complementsysteem in ziektebeelden die de kleine bloedvaten van de nieren treffen, de microangiopathieën. Wij bestudeerden hiervoor de nieren van patiënten met:

- *Trombotische microangiopathie* (TMA), een zeldzame maar zeer ernstige aandoening die gekenmerkt wordt door de ontwikkeling van stolsels in de kleine bloedvaten en schade aan het endotheel, de binnenbekleding van bloedvaten (hoofdstukken 2, 3, en 4). TMA kan op zichzelf staan als primair syndroom zoals bij het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en trombotische trombocytopenische purpura (TTP), maar het kan ook secundair ontstaan als een complicatie van ziekte of behandeling, waaronder nier- of stamceltransplantatie, infecties, kanker, en auto-immuunziekten als systemische lupus erythematosus (SLE), antifosfolipide syndroom, anti-neutrofiele cytoplasmatische antistoffen geassocieerde vasculitis en IgA nefropathie;
- *IgA nefropathie en IgA vasculitis met nefritis*, relatief veelvoorkomende auto-immuunziekten die in volwassenen en kinderen kunnen leiden tot vaatlesies die een acuut of chronisch karakter kunnen hebben (hoofdstuk 3);
- *Transplant glomerulopathie*, een ziekteproces dat vaak wordt gezien bij chronische afstoting van de getransplanteerde nier en een zeer slechte prognose kent (hoofdstuk 4);
- *Pre-eclampsie* – in de volksmond *zwangerschapsvergiftiging* genoemd – één van de belangrijkste oorzaken van moedersterfte en neonatale sterfte in de wereld (hoofdstuk 5); en
- *Diabetische nefropathie*, de microvasculaire complicatie in de nieren van patiënten met diabetes mellitus – in de volksmond *suikerziekte* genoemd – die wereldwijd één van de belangrijkste oorzaken is van nierfalen (hoofdstuk 6).

Deze entiteiten zijn in sommige gevallen levensbedreigend en kunnen leiden tot onherstelbaar nierfalen waardoor dialyse of een niertransplantatie nodig is om te overleven. Ze veroorzaken veel leed en wij kunnen veel van deze ziektebeelden tot op de dag van vandaag nog niet genezen. Een beter begrip van deze ziektebeelden is daarom nodig en kan bijdragen aan de ontwikkeling van een betere behandeling. Recente studies geven aanwijzingen dat complementactivatie mogelijk bijdraagt aan het ontstaan of de verergering van de ziektebeelden die beschreven staan in dit proefschrift.

Het complementsysteem

Het complementsysteem is een onderdeel van het afweersysteem. Het bestaat uit tientallen eiwitten die al vanaf de geboorte samenwerken om het lichaam te beschermen tegen ziekteverwekkers zoals bacteriën en virussen. Complement is oeroud. Het bestond al miljoenen jaren voordat dinosaurussen op aarde rondliepen en men schat dat het complementsysteem in gewervelde kaakdieren, zoals de mens, ten minste 600 miljoen jaar oud is. Het complementsysteem is dan ook nauw verbonden met andere processen in het lichaam die in de loop van de evolutie zijn ontstaan.

Binnen een paar seconden nadat een ziekteverwekker in het bloed is beland, kan het complementsysteem deze vaak opsporen en doden. Complement maakt daarbij gebruik van receptoren die bepaalde moleculaire patronen herkennen. Nadat een patroon is herkend, raakt complement geactiveerd en ontstaat een kettingreactie. In deze kettingreactie activeren de complementeiwitten elkaar razendsnel als een reeks dominosteentjes die omvallen nadat het eerste steentje is aangetikt. In dit proces worden de meeste complementeiwitten gesplitst in fragmenten waarvan sommige fragmenten werken als enzymen die het volgende eiwit in de cascade activeren, terwijl andere fragmenten diverse biologische functies hebben die bijdragen aan de ontstekingsreactie. Zo kunnen ze ervoor zorgen dat een ziekteverwekker sneller kan worden herkend, dat witte bloedcellen naar de plaats van de infectie komen, en dat een opruimreactie wordt gestart.

Complementactivatie wordt ingedeeld in drie hoofdroutes: de klassieke route, de alternatieve route en de lectine route (zie figuur 1 van Hoofdstuk 1). De klassieke route werd als eerste ontdekt en deze route bestaat uit eiwitten die worden aangeduid met de letter C gevolgd door een nummer (C1 tot en met C9). Klassieke route activatie start na de binding van C1q aan de initiators van deze route. Vaak zijn dat immuuncomplexen waarin antistoffen zoals IgM en IgG zijn gebonden aan antigenen, maar andere initiërende factoren van de klassieke route zijn ook beschreven. De alternatieve route werd als tweede ontdekt en de bijkomende eiwitten van deze route worden aangegeven met 'factor' en een letter (bijvoorbeeld factor H). De alternatieve route wordt spontaan geactiveerd door hydrolyse van C3 en is daardoor continu geactiveerd. Alternatieve route activatie kan worden versterkt, bijvoorbeeld wanneer C3b bindt aan het celoppervlak van ziekteverwekkers of beschadigde cellen. De lectine route werd als laatste

van de drie routes ontdekt en deze route wordt hoofdzakelijk geactiveerd door de binding van mannosebindend lectine (MBL) aan suikergroepen die vaak voorkomen op het celoppervlak van ziekteverwekkers. Ook in de lectine route zijn verschillende andere initiërende factoren beschreven. Alle drie de routes leiden tot een C3 convertase, die C3 activeert, waarna het verloop van de routes gelijk is. Deze route wordt ook wel de terminale route genoemd. Aan het eind van de terminale route ontstaat het 'membrane attack complex', een eiwitcomplex dat bestaat uit C5b, C6, C7, C8 en meerdere C9 moleculen en daarom wordt aangeduid als C5b-9. C5b-9 kan cellen doden door gaten te boren in de celmembraan en de cel daarmee lek te prikken. Om te voorkomen dat complementactivatie buitenproportioneel is, heeft elke route complement regulatoren die de activatie remmen.

De laatste decennia zijn er belangrijke ontdekkingen gedaan over het complementsysteem. Zo zijn er nieuwe triggers gevonden die het complementsysteem kunnen activeren, blijken verschillende complementeiwittenfuncties te hebben die verder reiken dan het helpen doden van ziekteverwekkers en zijn er aanwijzingen dat complement niet alleen systemisch in het bloed, maar ook lokaal in het orgaan kan functioneren. Ook is ontdekt dat C4d, een afsplitsproduct dat gevormd wordt tijdens de activatie van de klassieke of de lectine route, een stabiele biomarker is voor complementactivatie in de nier. C4d kan zelfs worden gedetecteerd wanneer de oorspronkelijke triggers die de complementcascade activeerden niet meer kunnen worden gezien doordat C4d covalent bindt aan de lokale omgeving. In de transplantatiegeneeskunde wordt C4d wereldwijd gebruikt om een vorm van afstoting te diagnosticeren waarin antistoffen van de ontvanger tegen eiwitten op het donororgaan de klassieke route activeren en schade veroorzaken. Recente studies laten zien dat het complementsysteem betrokken is bij tal van ziekten die niet eerder als complement-gemedieerd werden beschouwd. Te weinig complementactivatie kan leiden tot terugkerende infecties, maar te veel complementactivatie – door te weinig regulatie, te veel stimulatie, of een combinatie hiervan – kan óók leiden tot ziekte. In complement-gemedieerde HUS is aangetoond dat patiënten erfelijke afwijkingen hebben in genen die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van het complementsysteem. Hierdoor werken de complement regulatoren onvoldoende waardoor te veel complementactivatie ontstaat en de kleine bloedvaten in de nier worden beschadigd. In klinische trials is aangetoond

dat complement-remmende behandeling leidt tot een belangrijke afname van ziekte en sterfte in deze patiënten. De resultaten van recentere studies doen vermoeden dat complementactivatie ook betrokken is bij de pathogenese van andere nierziekten, waaronder de nierziekten die bestudeerd zijn in dit proefschrift. Vergeleken met controlegroepen hebben verschillende van deze patiëntengroepen vaker erfelijke veranderingen in complement-regulerende genen, of vaker tekenen van complementactivatie in het bloed of de urine. In een aantal gevallen is beschreven dat patiënten baat hebben bij therapie die het complementsysteem remt. Echter, complementremmers zijn alleen in een deel van de beschreven patiënten werkzaam en we begrijpen nog niet precies hoe complementactivatie precies betrokken is in deze ziektebeelden.

Complementactivatie in de pathogenese van renale microangiopathieën

Het werk dat beschreven staat in dit proefschrift geeft aanwijzingen dat complementactivatie betrokken is in de pathogenese van verschillende microangiopathieën in de nier. In dit proefschrift onderzochten wij glomeruli, kleine vaatkluwten die in de nier als een zeef het bloed filteren. Ook onderzochten wij de arteriolen en de peritubulaire capillairen, omliggende kleine bloedvaten die zorgen voor de aanvoer van bloed aan de glomeruli en het omringende weefsel. Complementeiwitten, waaronder C4d, werden vaker langs de kleine bloedvaten geobserveerd in de nieren van patiënten met TMA (hoofdstuk 2, 3 en 4), IgA nefropathie of IgA vasculitis met nefritis en microangiopathische lesies (hoofdstuk 3), transplant glomerulopathie (hoofdstuk 4), pre-eclampsie (hoofdstuk 5) en diabetische nefropathie (hoofdstuk 6) dan in de nieren van controlegroepen. Omdat C4d een stabiele biomarker is voor lokale complementactivatie, betekenen onze bevindingen dat complementactivatie daadwerkelijk plaats heeft gevonden rondom de plaats waar het eiwit werd gezien. Omdat C5b-9 in verschillende patiënten werd gezien lijkt het erop dat complementactivatie heeft doorgezet tot aan het niveau van het membrane attack complex. Toch is de klinische relevantie van C5b-9 depositie onduidelijk omdat C5b-9 ook regelmatig in de controlegroepen werd gezien. De bevindingen die beschreven staan in dit proefschrift doen vermoeden dat de activatie van de klassieke of lectine route bijdraagt aan de ontwikkeling van microvasculaire schade in de nier. Ook doen de bevindingen vermoeden dat complement-gemedieerde microangiopathie bijdraagt aan de ziekteprogressie in sommige patiënten. Complement depositie

was geassocieerd met een slechtere prognose of ernstigere schade in het nierweefsel bij lichtmicroscopisch of elektronenmicroscopisch onderzoek. We vermoeden dat sommige patiënten extra vatbaar zijn voor complement-gemedieerde schade door een onderliggend defect in de complementregulatie en dat patiënten met verschillende microangiopathiën baat zouden kunnen hebben bij therapieën die het complementsysteem beïnvloeden.

In het werk dat beschreven staat in hoofdstuk 2, onderzochten wij complementeiwitten in het nierweefsel van patiënten met microtrombi die werden gediagnosticeerd met TMA in het nierbiopt. In de meest fulminante vorm is TMA levensbedreigend en kan het ziektebeeld leiden tot onherstelbaar nierfalen. Patiënten met TMA presenteren zich dan ook vaak met systemische symptomen zoals Coombs-negatieve microangiopathische hemolytische anemie, trombocytopenie en schade aan verschillende organen. TMA kan zich ook enkel lokaal manifesteren in de nier, waardoor patiënten met TMA een verslechtering van de nierfunctie hebben en het nierbiopt tekenen toont van beginnende of chronische microvasculaire schade. De oorzaken van TMA zijn divers en de pathofysiologie is vaak complex en multifactorieel. Desondanks kan gerichte behandeling tegen de onderliggende oorzaak – zoals te veel complementactivatie – voor sommige patiënten levensreddend zijn of de nierfunctie herstellen. Het werk uit hoofdstuk 2 bouwt voort op een eerdere studie van onze groep die liet zien dat C4d depositie TMA kon identificeren in nierbiopten van patiënten met SLE en antifosfolipide syndroom. De bevindingen in hoofdstuk 2 laten zien dat C4d geassocieerd is met TMA in de nierbiopten van patiënten ten gevolge van verschillende onderliggende oorzaken. We bestudeerden de aanwezigheid van complementeiwitten langs de kleine bloedvaten in 42 nieren met TMA en in 53 controles zonder TMA. C4d depositie werd gezien in bijna 90% van alle nieren met TMA. Dit geeft aan dat complementactivatie plaatsvond in deze nieren, ongeacht de klinische context waarin TMA plaatsvond. Om te onderzoeken welke route kon leiden tot C4d depositie en of complementactivatie door kan zetten tot aan het niveau van het membrane attack complex, hebben we een kleuring verricht voor MBL (lectine route), C1q en IgM (klassieke route), en C5b-9. In de meeste patiënten zagen we aanwijzingen voor klassieke route activatie, ook als van de onderliggende ziektebeelden niet bekend was dat antistoffen daarbij een rol speelden. C5b-9 depositie werd gezien in meer dan 75% van de nieren met TMA. De bevindingen die beschreven staan in hoofdstuk

2 geven aanwijzingen dat immunohistochemische kleuringen voor C4d en C5b-9 nuttig zouden kunnen zijn voor de diagnostiek of therapie van patiënten die verdacht worden van complement-gemedieerde TMA.

Het werk dat beschreven staat in hoofdstuk 3 richt zich op complement-gemedieerde microangiopathie in de nierbipten van patiënten met IgA nefropathie en IgA vasculitis met nefritis (ook bekend als Henoch-Schönlein purpura nefritis). IgA nefropathie is de meest voorkomende primaire glomerulaire ziekte ter wereld, en IgA vasculitis met nefritis is een systemische ziekte die op het bipt niet te onderscheiden is van IgA nefropathie en voor een deel een overlappend ziekteproces kent. Wij bestudeerden 128 nierbipten van volwassenen en kinderen met IgA nefropathie of IgA vasculitis met nefritis, zochten naar tekenen van acute of chronische TMA – we noemden dit microangiopathische lesies volgens recente internationale aanbevelingen omdat er niet altijd stolsels te zien waren – en onderzochten de nierbipten op de aanwezigheid van C4d, C1q, MBL, en C5b-9 langs de kleine bloedvaten. Microangiopathische lesies, met of zonder stolsels, werden gevonden in 20% van de bipten, vaker dan we hadden verwacht. Een eerdere studie toonde aan dat microangiopathische lesies vaak voor kunnen komen bij IgA nefropathie en dat deze patiënten dan een slechtere prognose hebben dan patiënten zonder een microangiopathische lesie. Onze bevindingen suggereren dat dit patroon van vaatschade mogelijk wordt onderschat in de dagelijkse diagnostiek van patiënten met IgA nefropathie en IgA vasculitis met nefritis. Net als in hoofdstuk 2, was de aanwezigheid van microangiopathische lesies geassocieerd met de aanwezigheid van C4d en C5b-9 depositie langs de kleine bloedvaten, en vonden wij hoofdzakelijk aanwijzingen voor klassieke route activatie. In ons cohort vormden patiënten die zowel microangiopathie als C4d deposities hadden een klinische subgroep met meer chronische schade in het nierbipt, een slechtere nierfunctie ten tijde van het nierbipt, en een slechtere prognose dan patiënten zonder microangiopathie en C4d depositie. De klinische relevantie van microangiopathische lesies en C4d in het nierbipt moet alleen niet worden overschat. Er zijn ook andere factoren die de prognose voorspellen en onze studie was te klein om de toegevoegde waarde te onderzoeken van C4d en microangiopathie bovenop alle andere parameters. De bevindingen die beschreven staan in hoofdstuk 3 geven aanwijzingen dat complement betrokken is bij de ontwikkeling van ernstige microvasculaire schade, dat complement-

gemedieerde microangiopathie bijdraagt aan de ziekteprogressie in ten minste een subgroep van patiënten met IgA nefropathie of IgA vasculitis met nefritis, en dat complement-remmende therapie mogelijk van meerwaarde is in deze patiënten.

Het werk dat beschreven staat in hoofdstuk 4 richt zich op C4d depositie in de glomeruli van patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en transplant glomerulopathie ontwikkelen. Transplant glomerulopathie is een morfologisch patroon waarbij in het nierbiopt een verdubbeling van de glomerulaire basaalmembraan wordt gezien. Dit patroon komt voor bij verschillende ziektebeelden die gekenmerkt worden door chronische endotheelschade. Vaak hebben patiënten met transplant glomerulopathie een chronische antistof-gemedieerde afstoting. De prognose van patiënten met transplant glomerulopathie in het nierbiopt is slecht. In de context van een niertransplantatie wordt C4d langs de peritubulaire capillairen gebruikt om antilichaam-gemedieerde afstoting aan te tonen. Soms wordt C4d ook in glomeruli gezien, maar het is onduidelijk wat de betekenis is van glomerulair C4d, zeker als C4d niet in de peritubulaire capillairen wordt gezien. In hoofdstuk 4 beschrijven wij een onderzoek verricht op 319 nierbiopten van 219 patiënten met een getransplanteerde nier. Wij vonden dat de aanwezigheid van C4d langs de glomerulaire basaalmembraan geassocieerd was met tekenen van antilichaam-gemedieerde afstoting. Wij vonden ook dat C4d depositie geassocieerd was met transplant glomerulopathie, zowel met lichtmicroscopie als met elektronenmicroscopie, zelfs wanneer er in de patiënt geen aanwijzingen waren voor antilichaam-gemedieerde afstoting. Om de bijdrage van antilichaam-gemedieerde afstoting uit te sluiten, onderzochten we ook een controlegroep van 35 patiënten die geen niertransplantatie hadden ondergaan maar bij wie wel een biopt was genomen van de eigen nier. We selecteerden patiënten met én zonder een verdubbeling van de glomerulaire basaalmembraan en zagen daarbij dat C4d vaker voorkwam langs de glomerulaire basaalmembraan als deze verdubbeld was dan als er geen afwijking was. Hoe ernstiger de basaalmembraan was aangedaan, des te meer C4d we zagen. Middels immunogold labeling, konden we op ultrastructureel niveau kijken naar C4d depositie. C4d werd hoofdzakelijk subendotheliaal gezien op plaatsen waar de glomerulaire basaalmembraan ultrastructurele veranderingen had, en C4d werd ook onder de podocyten gezien, wat zou kunnen betekenen dat complementactivatie rondom

deze cellen betrokken is bij de heropbouw van de glomerulaire basaalmembraan na endotheelschade. Onze bevindingen suggereren dat C4d depositie langs de glomerulaire capillairlussen enerzijds kan worden gezien als een biomarker voor actieve antilichaam-gemedieerde afstoting, zeker als dit ook samen voorkomt met C4d in de peritubulaire capillaren, maar dat het anderzijds ook als een biomarker kan worden gezien voor afwijkingen in de structuur van de glomerulaire basaalmembraan die kenmerkend is voor chronische endotheelschade en onafhankelijk kan worden gezien van antilichaam-gemedieerde afstoting. C4d kan daarom soms de enige aanwijzing zijn om nader elektronenmicroscopisch onderzoek te verrichten naar tekenen van transplant glomerulopathie.

Het werk dat wordt beschreven in hoofdstuk 5 richt zich op complementactivatie in de nieren van patiënten met pre-eclampsie, wat in de volksmond zwangerschapsvergiftiging wordt genoemd. Het is een syndroom dat in 1-4% van de Nederlandse zwangere vrouwen voorkomt, en wordt gekenmerkt door een hoge bloeddruk, eiwitverlies in de urine door schade in de glomeruli, of andere tekenen van orgaanschade. Vaak verloopt pre-eclampsie mild, maar het ziektebeeld kan zich snel ontwikkelen tot een levensbedreigende situatie voor moeder en kind, zoals bij het HELLP syndroom (een acronym van Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets) en bij eclampsie. Het is niet duidelijk hoe pre-eclampsie precies ontstaat maar er wordt gedacht dat pre-eclampsie mede wordt veroorzaakt door een disbalans tussen pro-angiogene en anti-angiogene factoren. Angiogene factoren zijn verantwoordelijk voor de aanmaak en de groei van bloedvaten. De placenta maakt grote hoeveelheden anti-angiogene factoren tijdens pre-eclampsie die de angiogene factoren remmen en hierdoor kan endotheelschade ontstaan. Recente studies tonen ook aanwijzingen voor de betrokkenheid van complementactivatie in dit ziektebeeld. De manifestaties van het ziektebeeld in de nier zijn moeilijk te onderzoeken omdat deze patiënten zelden worden gebiopteerd. In hoofdstuk 5 beschrijven we de observaties in een uniek obductiecohort. Wij bestudeerden de glomeruli van 11 patiënten die zijn overleden met pre-eclampsie of aan de gevolgen hiervan, 25 controle patiënten die overleden zijn aan een andere oorzaak tijdens de zwangerschap en 14 niet-zwangere controle patiënten die overleden zijn met een hoge bloeddruk. Patiënten met pre-eclampsie hadden vaker C4d, C1q, en IgM depositie dan controlegroepen, wat suggereert dat de klassieke route mogelijk via IgM is geactiveerd. In hoofdstuk 5 hebben wij ook

de nieren van een muismodel voor pre-eclampsie bestudeerd. Deze zwangere muizen hebben te veel sFlt-1, een anti-angiogene factor, en ontwikkelen daarop een beeld dat lijkt op pre-eclampsie. Vergeleken met controle muizen hadden de sFlt-1 geïnjekteerde zwangere muizen hogere bloedwaarden van geactiveerde C3 fragmenten en significant meer C4 positieve glomeruli ter plaatse van de endotheelcellen. Deze data toont aan dat complementactivatie waarschijnlijk een gevolg is van endotheelschade in dit ziektebeeld en kan bijdragen aan de nierschade die ontstaat in pre-eclampsie. Het remmen van complement in patiënten met pre-eclampsie verdient nader onderzoek.

Het werk dat beschreven wordt in hoofdstuk 6 gaat over complementactivatie in patiënten met diabetische nefropathie, een vorm van nierschade die voorkomt bij patiënten met diabetes mellitus, ook wel bekend als suikerziekte. Diabetes wordt veroorzaakt doordat de suikerwaarden in het bloed onvoldoende gereguleerd worden door insuline. Dit komt doordat de insuline producerende cellen – de β cellen in de alvleesklier – onvoldoende insuline maken, doordat de cellen die normaal gesproken ontvankelijk zijn voor insuline ongevoelig worden, of door een combinatie van beide processen. Mede door de hoge suikerspiegels raken zowel de grote als de kleine bloedvaten beschadigd, waaronder die van de nieren. Diabetische nierschade kan zorgen voor een hoge bloeddruk, verlies van eiwit in de urine, een verhoogde kans op het krijgen van hart- en vaatziekten, en verlies van de nierfunctie. Diabetische nefropathie kan optreden bij zowel diabetes mellitus type 1 als diabetes mellitus type 2 en komt in 20-40% van de patiënten met diabetes mellitus voor. Wij onderzochten de aanwezigheid van C4d, C1q, MBL, en C5b-9 deposities in 159 obductie samples van patiënten met diabetes mellitus en een controle groep van 41 patiënten zonder diabetes of een nierziekte. Ook onderzochten we 12 nierbiopten van patiënten met diabetische nefropathie en 10 nierbiopten van gezonde individuen die hun nier doneerden. Wij zagen C4d en C5b-9 depositie vaker in de glomeruli en de arteriolen van patiënten met diabetische nefropathie dan van diabetische patiënten zonder diabetische nefropathie of patiënten zonder diabetes. C4d depositie was gecorreleerd aan een hogere klasse van diabetische nefropathie, en C4d depositie werd vaker gezien bij patiënten met chronische microvasculaire en interstitiële lesies. Deze data suggereren dat complementactivatie langs de kleine bloedvaten betrokken is bij de ontwikkeling van diabetische nefropathie. Onze bevindingen sluiten aan bij andere studies die aanwijzingen geven dat

complementactivatie betrokken is bij de complicaties van diabetes mellitus in de kleine bloedvaten van andere organen en in de grote bloedvaten.

Ons onderzoek heeft een aantal beperkingen die in acht moeten worden genomen bij de interpretatie van onze data. Zo zijn de studies retrospectief en observationeel van aard, is er een selectiebias van patiënten waarvan het nierweefsel is onderzocht, konden we slechts een relatief klein aantal patiënten onderzoeken door de zeldzaamheid van de ziekten of van het nierweefsel, waren de patiëntengroepen heterogeen in klinische presentatie en behandeling, en waren serum, urine, en DNA materiaal niet beschikbaar voor verdere analyse. Hoewel onze bevindingen aanwijzingen geven dat het complementsysteem betrokken is bij de ziektebeelden die beschreven zijn in dit proefschrift, tonen ze geen causaal verband aan. Toch zijn de resultaten hoopvol omdat een beter begrip van de rol van complement in deze ziektebeelden kan bijdragen aan een betere behandeling.

De mechanismen die ten grondslag liggen aan onze bevindingen verdienen daarom verdere aandacht. Toekomstig onderzoek is nodig om vast te stellen of de betrokkenheid van het complementsysteem in de hier beschreven ziektebeelden een oorzaak of een gevolg is van microvasculaire schade, wat de relatieve bijdrage van het complementsysteem is aan het ontstaan, verergeren, of verbeteren van microangiopathieën in de nier, en welke moleculaire mechanismen hiervoor verantwoordelijk zijn. Toekomstige studies zijn ook nodig om vast te stellen of complement-gemedieerde microangiopathie belangrijk is in andere ziekten die gekenmerkt worden door schade of dysfunctie van de kleine bloedvaten, of dit gerelateerd is aan een onderliggend defect in complementregulatie, en of het leven van patiënten met ziekten van de kleine bloedvaten beter wordt door therapie die het complementsysteem beïnvloedt.

