



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Studies on the pathogenesis of chronic kidney disease

He, J.

Citation

He, J. (2021, September 15). *Studies on the pathogenesis of chronic kidney disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3210130>

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/1887/3210130>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3210130> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: He, J.

Title: Studies on the pathogenesis of chronic kidney disease

Issue Date: 2021-09-15

Chapter 7

Nederlandse samenvatting



Nederlandse samenvatting

Chronische nierziekte is een algemene term voor nierziekten die leiden tot een geleidelijk verlies van de nierfunctie gedurende een langere periode. Als de nier eenmaal is beschadigd, kan dit na verloop van tijd erger worden. De progressie van chronische nierziekte omvat zowel glomerulaire als tubulaire beschadigingen en de ontwikkeling van interstitiële fibrose, wat gepaard gaat met de achteruitgang van de nierfunctie. Inzicht in de onderliggende mechanismen van de ontwikkeling van chronische nieraandoeningen opent mogelijkheden voor de ontwikkeling van preventieve en therapeutische strategieën.

Diabetes Mellitus is een stofwisselingsziekte die wordt gekenmerkt door langdurige hyperglykemie. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) en type 2 diabetes mellitus (T2DM) zijn de meest voorkomende soorten diabetes. Diabetische nefropathie is een belangrijke complicatie van diabetes en de belangrijkste oorzaak van eindstadium nierfalen. Een genetische aanleg, ook wel genetische gevoeligheid genoemd, vormt een verhoogde kans op het ontwikkelen van een bepaalde ziekte op basis van de genetische achtergrond onder invloed van omgevingsfactoren. Ondanks de toenemende prevalentie van diabetes ontwikkelt slechts een minderheid van de mensen met diabetes diabetische nefropathie (30% ~ 50%), wat suggereert dat genetische determinanten de ontwikkeling en progressie van diabetische nefropathie kunnen beïnvloeden. Daarom is het van cruciaal belang om de rol van de genetische factoren bij diabetische nefropathie te begrijpen, aangezien het een nieuwe kijk zou kunnen geven op een vroege diagnose of mogelijke therapeutische strategieën.

Een verhoogde expressie van clusterin, een glycoproteïne, komt voor in de glomeruli van patiënten met verschillende vormen van nierziekte. In de studie beschreven in **hoofdstuk 2**, onderzochten we de rol van glomerulair clusterin in de ontwikkeling van diabetische nefropathie. We hebben eerst bevestigd dat clusterin-expressie verhoogd was in glomeruli van patiënten met diabetische nefropathie, zowel op het mRNA als op het eiwitniveau in nierbiopten. Immunohistochemische kleuringen op zowel humane als muizenieren lieten zien dat clusterin tot expressie wordt gebracht in glomerulaire podocyten. In de *in vitro* experimenten ontdekten we dat oxidatieve stress, maar niet hoog glucose of angiotensine II, de expressie van clusterin in podocyten opreguleert, wat suggereert dat oxidatieve stress een belangrijke factor is die clusterin expressie induceert onder diabetische omstandigheden. Ten slotte hebben we aangetoond dat clusterin de levensvatbaarheid van de cellen verbetert onder oxidatieve stress-geïnduceerde schade, de verhoogde Bax / Bcl2-mRNA-ratio verlaagt en de verhoogde caspase

3/7-activiteit in podocyten *in vitro* vermindert. Deze bevindingen geven aan dat clusterine podocyten kan beschermen tegen oxidatieve stress-geïnduceerde apoptotische celdood.

Carnosinase is een enzym dat carnosine hydrolyseert. Eerdere studies hebben een verband aangetoond tussen de genetische varianten van het CNBP1 (CN1)-gen en de gevoeligheid voor het ontwikkelen van diabetische nefropathie. In de studie beschreven in **hoofdstuk 3**, hebben we aangetoond dat expressie van hCN1 in muizen het gehalte aan histidinebevattende dipeptiden (carnosine en anserine) in urine, nieren en gastrocnemius verminderde, en leidde tot significant versnelde diabetische nefropathie bij BTBR *ob/ob*-muizen. Verder vonden we dat de hoeveelheid histidine-bevattende dipeptiden in de nier negatief gecorreleerd was met mesangiale matrix expansie en glomerulaire hypertrofie. We toonden aan dat BTBR *ob/ob*-muizen met hCN1-expressie een verhoogd nuchter cholesterol en triglyceriden hadden in week 14, wat aangeeft dat expressie van hCN1 bijdraagt aan een snellere ontwikkeling van hyperlipidemie bij diabetische muizen. In tegenstelling tot eerdere studies vonden we geen beschermend effect van chronische inspanningstraining op de progressie van diabetische nefropathie. Onze gegevens suggereren dat de hoeveelheid histidine-bevattende dipeptiden in de nier omgekeerd evenredig is met de ernst van diabetische nefropathie.

Leptine is een hormoon dat een rol speelt bij de regulatie van energiehuishouding via onderdrukking van de eetlust. In de studie beschreven in **hoofdstuk 4**, ontdekten we dat volwassen *lepb^{-/-}* (leptine b knockout) zebravissen een toename in lichaamsgewicht en lengte hebben in vergelijking met de controlegroep volwassen zebravissen van dezelfde leeftijd. Bovendien toonde de kwantificering van MRI-gegevens (Magnetic Resonance Anatomical Imaging) een significante toename van de accumulatie van visceraal vet bij *lepb^{-/-}* volwassen zebravissen, in vergelijking met volwassen zebravissen in de controlegroep, in zowel vrouwelijke als mannelijke zebravissen. Het toegenomen lichaamsgewicht, lengte van de vissen en hoeveelheid visceraal vet geven aan dat *lepb^{-/-}* volwassen zebravissen een obees fenotype hebben. Verder vonden we dat zowel nuchtere als 2 uur postprandiale bloedsuikerspiegels in de *lepb^{-/-}* mannelijke zebravissen significant hoger waren in vergelijking met de controlegroep mannelijke zebravissen. Dit verschil vonden we echter niet bij vrouwelijke zebravissen. Ten slotte hebben we waargenomen dat *lepb^{-/-}* mannelijke zebravissen glomerulaire hypertrofie en verdikking van het glomerulaire basaalmembraan ontwikkelen, wat aangeeft dat *lepb^{-/-}* volwassen zebravissen vroege tekenen van diabetische nefropathie hebben.

Cystinose is een zeldzame en ongeneeslijke lysosomale stapelingsziekte. Mutaties in het *CTNS*-gen dat codeert voor cystinosine, veroorzaken een defect lysosomaal cystinetransport. Cystinose heeft een autosomaal recessief overervingspatroon. Nefropathische cystinose is het

belangrijkste klinische kenmerk van cystinose, bekend als renaal Fanconi-syndroom. De onvoldoende reabsorptie in de proximale niertubulus leidt tot het uitscheiden van abnormale hoeveelheden glucose, urinezuur, aminozuur, bicarbonaat en fosfaat in de urine. De proximale tubulaire schade kan verder evolueren tot progressieve glomerulaire schade en eindstadium nierfalen, waardoor uiteindelijk niervervangende therapie nodig is. Tot nu is behandeling van nefropathische cystinose zonder ernstige bijwerkingen nog niet mogelijk. Daarom zou het genereren van goede diermodellen de mogelijkheid kunnen bieden om de onderliggende mechanismen van deze chronische nierziekte beter te begrijpen en nieuwe behandelingen te testen. In de studie beschreven in **hoofdstuk 5**, hebben we de nieren van volwassen *ctns*-deficiënte zebravissen onderzocht. We vonden cytoplasmatische vacuolen en hyaline-achtige eosinofiele druppeltjes in de proximale tubuli in zowel vrouwelijke als mannelijke zebravissen. Bovendien ontdekten we dat deze vacuolen in de renale proximale tubulaire cellen van *ctns*-deficiënte volwassen zebravissen een rechthoekige of polymorfe vorm hebben in toluïdineblauw gekleurde weefsels. Dit beeld werd bevestigd met transmissie-elektronenmicroscopie. Deze bevindingen suggereren dat cystine kristallen aanwezig waren. Ook hebben we aangetoond dat *ctns*-deficiënte zebravissen glomerulaire hypertrofie hadden, wat mogelijk verband houdt met hyperfiltratie. Ten slotte hebben we waargenomen dat *ctns*-deficiënte volwassen zebravissen verhoogde niveaus van geactiveerd caspase-3 en verhoogde nucleaire fragmentatie in de renale proximale tubulaire epitheelcellen hebben, vergeleken met controle zebravissen. Dit geeft aan dat apoptose betrokken is bij de pathogenese van cystinose tubulopathie bij zebravissen.

Voor de toekomst zou het interessant zijn om vergelijkende studies uit te voeren onder patiënten, zebravissen en muizen om nieuwe inzichten te verkrijgen in regeneratie en herstel van de nier bij chronische nieraandoeningen. Hoewel zebravissen een waardevol diermodel zijn voor het onderzoeken van de pathogenese en therapieën voor chronische nieraandoeningen, kunnen ze muismodellen in fundamenteel onderzoek niet volledig vervangen. Zebravismodellen, in het bijzonder embryo's, kunnen de kloof opvullen tussen de celkweek en de sterk georganiseerde muizenmodellen, vooral in het licht van drugscreening of onderzoek naar de functies van genen. Wij denken dat het integreren van de ontdekkingen op basis van studies in celkweek, zebravissen en knaagdiermodellen nieuwe biologische inzichten kan opleveren die de ontwikkeling van innovatieve behandelingen voor chronische nierziekten kunnen stimuleren.