

University of Groningen

## Macrophages and lipids in experimental glomerular sclerosis

Goor, Harm van

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1993

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Goor, H. V. (1993). *Macrophages and lipids in experimental glomerular sclerosis*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## SAMENVATTING

Focale en segmentale glomerulosclerose (FGS) is een karakteristiek histopathologisch beeld dat gezien kan worden in 10-15% van nierbiopten verkregen van patienten met corticosteroid resistent of frequent terugkerend nefrotisch syndroom (primaire FGS). Daarnaast wordt deze afwijking vaak gezien in tal van andere nierziekten (secundair FGS). De laesie kenmerkt zich door een toename van de glomerulaire mesangiale matrix, vermeerdering van het aantal mesangiale cellen en hechting van viscerale epitheelcellen aan het kapsel van Bowman. Tevens ziet men vaak sterk PAS positieve hyaline deposities onder het glomerulaire endotheel en in het mesangium. Deze hyaline deposities bevatten eiwitten en vetten. In experimentele modellen, m.n. in ratten, ontwikkelt FGS zich spontaan tijdens veroudering, na chirurgische verwijdering van nierweefsel, als gevolg van eiwit -of cholesterolrijke dieten en na injectie met nefrotoxische agentia, zoals puromycine aminonucleoside (PAN) of adriamycine (ADR). De laatste decade is er een groot aantal theorieën ontwikkeld over de pathogenese van FGS. Aanvankelijk werd met name veel aandacht besteed aan de glomerulaire hemodynamiek. Micropunctie studies gaven aan dat in ratten na renale ablatie (verwijdering van 75-90% van het nierweefsel) de intraglomerulaire druk en de plasma flow sterk waren toegenomen. Tevens vond men dat behandeling met angiotensin convertende enzyme (ACE) remmende middelen de intraglomerulaire druk én de ontwikkeling van FGS afnam. In patienten bleek echter dat deze behandeling niet altijd succesvol was, hetgeen wijst op de rol van andere factoren. De laatste jaren is er veel aandacht besteed aan andere aspecten, zoals hypertrofie, hyperlipidemie en influx van macrofagen in de glomerulus. In dit proefschrift wordt met name aandacht geschonken aan klinisch-pathologische en glomerulaire structurele veranderingen in een aantal experimentele modellen voor FGS.

In Hoofdstuk I wordt de ontwikkeling van het renale ablatie model nauwkeurig in kaart gebracht. Met behulp van multi-pele lineaire regressie analyse vonden we dat het ontstaan van FGS bepaald wordt door drie factoren nl proteinurie, hypercholesterolemie en glomerulaire macrofaag influx. Deze drie geselecteerde variabelen dienden als fundament voor de verdere studies.

In Hoofdstuk II wordt met behulp van de ACE remmer lisinopril in renale ablatie ratten gekeken naar het effect van optimale anti-proteinurische behandeling op de structurele veranderingen in de nier. Geselecteerde optimaal reagerende ratten, gaven een significante vermindering te zien van adhesieformatie en hyaline deposities, maar niet van de mesangiale expansie en de mesangiale cellulariteit.

In Hoofdstuk III wordt gekeken naar het effect van macrofaagdepletie op de ontwikkeling van FGS in renale ablatie ratten. Na chirurgische verwijdering van 3/4 deel van het nierweefsel werden de ratten gedurende een periode van vijf weken drie keer subletaal bestraald. Het overgebleven nierweefsel werd daarbij bedekt met een loden schild. Na vijf weken vonden we een significante vermindering van zowel het aantal glomerulaire macrofagen als de mate van mesangiale matrix expansie en

mesangiale cellulariteit. Tegen de verwachting in was het aantal glomerulaire macrofagen na negen weken significant verhoogd, hetgeen geassocieerd was met een numerieke verhoging van de scores voor mesangiale matrix expansie en mesangiale cellulariteit. Multiële lineaire regressie gaf opnieuw een statistisch significant verband te zien tussen mesangiale matrix expansie en de aanwezigheid van macrofagen in de glomerulus.

Chemotaxie en adhesie van macrofagen zijn onlosmakelijk verbonden aan de migratie van macrofagen. In Hoofdstuk IV en V hebben we daarom met behulp van immunohistochemie naar de aanwezigheid c.q. verhoogde expressie van adhesiemoleculen en chemotactische eiwitten gekeken in glomeruli van nefrotische Wistar ratten. In tegenstelling tot het "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1) dat niet aanwezig was in de glomeruli van PAN nefrotische -en controle ratten, was het "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) sterk opgereguleerd in PAN nefrotische ratten. Het monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) was in gelijke mate aanwezig in glomeruli van PAN en controle ratten. Dit komt overeen met het grote aantal macrofagen dat we vonden in controle ratten. In een andere stam echter, de Nagase analbuminemische rat, vonden we nauwelijks MCP-1 in de glomeruli van controle ratten, terwijl nefrotische ratten een verhoogde expressie te zien gaven van dit eiwit. In deze stam correleerde MCP-1 met de mate van proteinurie, FGS en de glomerulaire macrofaag influx.

In Hoofdstuk VI wordt het effect van manipulaite van het serum cholesteol in renale ablatie ratten onderzocht. Cholesterol supplementatie resulteerde in significant verhoogde serum cholesterol spiegels. Als gevolg hiervan was het aantal macrofagen in de glomerulus significant verhoogd, evenals de scores voor adhesieformatie. De hoge cholesterolspiegels resulteerden vaak in lipide trombi en intracapillaire schuimcelformatie. We concludeerden dan ook dat dit niet het optimale model is om de effecten van cholesterol op FGS te onderzoeken. Toediening van probucol resulteerde niet in een verlaging van serum cholesterolspiegels.

In Hoofdstuk VII wordt het effect van endogene hyperlipidemie onderzocht in de Nagase analbuminemische rat. In deze rat wordt de afwezigheid van albumine gecompenseerd door hoge serum spiegels van andere macromoleculen zoals transferine en macroglobuline. Tevens vertonen deze ratten sterk verhoogde spiegels voor cholesterol en triglyceriden. Na unilaterale nefrectomie bleken vrouwelijke ratten significant meer proteinurie, plasma triglycerides, plasma creatinine, glomerulaire lipid deposities, glomerulaire macrofagen en adhesie formatie hadden. Bovendien hadden vrouwelijke ratten in het algemeen significant hogere scores voor FGS dan mannelijke ratten. Dit is in tegenstelling tot de meeste andere stammen.

In Hoofdstuk VIII wordt met behulp van antilichamen gericht tegen specifieke apolipoproteinen (Apo) gekeken naar de samenstelling van glomerulaire lipid deposities. Dit is van belang omdat het meeste cholesterol in de rat in het HDL wordt vervoerd. Bij de mens wordt cholesterol vervoerd in het atherogene LDL. Apo A-I, A-IV en E waren met name aanwezig in het viscerale epitheel van PAN en ADR nefrotische ratten, terwijl apo B en E gevonden werden in het mesangium van PAN

nefrotische ratten. Hiermee hebben we aangetoond dat glomerulaire mesangiale lipid deposities van LDL/VLDL origine zijn en dat HDL of HDL-achtige deeltjes in verhoogde hoeveelheden door de glomerulaire basaalmembraan lekken in het experimentele nefrotische syndroom.

In de algemene discussie worden de gevonden resultaten besproken in het licht van recente wetenschappelijke literatuur en worden suggesties gegeven voor toekomstige experimenten. Met name recent ontwikkelde moleculair biologische technieken maken het mogelijk om in een vroeg stadium te kijken naar veranderingen in diverse glomerulaire ziekten. Deze experimenten kunnen opheldering geven over de rol van cytokines, groeifactoren en extracellulaire matrix formatie in de pathogenese van FGS.