



Het ontrafelen van de ontregeling van het afweersysteem in C3 glomerulopathie

Op weg naar gerichte behandeling

NVN C3G Themadag

Dr. Marloes Michels
2 september 2023



Radboud Universiteit

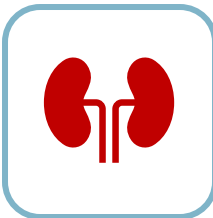


Radboudumc

C3 glomerulopathie: ziekte van de nierfilters



- Zeldzaam
- Volwassenen en kinderen



- Beschadigde nierfilters
- → door ontspoorde aanvallen van het afweersysteem

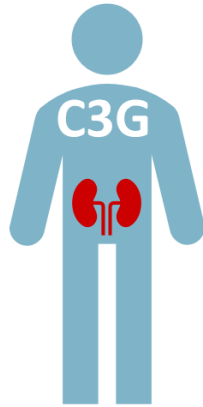


- Bloed en eiwit in de urine
- Verminderde nierfunctie



- Geen effectieve behandeling
- Negatieve, onvoorspelbare prognose

Op weg naar complementgerichte behandeling



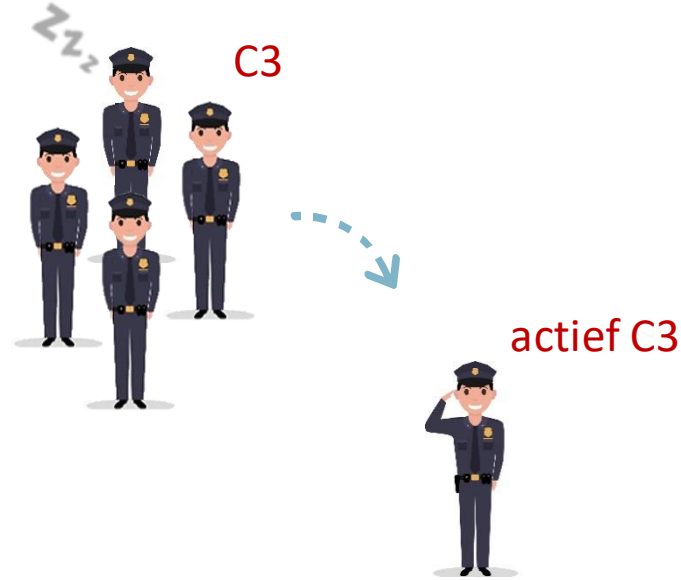
Ontwikkel gerichte
complementtherapie voor
iedere patiënt

Het complementsysteem

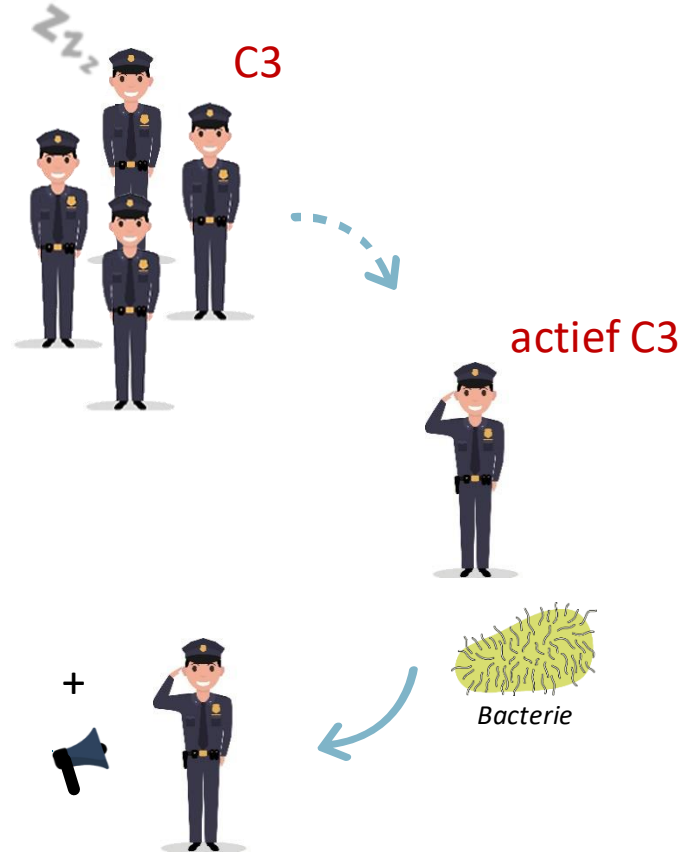
- > 50 eiwitten die (inactief) circuleren in ons bloed:
 - Komen in actie bij gevaar
 - Activeren elkaar heel snel via een kettingreactie
 - Werken samen om het doelwit onschadelijk te maken



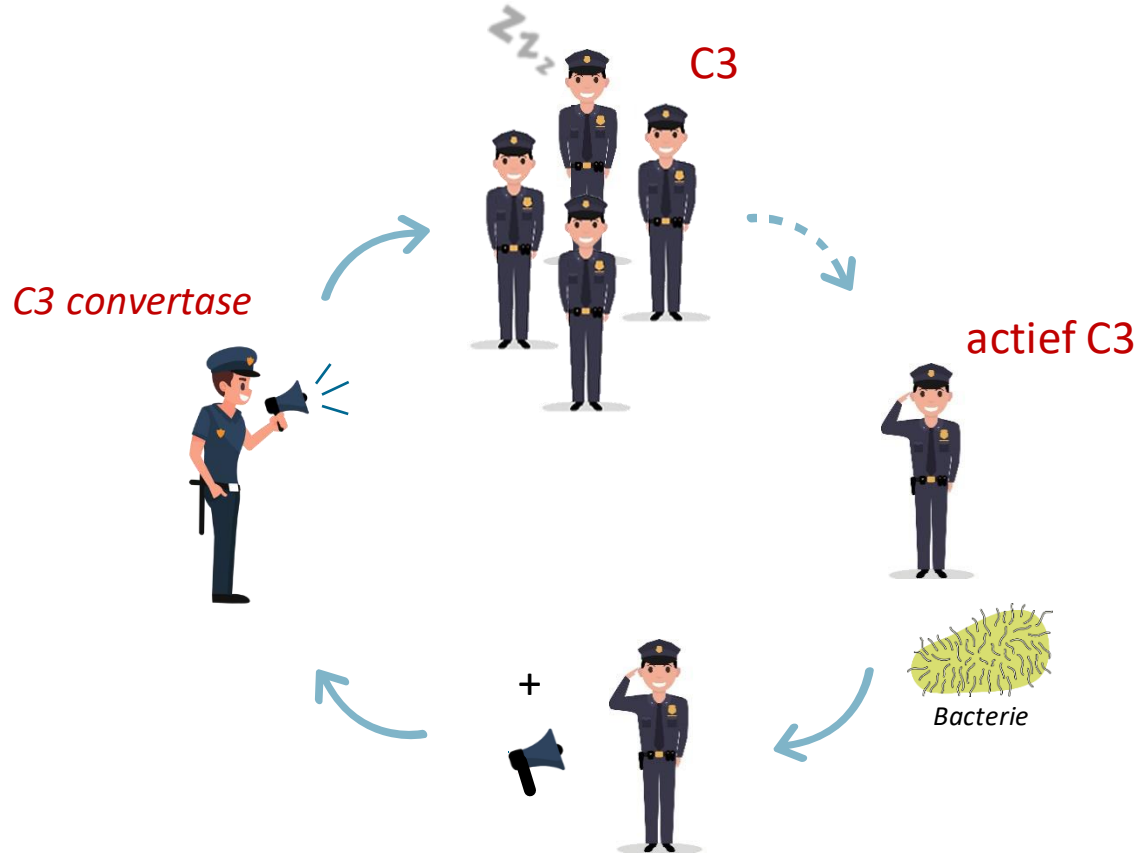
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



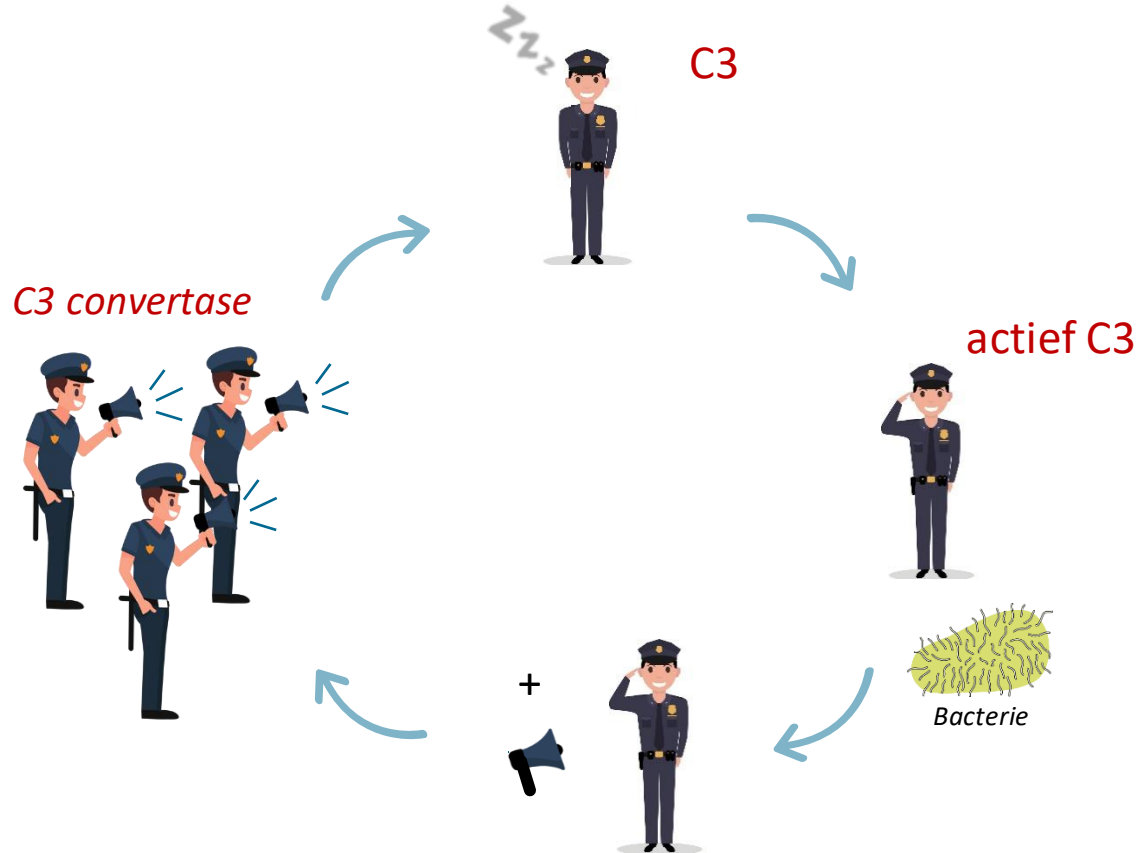
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



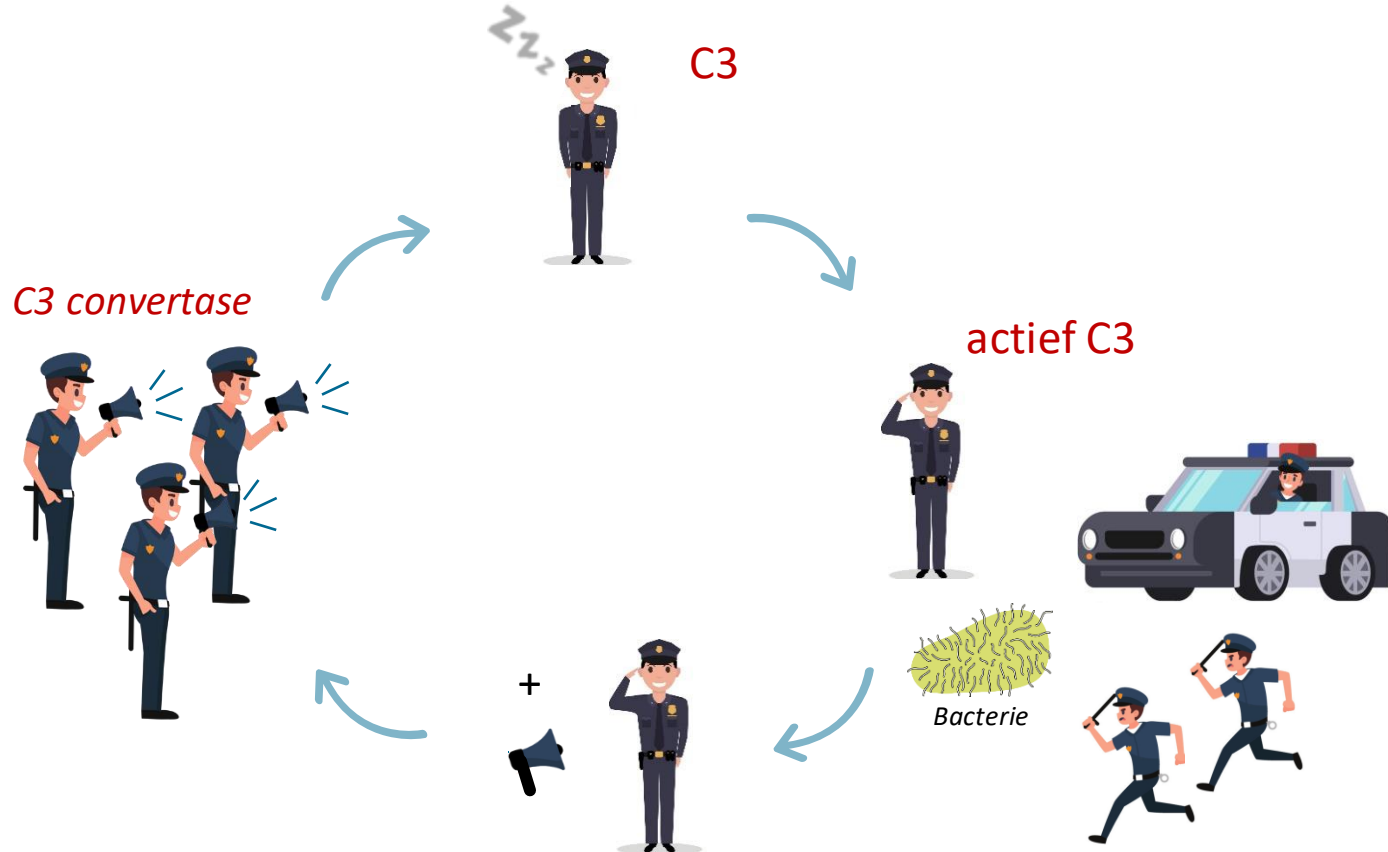
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



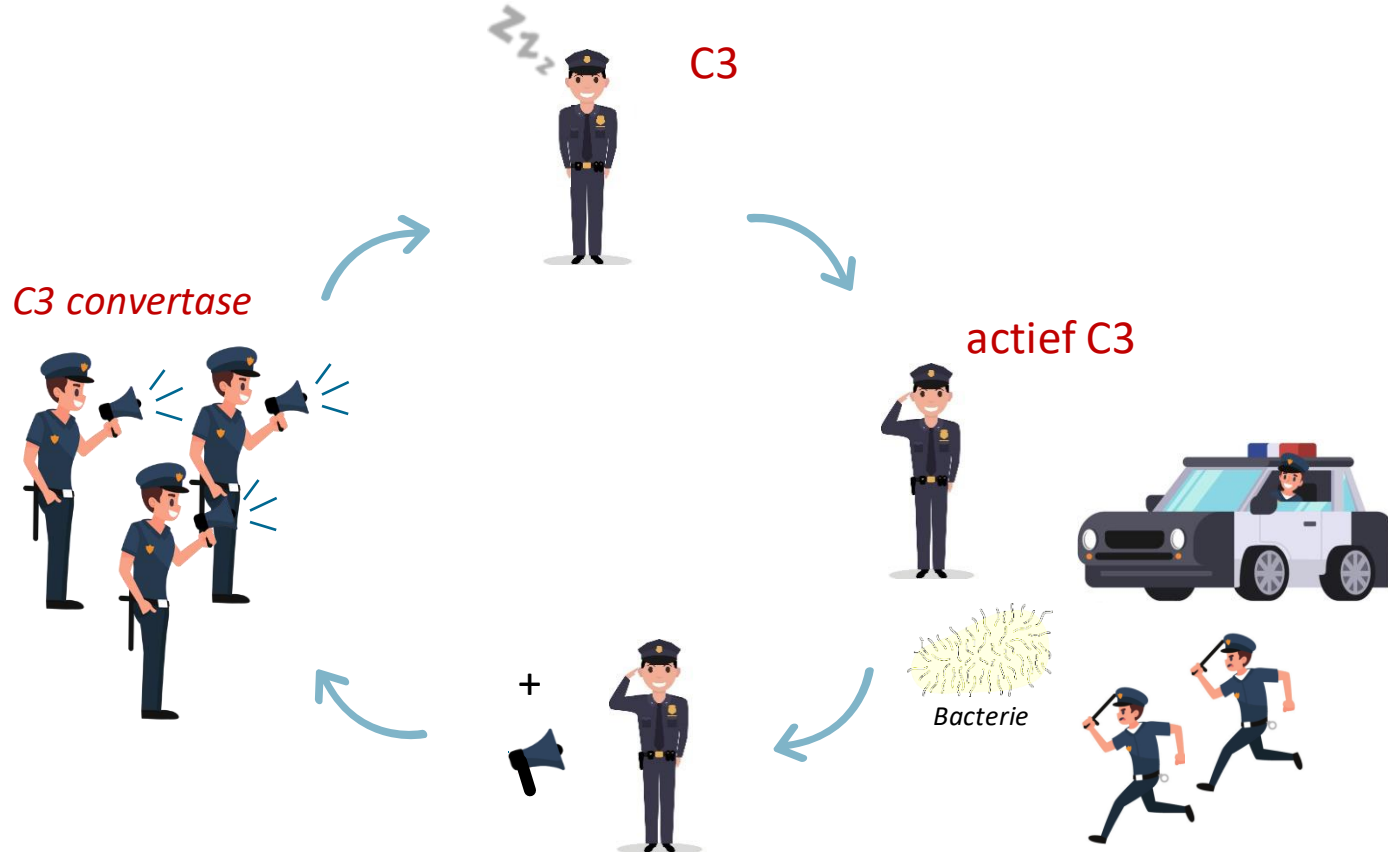
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



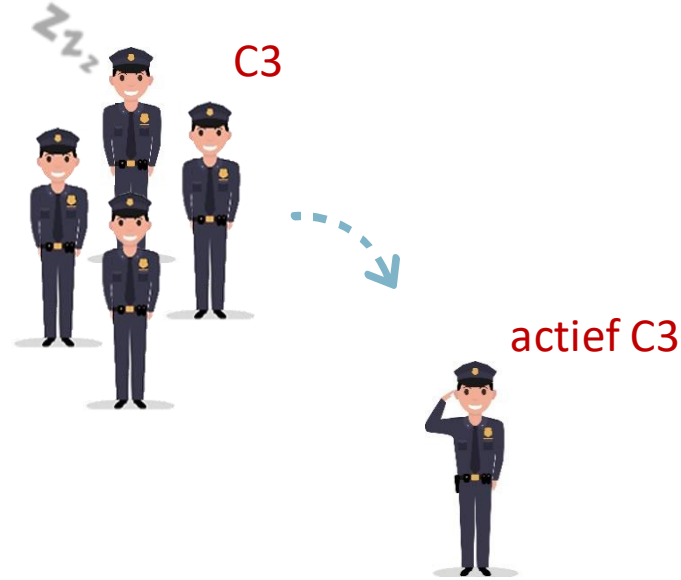
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



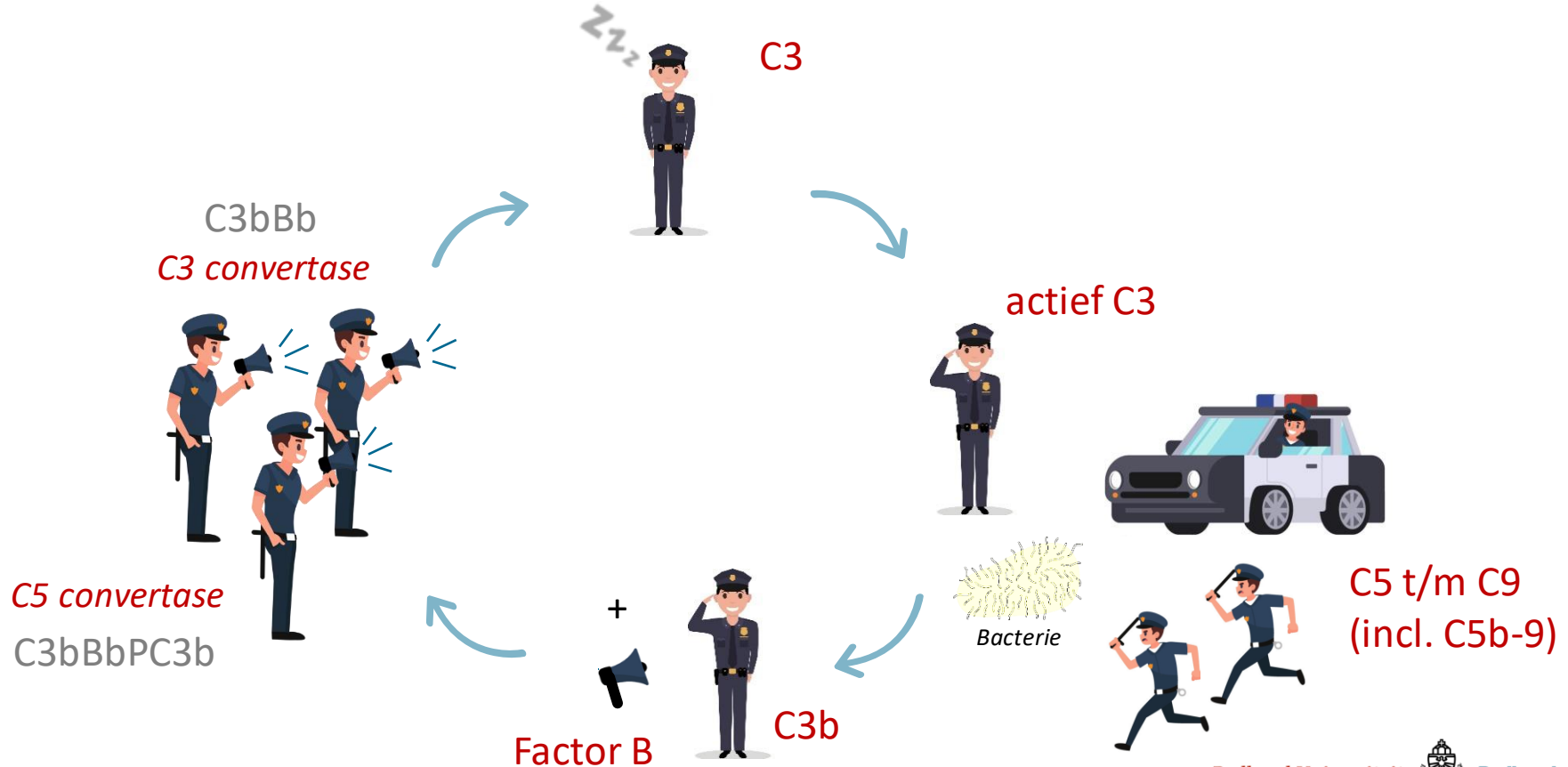
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



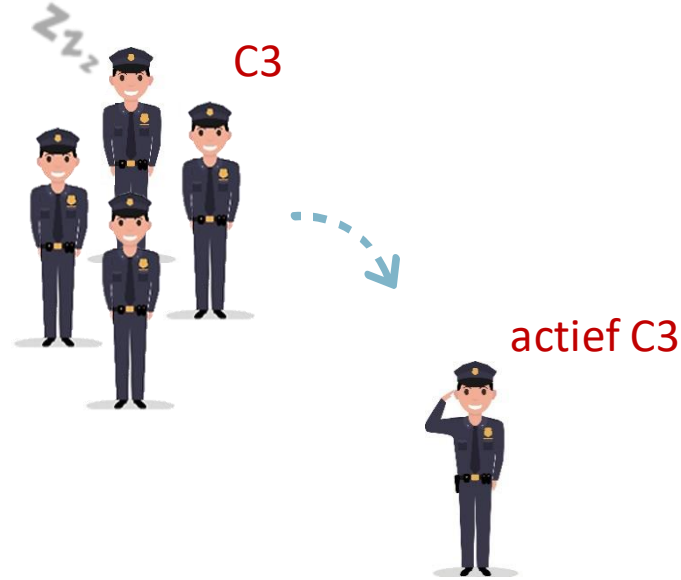
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



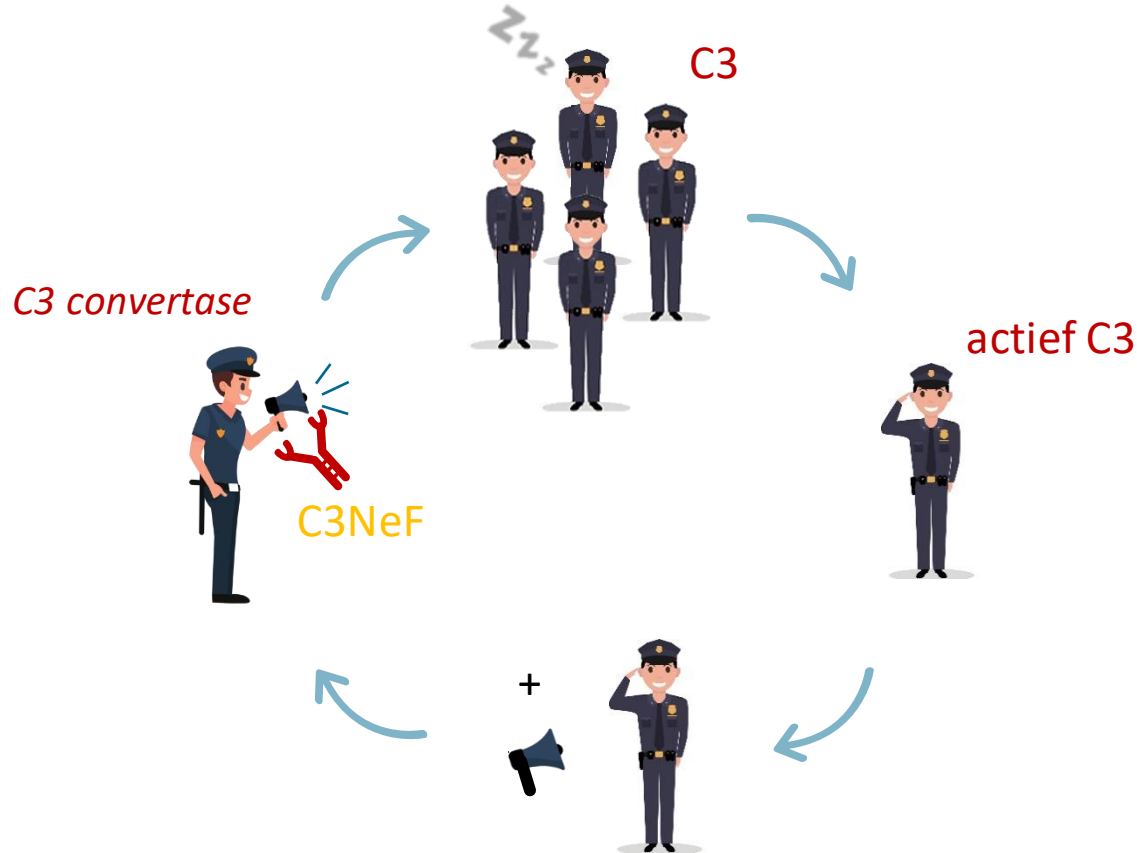
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



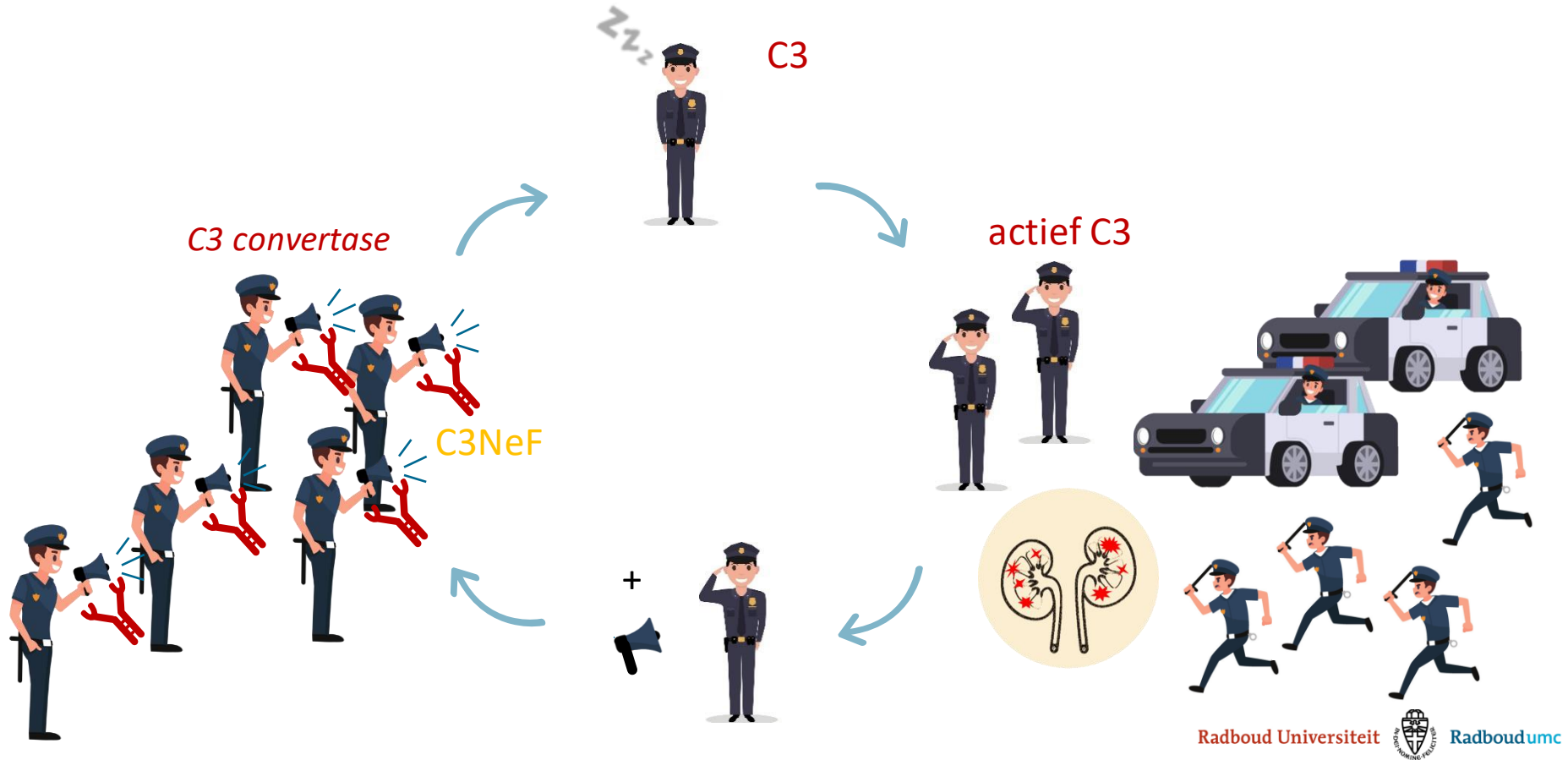
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



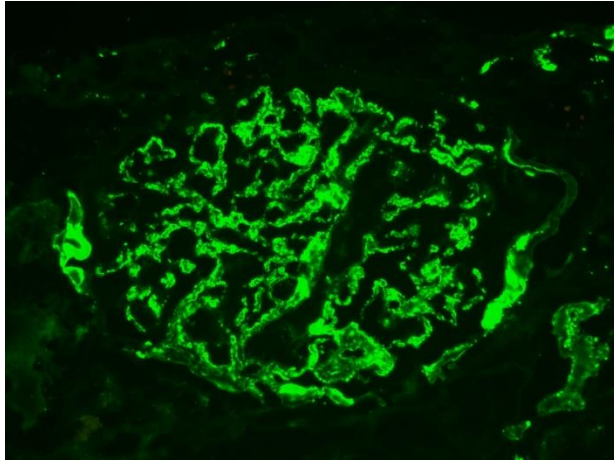
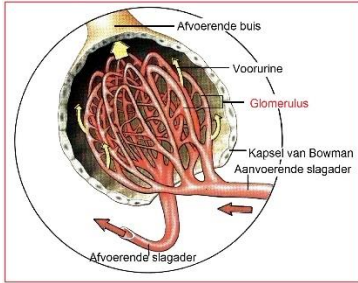
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



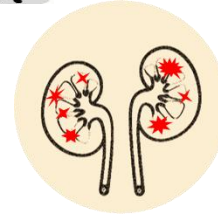
Het complementsysteem: C3 convertases in actie



Veel C3 in het nierfilter van een C3G patiënt

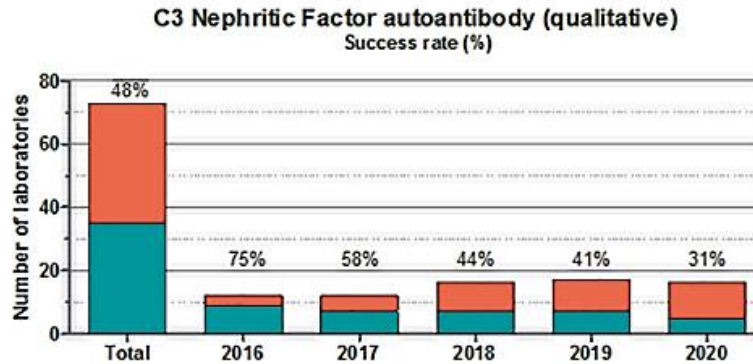


actief C3



Meting van C3NeFs

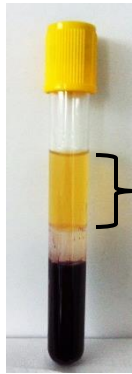
C3 convertase



 Foutief beoordeeld

 Goed beoordeeld

Convertase activiteit testen in het Radboudumc lab



serum: bevat alle
complementeiwitten

C3 convertase



C3

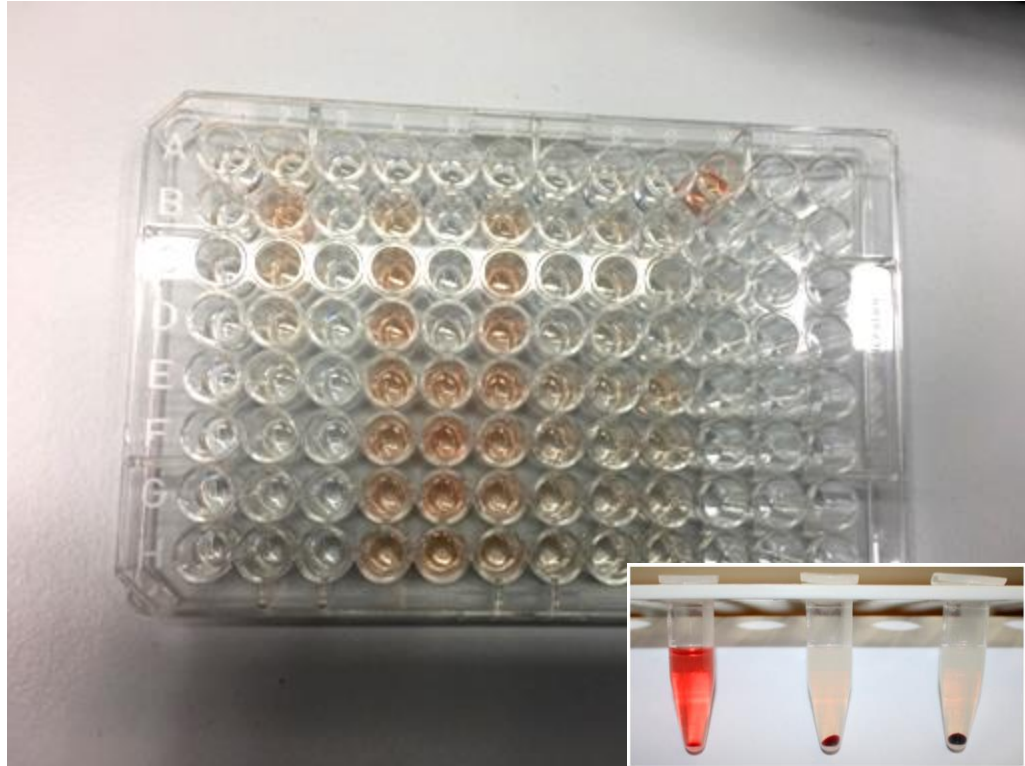
actief C3



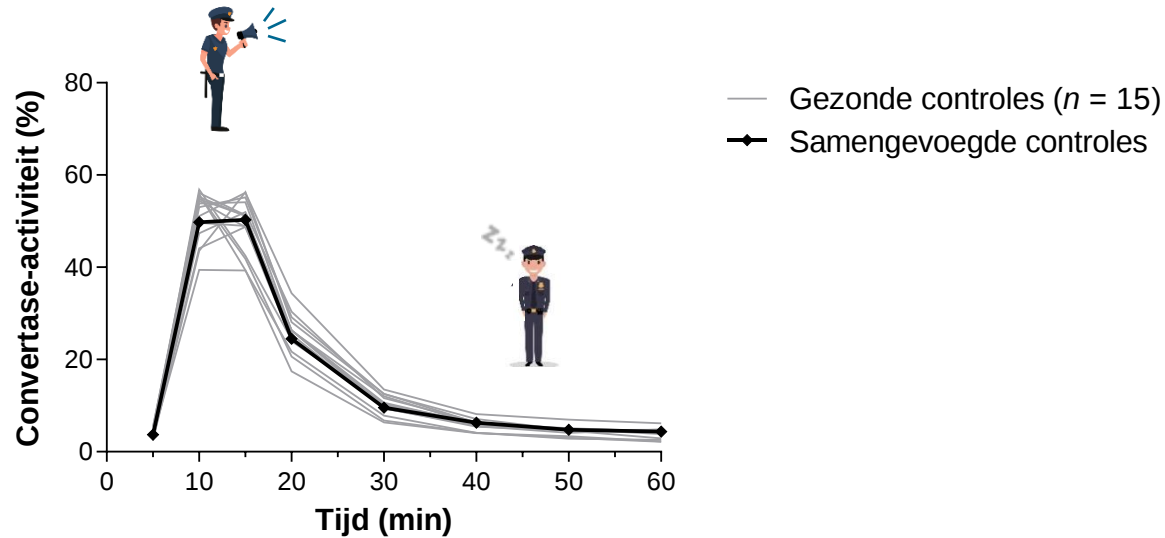
RBC



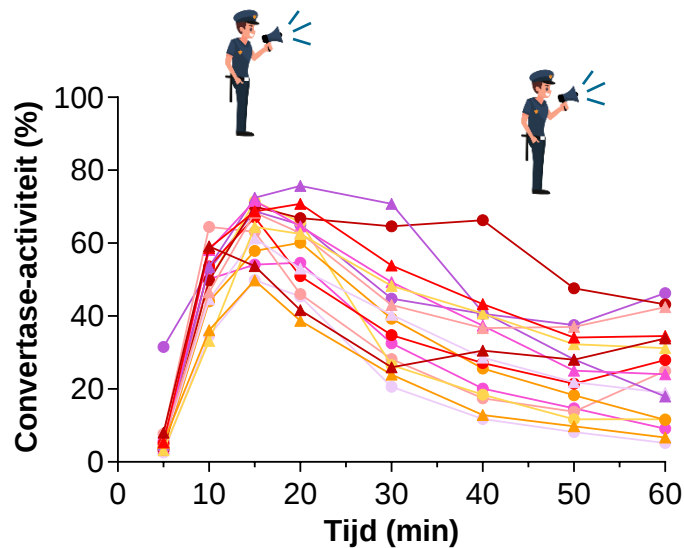
Op het lab... C3NeFs detecteren!



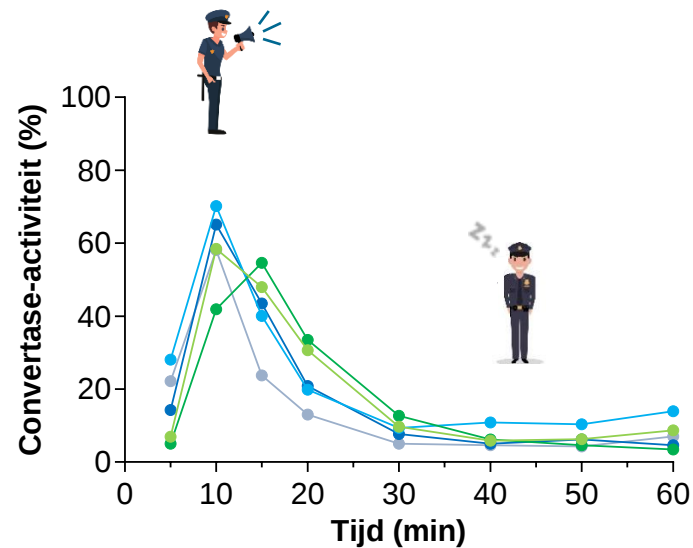
Convertase-activiteit in gezonde controles



Convertase-activiteit in C3G patiënten

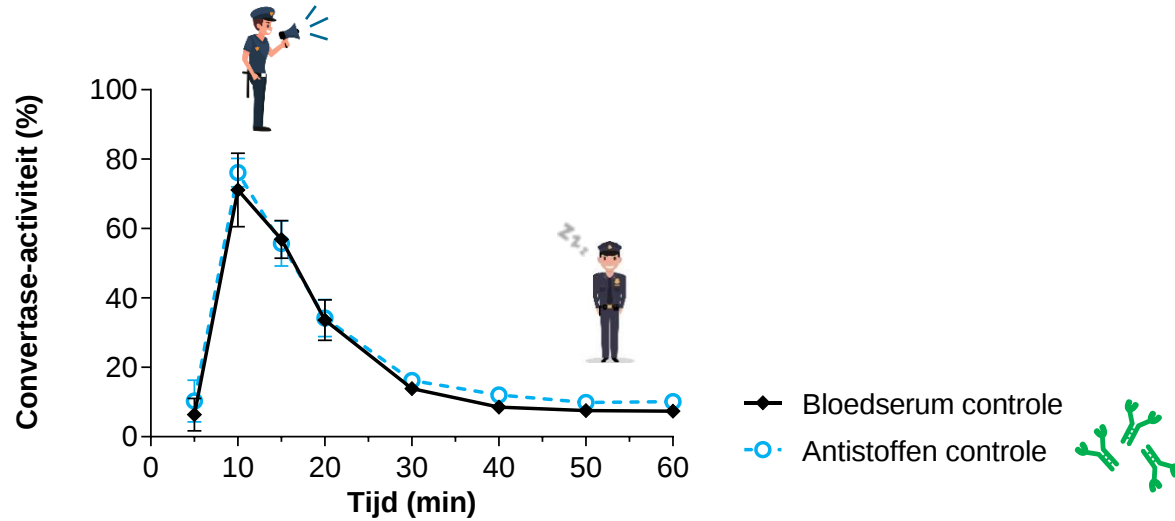


Verlengde convertase-activiteit

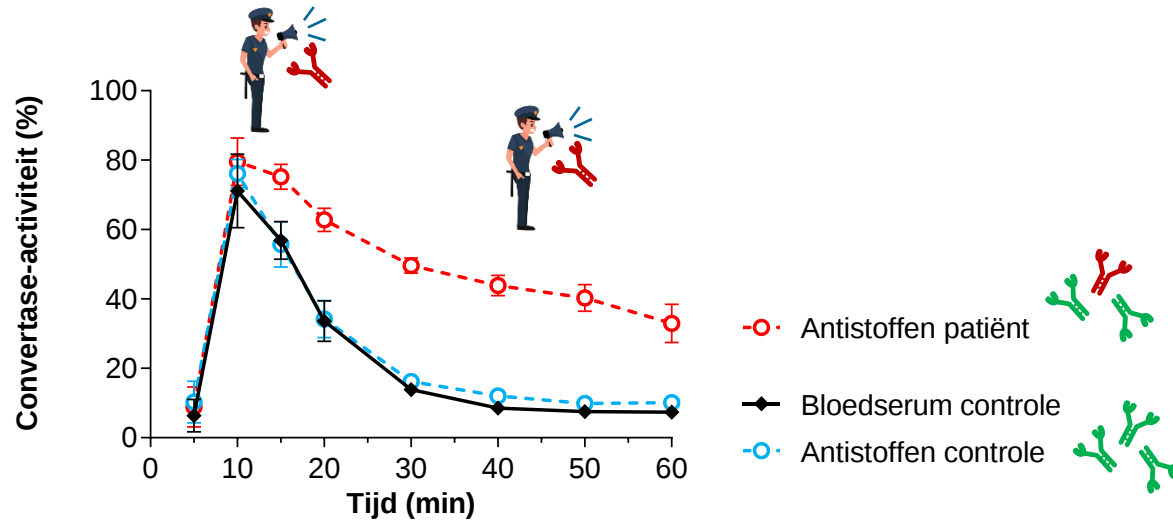


Normale convertase-activiteit

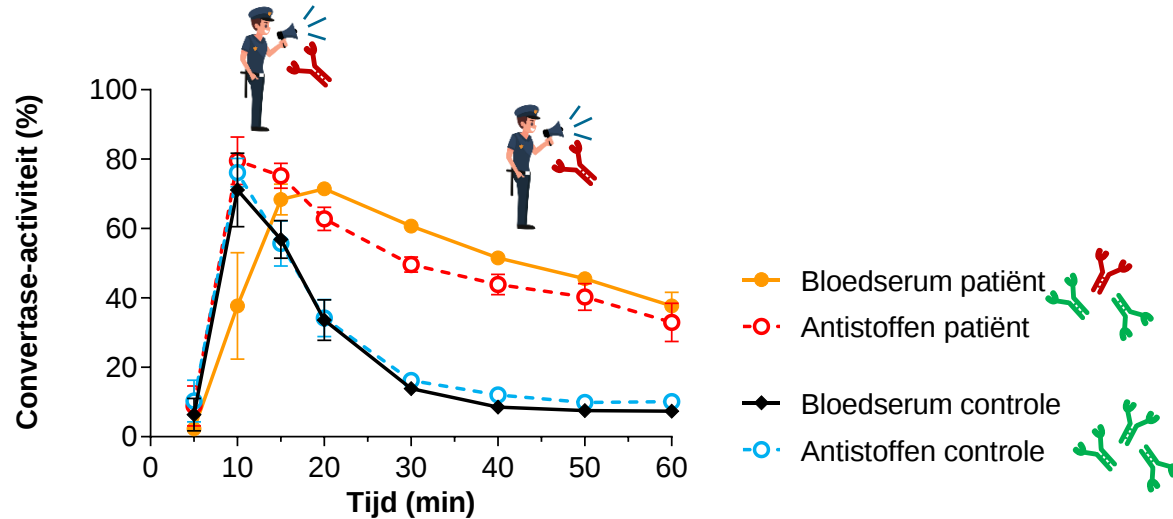
Verlengde convertase-activiteit door C3NeF



Verlengde convertase-activiteit door C3NeF



Verlengde convertase-activiteit door C3NeF



Twée soorten C3NeFs

- Het lichaam bevat eigenlijk zelf nog een steuntje voor de agent met de megafoon:
 - Properdine → een soort 'polskoord'

Properdine-oafhankelijke C3NeF

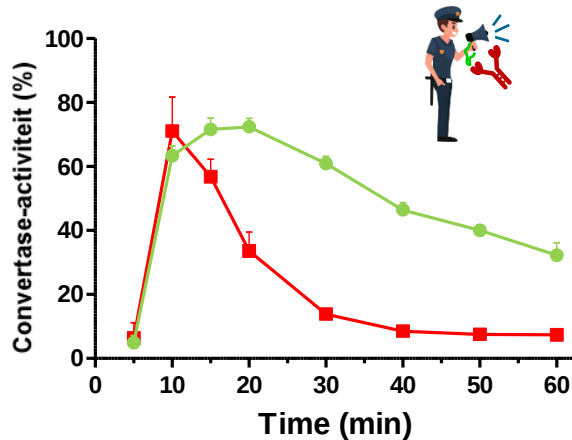


Properdine-afhankelijke C3NeF

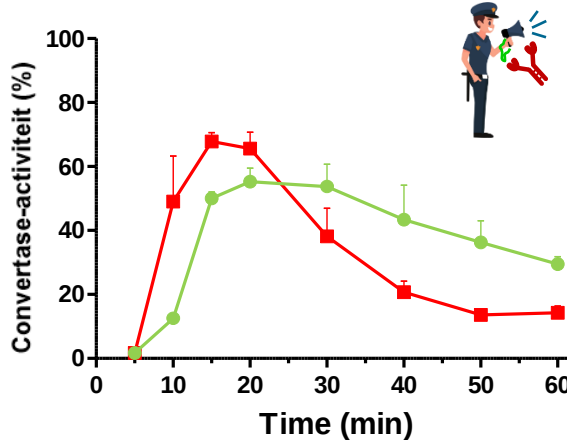


Properdine-onafhankelijke en -afhankelijke C3NeFs

Patiënt 1



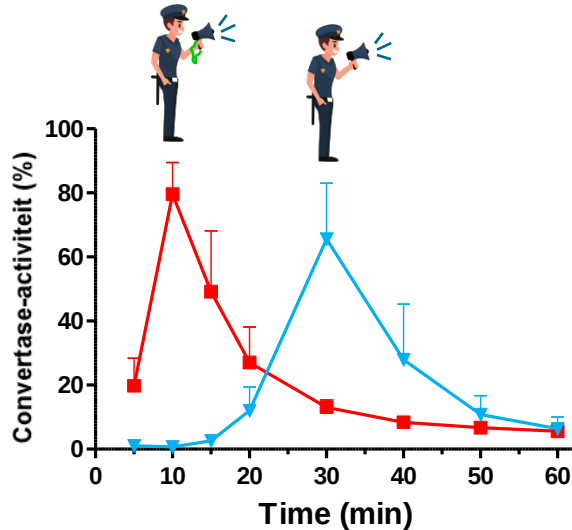
Patiënt 2



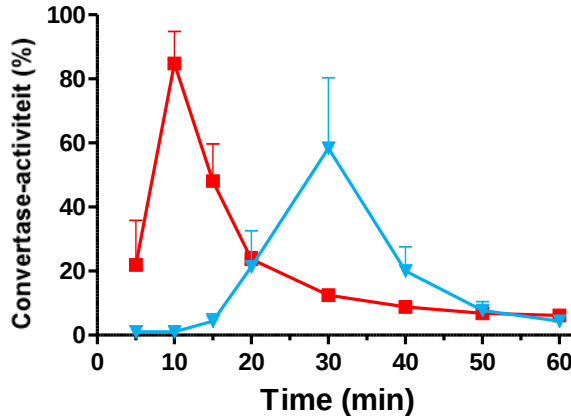
Control serum
Patient serum

Properdine-onafhankelijke en -afhankelijke C3NeFs

Patiënt 1



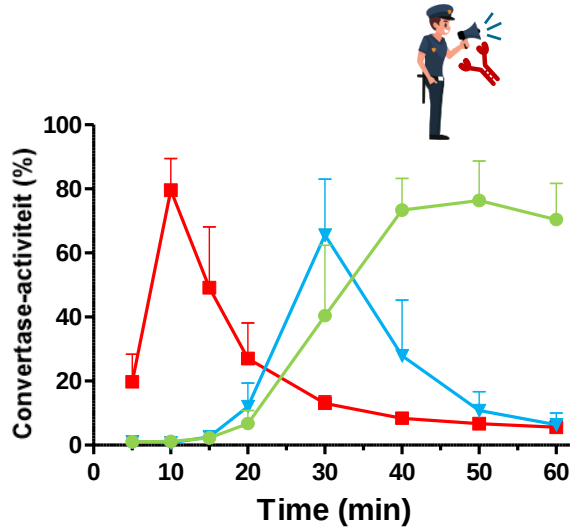
Patiënt 2



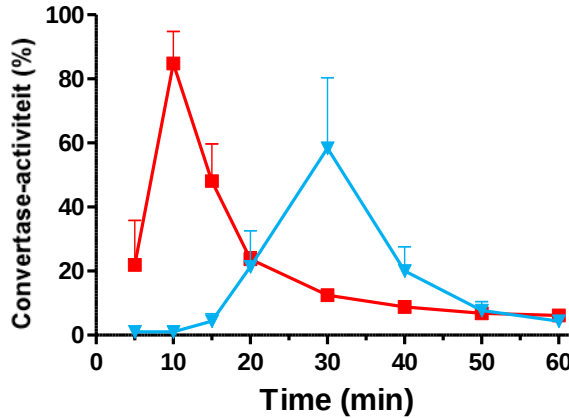
Control serum 
Control serum zonder P

Properdine-onafhankelijke en -afhankelijke C3NeFs

Patiënt 1



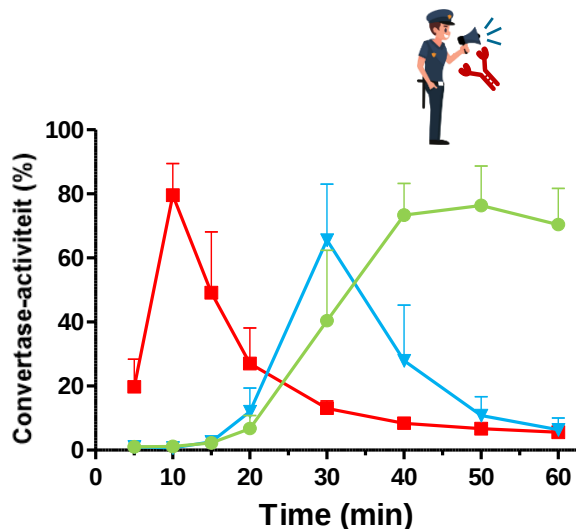
Patiënt 2



- Control serum 
- Control serum zonder P
- Patient serum zonder P

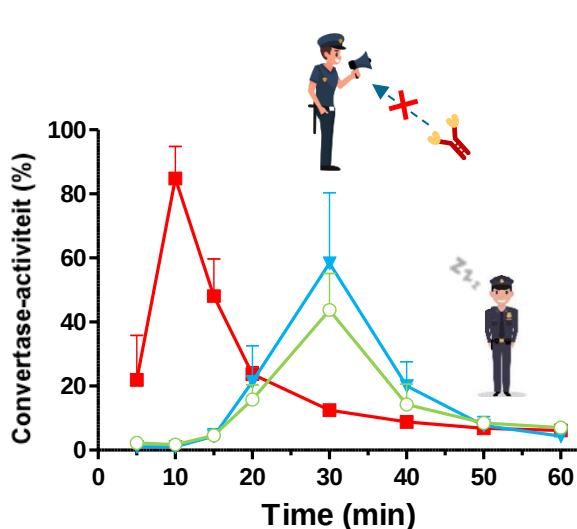
Properdine-onafhankelijke en -afhankelijke C3NeFs

Patiënt 1



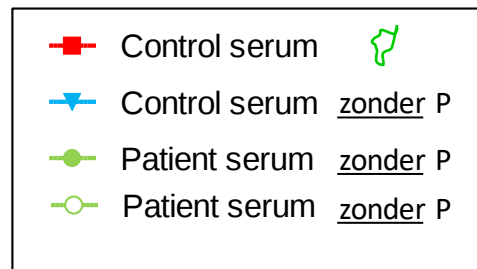
Properdine-onafhankelijke C3NeF

Patiënt 2



Properdine-afhankelijke C3NeF

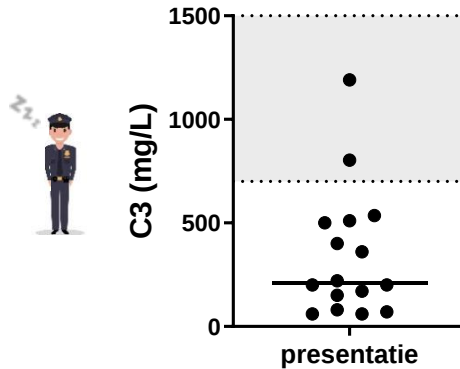
Properdine remmer als mogelijke
behandelvorm?



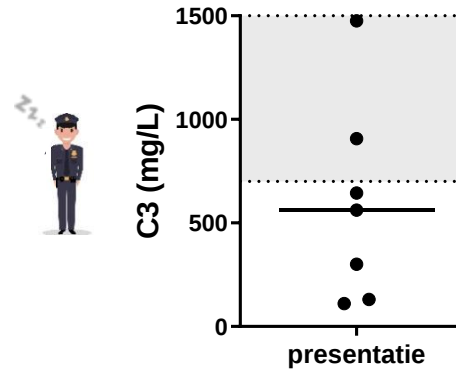
C3NeFs zijn geassocieerd met blijvend laag C3



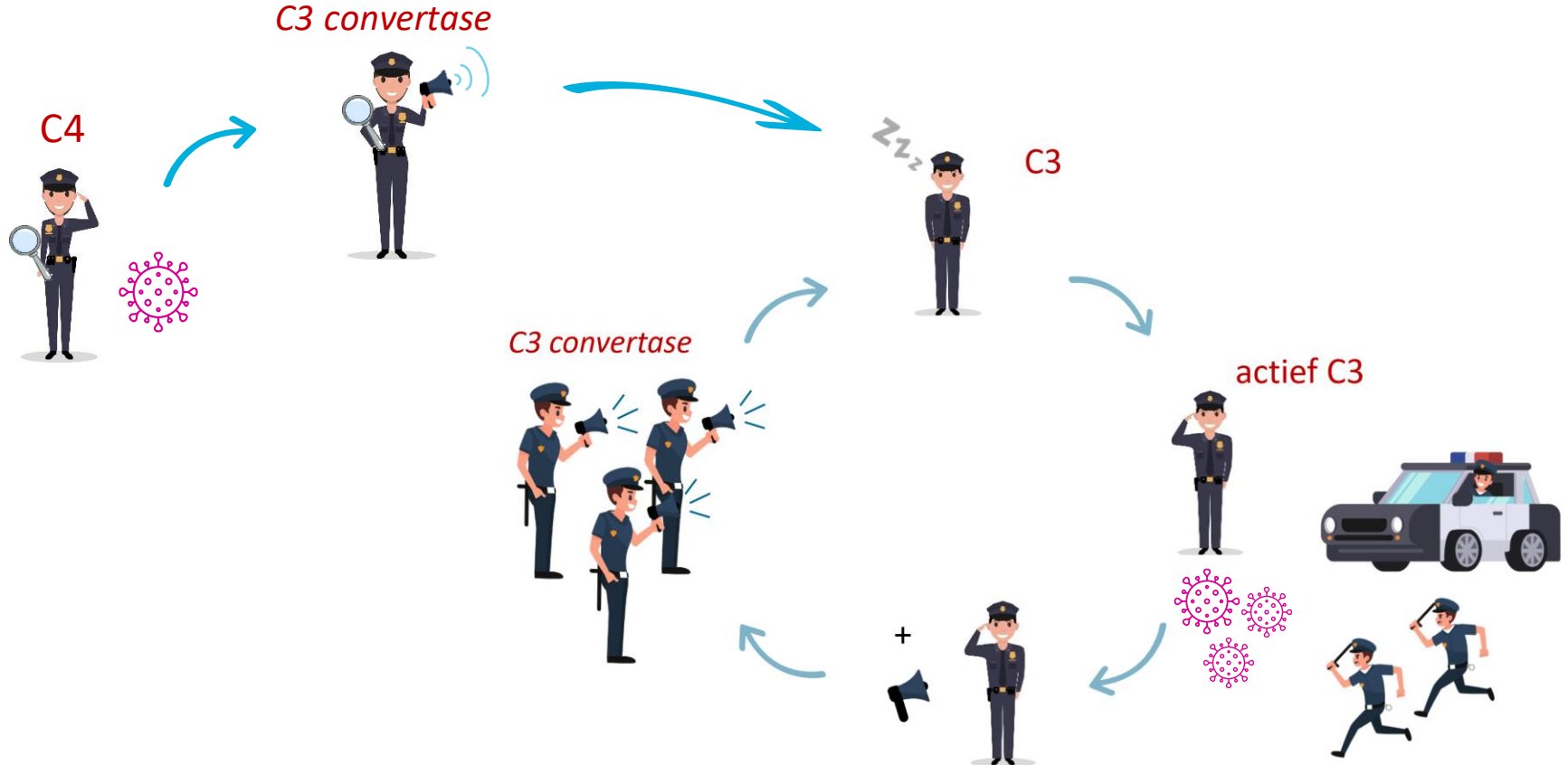
C3NeF positief



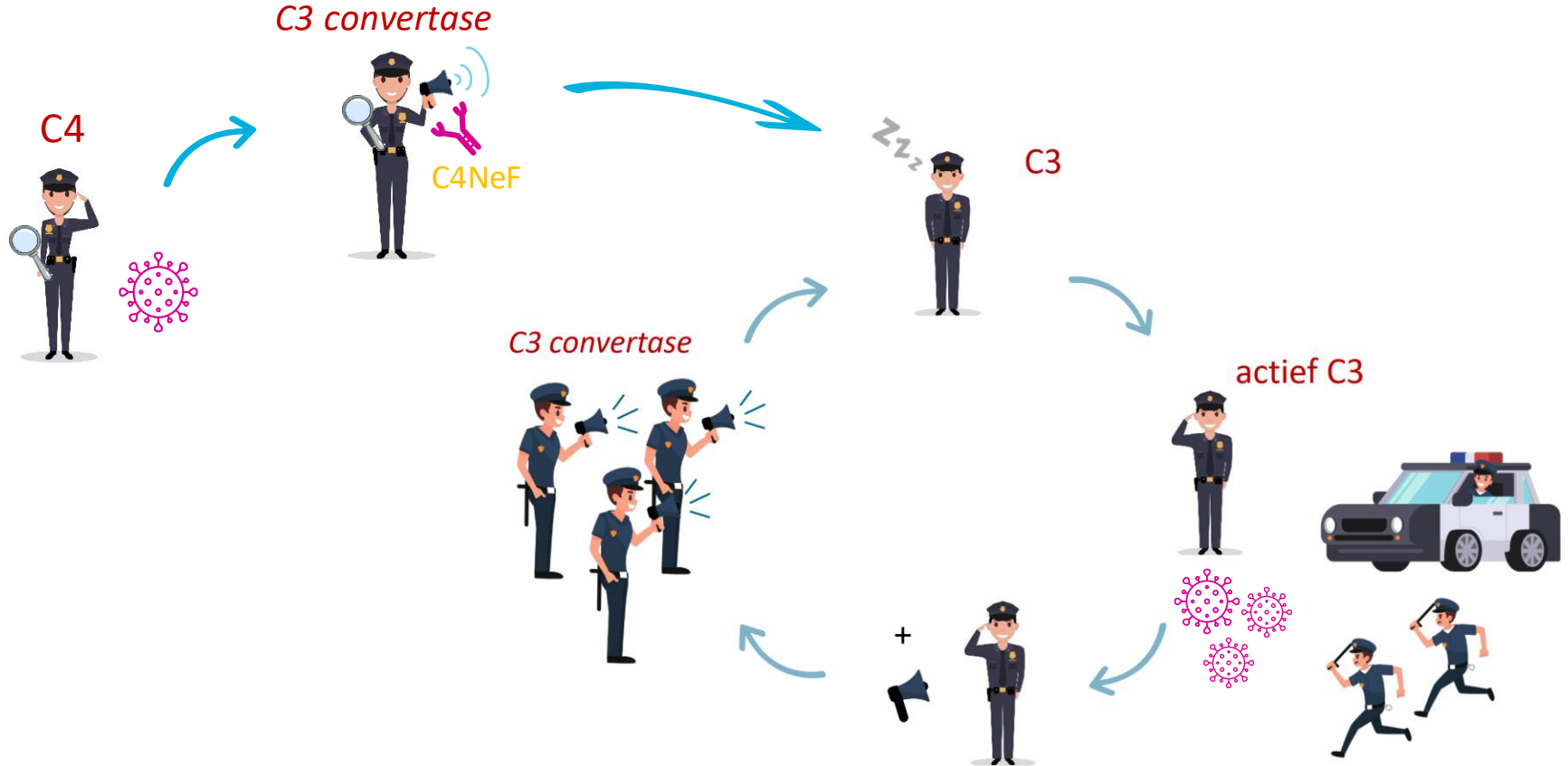
C3NeF negatief



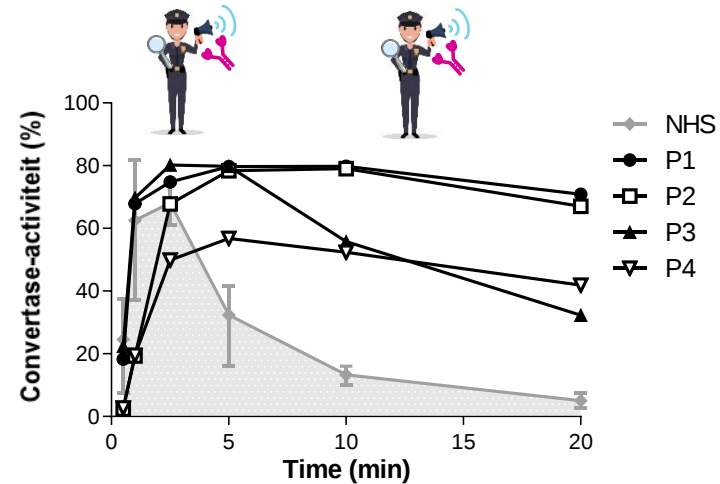
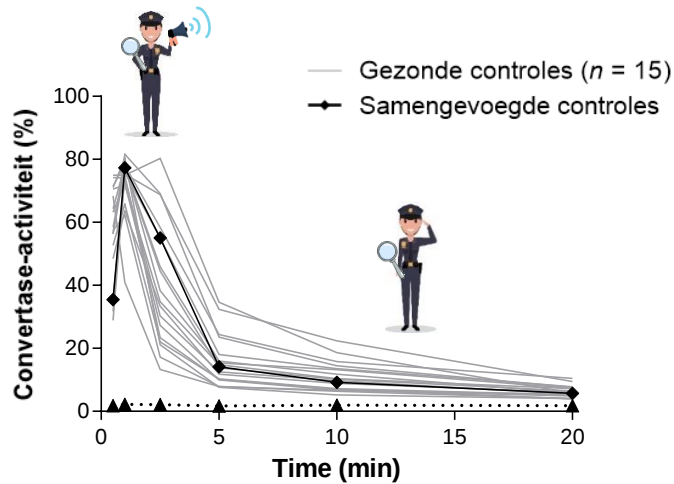
Nog meer C3 convertases... nog meer NeFs



Nog meer C3 convertases... nog meer NeFs



Verlengde convertase-activiteit door C4NeF

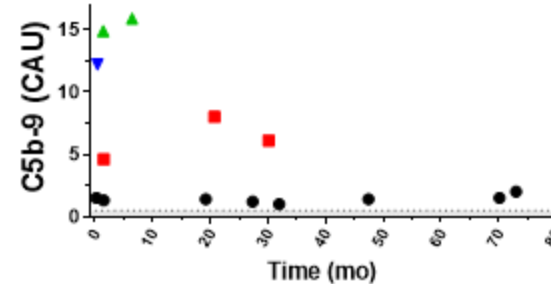
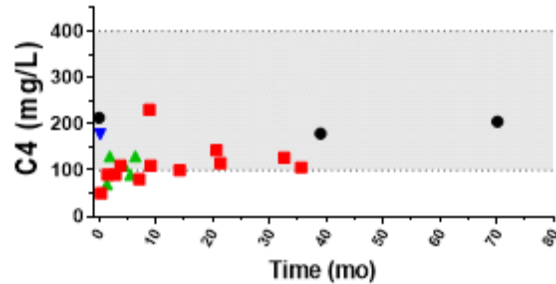
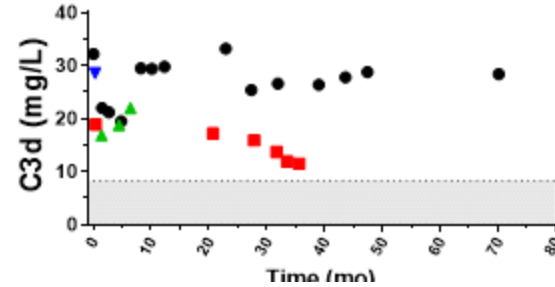
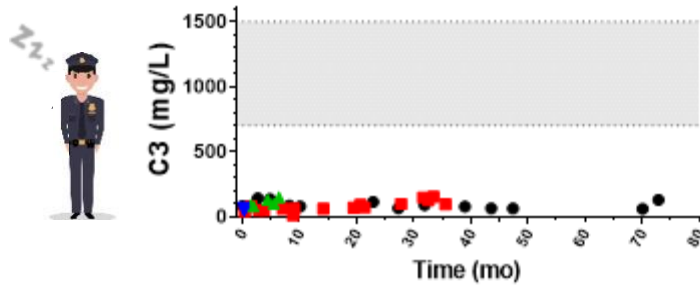


- Al deze 4 patiënten hadden naast C4NeF ook C3NeF!

Complementprofielen van C4NeF+/C3NeF+ patiënten

Verbruik van complementeiwitten ↓

Verhoogde complementactivatiemarkers ↑



● P1 (DDD)

■ P2 (C3GN)

▲ P3 (C3GN)

▼ P4 (IC-MPGN)

C3G: complementprofielen

- C3NeFs in 60-70% van de patiënten
 - Ook andere typen NeFs
- C3G patiënten hebben vaak laag C3
 - indicatief voor een actief complementsysteem
 - Ook andere eiwitten gemeten



➤ Iedere patiënt heeft een eigen **complementprofiel!**

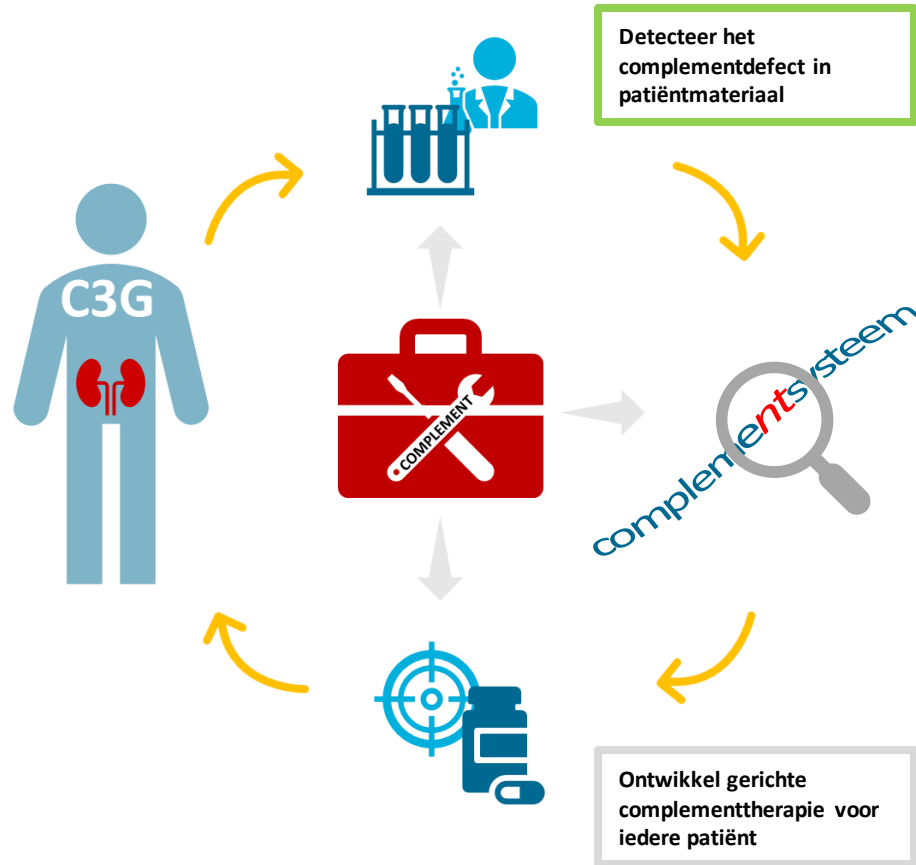
C3G: complementprofielen



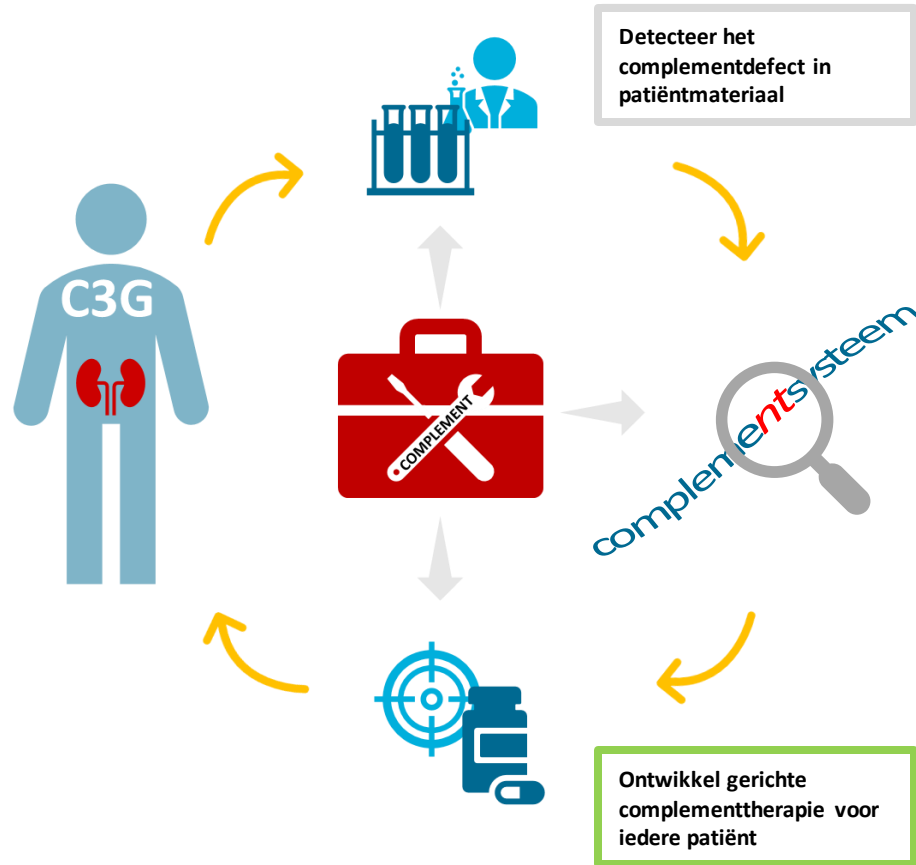
COMPLEMENTPROFIEL



Op weg naar complementgerichte behandeling



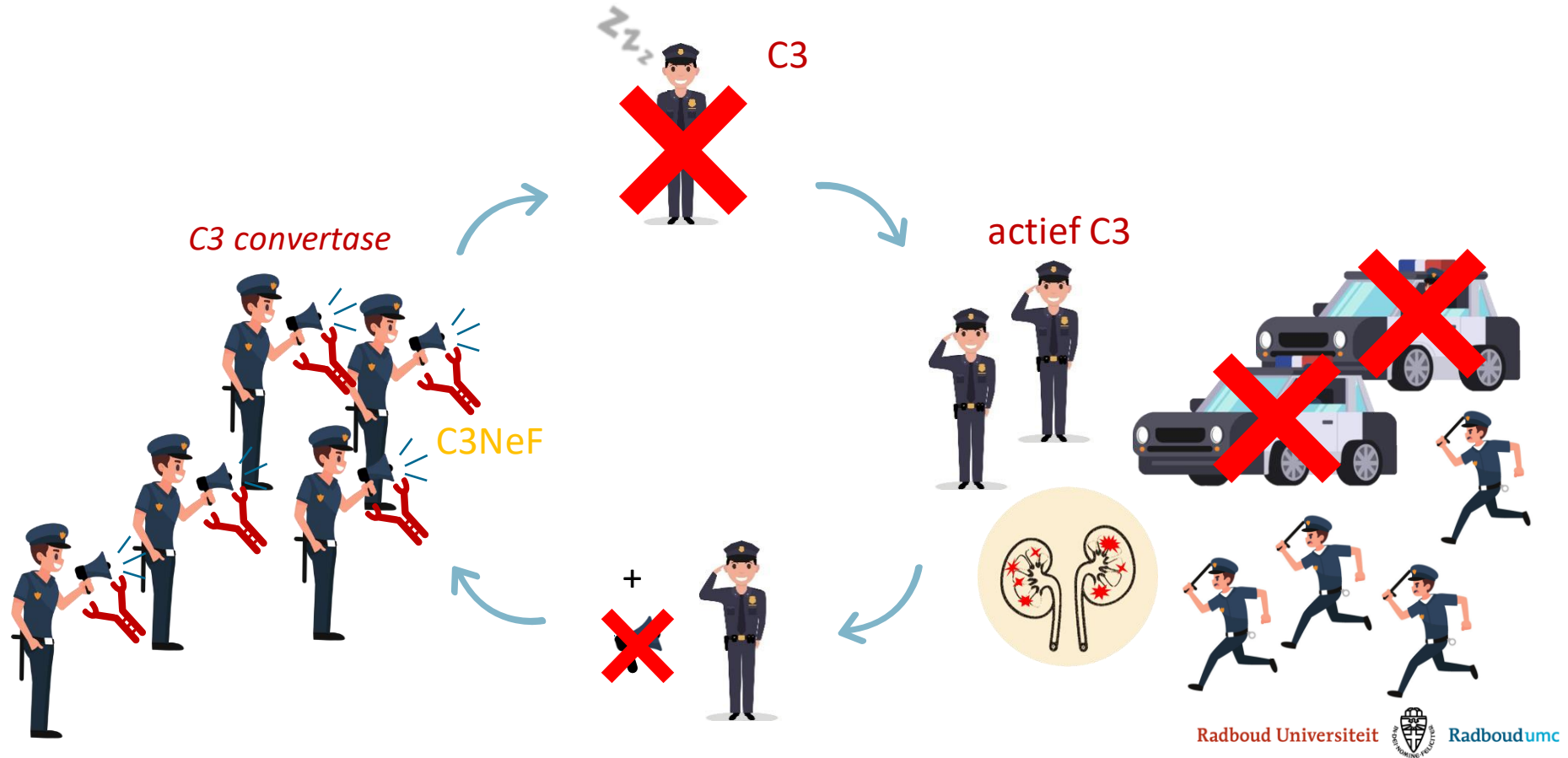
Op weg naar complementgerichte behandeling



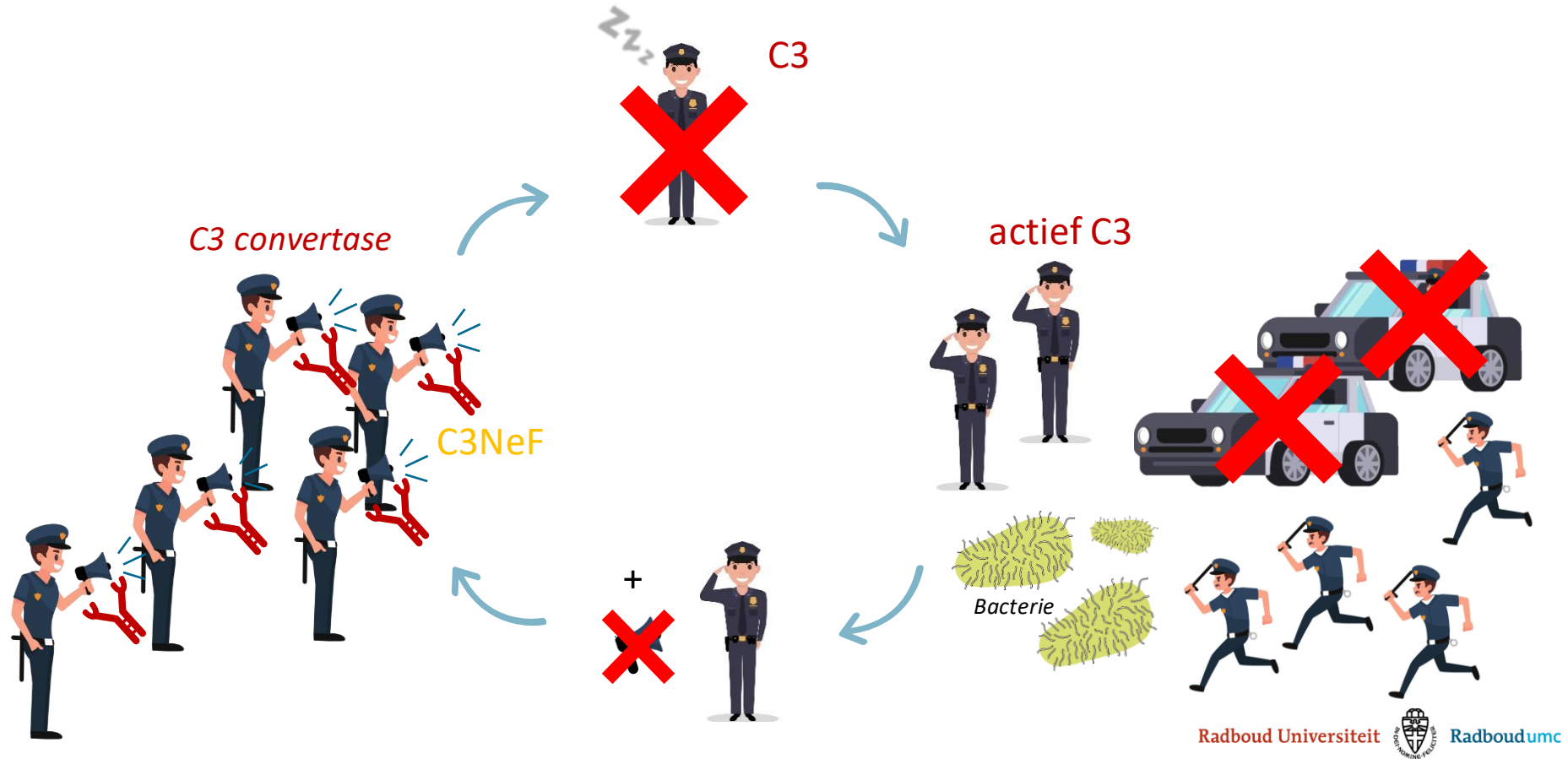
Uitdagingen in onderzoek naar C3G

- C3G is erg zeldzaam → weinig patiënten
- Patiënten met C3G verschillen veel onderling
 - Complementprofielen (bijv. wel/geen C3NeF)
 - Klinische klachten en kenmerken
- (Goed) onderzoek kost tijd

Complementremmers



Complementremmers



PERSPECTIV studie

Doelen:

- Gepersonaliseerde behandeling; gericht op de onderliggende oorzaak
- Met zo veel mogelijk behoud van de goede functies van het complementsysteem

PERSPECTIV studie

Doelen:

- Gepersonaliseerde behandeling; gericht op de onderliggende oorzaak
- Met zo veel mogelijk behoud van de goede functies van het complementsysteem

1. Nanobodies → binding van de C3NeFs aan de convertase remmen

C3 convertase



PERSPECTIV studie

Doelen:

- Gepersonaliseerde behandeling; gericht op de onderliggende oorzaak
- Met zo veel mogelijk behoud van de goede functies van het complementsysteem

1. Nanobodies → binding van de C3NeFs aan de convertase remmen
2. Complementremmers → maar wel zo gericht mogelijk
 - Test in het lab hoe het patiëntensерum erop reageert

C3 convertase



Complement/Kindernefrologie groep



Prof. Dr. Bert van den Heuvel
(Clinical Biochemical Geneticist)



Prof. Dr. Nicole van de Kar
(Pediatric Nephrologist)



Dr. Marloes Michels
(Postdoc/laboratory
specialist in training)



Romy Bouwmeester
(PhD candidate)



Kes Stevens
(PhD candidate)



Joop Göertz
(Diagnostics technician)



Monique Gerritsen-Otten
(Diagnostics technician)



Thea van der Velden
(Research technician)

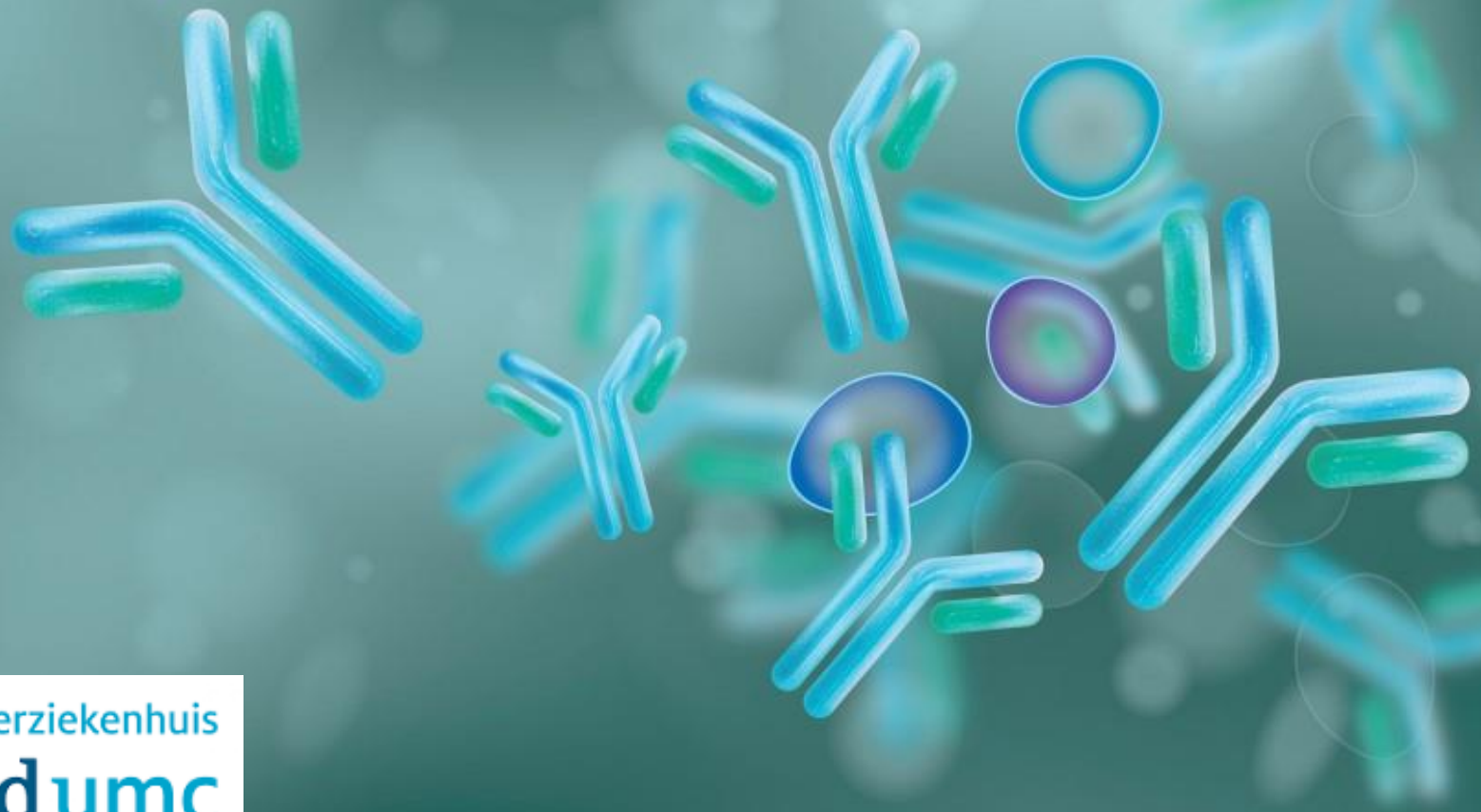


Laura Baas
(Research technician)



Marieke van Mullem
(DNA diagnostics technician)

Vragen?



Amalia kinderziekenhuis

Radboudumc