



Samenvatting proefschrift F.S. Peters

“The clinical implications of DNA methylation for kidney transplantation”

**Promotie: 15 mei 2019
Erasmus Universitair Medisch Centrum
Rotterdam**

Promotor:
Prof. Carla C. Baan

Copromotoren:
Dr. Karin Boer
Dr. Michiel G.H. Betjes

DNA bevat alle informatie die nodig is voor het opbouwen, in stand houden en functioneren van een organisme, dus ook voor de mens. Het DNA is opgebouwd uit vier bouwstenen die we aanduiden met de letters A (adenine), T (thymine), C (cytosine) en G (guanine). De volgorde van deze vier letters in het DNA bepaalt bijvoorbeeld of je blauwe of bruine ogen hebt. Het is belangrijk om het aflezen van het DNA, de zogenoemde genexpressie, goed te reguleren, want dit zorgt ervoor dat elke cel in het lichaam de juiste functie uitvoert. Een belangrijke manier om genexpressie te reguleren is het koppelen van moleculen aan het DNA, zoals bijvoorbeeld een methylgroep. DNA methylering is een vorm van regulatie dat epigenetica genoemd. Epigenetische mechanismen reguleren genexpressie door te bepalen of regio's in het DNA beschikbaar zijn om afgelezen te worden. DNA-methylering profielen zijn beïnvloedbaar door factoren van buitenaf zoals voeding, medicijnen en chemische stoffen en door factoren van binnenuit zoals hormonen en cytokines. Om deze reden geeft DNA-methylering een raakvlak weer tussen de genetische informatie van een individu en de omgeving waar een individu, en dus ook de cellen van het individu, zich in bevinden. Ook weten we dat er vaak veranderingen plaatsvinden in DNA-methylering voorafgaand aan of ten tijde van een ziekte. Hierdoor kan DNA-methylering toegepast worden als meetbare biologische indicator (biomarker) voor de diagnose, prognose of risicobepaling voor verschillende ziektes. Niertransplantatie is momenteel de beste behandeloptie voor mensen met eindstadium-nierfalen. Ondanks dat transplantatiepatiënten medicijnen krijgen die het afweersysteem onderdrukken, ontwikkelt ongeveer 20% van de patiënten een afstotingsreactie tegen de nier. Een afstoting is een complex samenspel van verschillende cellen van het afweersysteem, waarin de T-cellen een belangrijke rol spelen. De T-cellen herkennen het lichaamsvreemde weefsel en starten een immuunreactie. Hierbij gaan de T-cellen cytokines produceren, vermeerderen ze in aantal en zullen ze differentiëren van de naïeve T-cel naar actieve en geheugen T-cellen. Een afstotingsreactie na



transplantatie kan leiden tot onomkeerbare schade aan het getransplanteerde orgaan en daarom is het belangrijk om een biomarker te vinden die een afstoting in een vroeg stadium kan voorspellen.

Naast het ontwikkelen van een afstotingsreactie, zijn er meerdere complicaties die transplantatiepatiënten kunnen ontwikkelen. Vaak zijn deze gerelateerd aan de afweeronderdrukkende medicijnen die deze patiënten moeten slikken om het getransplanteerde orgaan te behouden. Hierdoor hebben patiënten vaker infecties en zijn ze gevoeliger voor het ontwikkelen van kanker. Het meest voorkomende type kanker na transplantatie is huidkanker, specifiek het plaveiselcelcarcinoom (PCC). Dit type kanker komt 65 tot 200 keer vaker voor bij transplantatiepatiënten dan bij andere mensen. PCC zorgt voor groot ongemak bij patiënten en verlaagt de kwaliteit van leven. Deze sterk verhoogde kans op PCC na een transplantatie geeft aan dat het onderdrukte afweersysteem een essentiële rol speelt in de ontwikkeling van een PCC. Er is veel vraag naar nieuwe methodes die patiënten identificeren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van complicaties na een orgaantransplantatie, bijvoorbeeld een afstotingsreactie of PCC. In dit proefschrift zijn DNA-methylatie profielen van T-cellen in het bloed bestudeerd in de hoop hiermee patiënten te kunnen identificeren met een verhoogd risico op afstoting of PCC na niertransplantatie. Voordat dit toegepast zou kunnen worden in de kliniek is het belangrijk om de stabiliteit van DNA-methylatie profielen te weten. Daarom hebben we eerst DNA-methylatie gemeten in experimentele systemen en bepaald wat de invloed is van afweeronderdrukkende medicijnen en cytokines op DNA-methylatie profielen.

In het eerste deel van dit proefschrift wordt beschreven dat afweeronderdrukkende medicijnen en cytokines een minimale invloed hebben op DNA-methylatie, terwijl deze factoren de celfunctie wel kunnen beïnvloeden. De verandering in celfunctie kan misschien verklaard worden doordat, in sommige gevallen, andere epigenetische mechanismes een belangrijkere rol spelen dan DNA methylatie. Daarnaast leidde het kweken van mesenchymale stam cellen (MSC) tot grote veranderingen in DNA methylatie. Deze bevinding kan belangrijk zijn als MSC worden toegepast als celtherapie. Een goede kwaliteitscontrole is belangrijk voordat een celtherapie aan de patiënt gegeven wordt en DNA methylatie kan hier in de toekomst wellicht een rol in spelen.

In het tweede deel van dit proefschrift beschrijven we verschillen in DNA-methylatie tussen patiënten die wel of geen PCC ontwikkelden na niertransplantatie. Deze resultaten zijn nieuwe bevindingen binnen het transplantatieveld en zullen hopelijk het onderzoek en patiëntenzorg in de komende jaren verbeteren. De verschillen in DNA-methylatie vonden we door een genoom-brede analyse van DNA-methylatie uit te voeren. In de studie waarbij we op een toegespitste manier naar DNA-methylatie keken konden we de complicatie afstoting niet voorspellen. Om die reden moet er in de toekomst meer onderzoek gedaan worden naar genoom-brede veranderingen van DNA-methylatie die associëren met complicaties na transplantatie, in plaats van te focussen op specifieke genen. Dit kan leiden tot ontdekking van nieuwe gebieden in het genoom die, na uitgebreide validatie, kunnen functioneren als biomarker voor complicaties na transplantatie.



Naast de potentie die DNA-methylatie heeft om te functioneren als biomarker, zal het onderzoeken van DNA-methylatie ook helpen de mechanismes te begrijpen die voorafgaan aan complicaties na transplantatie. De studie naar verschillen in DNA-methylatie geassocieerd met PCC, leidde tot de bevinding dat SERPINB9, een molecuul dat een belangrijke functie heeft in T-cellen, anders gemethyleerd was in patiënten met PCC. SerpinB9 inactiverend granzyme B, een molecuul dat celdood kan veroorzaken in cellen die herkend worden door het immuunsysteem en dus belangrijk is in de afweer tegen kankercellen. Vervolgstudies waarbij de rol van serpinB9 in de huid wordt bestudeert en studies naar de dynamiek van SERPINB9 DNA-methylatie na transplantatie zullen leiden tot meer kennis over welke rol dit molecuul speelt in de ontwikkeling van PCC na transplantatie.