



## **Samenvatting proefschrift L. Michielsen**

“Improving renal graft survival – a characterization of antibodies and complement regulatory proteins”

**Promotie: 24 januari 2019  
Universitair Medisch Centrum Utrecht**

**Promotor:**  
Prof. dr. M.C. Verhaar

**Copromotor:**  
Dr. A.D. van Zuilen  
Dr. H.G. Otten

Patiënten met eindstadium nierfalen hebben een niertransplantatie nodig om niet afhankelijk van dialyse te zijn. De belangrijkste oorzaak van transplantaatfalen is afstoting. Bij afstoting wordt de donornier door het afweersysteem van de patiënt herkend als lichaamsvreemd waarna een afweerreactie tegen de nier op gang wordt gebracht. Een van de oorzaken van afstoting is de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen donor. Deze antilichamen kunnen herkenningseiwitten (HLA-antigenen) op de cellen van de donor herkennen, maar ook een scala aan andere eiwitten (non-HLA antigenen). Binding van antilichamen aan de donornier kan leiden tot activatie van het complement systeem. Dit is een verdedigingsmechanisme van het lichaam tegen lichaamsvreemde cellen zoals bacteriën maar ook een donornier. Om te voorkomen dat de eigen cellen beschadigd worden door complement activatie, hebben de meeste cellen als beschermingsmechanisme eiwitten die complement activatie remmen. Deze complement-regulerende (remmende) eiwitten, waaronder CD46, CD55 en CD59, zitten echter niet alleen op onze eigen cellen maar ook op die van de donornier. Mogelijk beïnvloedt de hoeveelheid (expressie) complementregulerende eiwitten op de donornier de kans op antilichaam-gemedieerde afstoting.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de impact van antilichamen en complement regulatie op het optreden van afstoting en transplantaatoverleving. Deze kennis kan bijdragen aan een betere inschatting van of een patiënt een kleine of grote kans op afstoting heeft zodat de behandeling met afweeronderdrukkende medicijnen en controle frequentie hierop kan worden aangepast.

Donorspecifieke HLA antilichamen (DSA) herkennen het HLA van de donor, terwijl niet-donorspecifieke HLA antilichamen tegen HLA-antigenen gericht zijn die niet op de donor zitten. De betekenis van deze niet-donorspecifieke antilichamen is nog



onduidelijk. We hebben de impact van de aanwezigheid van pretransplantatie HLA-antilichamen onderzocht door ontvangers van een nier van dezelfde overleden donor maar met een verschillende HLA-antilichaam status te vergelijken. De resultaten bevestigden dat de aanwezigheid van pretransplantatie DSA geassocieerd is met een hogere kans op afstoting en verminderde transplantatoeverleving. Terwijl patiënten met niet-donorspecifieke HLA antilichamen in zijn algemeen geen slechtere prognose hadden ten opzichte van de gepaarde patiënten zonder HLA antilichamen.

De aan- of afwezigheid van DSA kan gevolgen hebben voor de keuze en intensiteit van afweeronderdrukkende medicijnen (immunosuppressiva). Zo hebben patiënten met DSA mogelijk extra medicijnen en/of hogere doseringen nodig. In de meeste studies naar immunosuppressieve behandeling op de lange termijn, is deze informatie echter niet meegenomen omdat de informatie destijds niet beschikbaar was. In dit proefschrift beschrijven we de resultaten van een studie waarin we drie verschillende behandeling hebben vergeleken in laag risico transplantaties (eerste transplantatie en geen DSA). De resultaten tonen dat met alle drie de behandelingen een goede transplantatoeverleving kan worden bereikt ondanks verschillen in het optreden van afstoting.

In het eerste deel van dit proefschrift geven we verder een overzicht van de verschillende eiwitten waar tegen non-HLA antilichamen gericht kunnen zijn, hoe deze antilichamen kunnen ontstaan en beschrijven we het voorkomen van antilichamen tegen 12 non-HLA antigenen voor en na niertransplantatie.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op complement regulatie. Complement regulerende eiwitten op de donornier beschermen mogelijk tegen complement-gemedieerde schade aan de donornier. Genetische variaties (polymorfismes) kunnen invloed hebben op de functie of hoeveelheid eiwit. Resultaten uit dit proefschrift laten zien dat genetische variaties bij nierdonoren in de genen van CD46 en CD59 gerelateerd zijn met een hogere kans op afstoting binnen het eerste jaar. Omdat de combinatie van meerdere polymorfismes mogelijk een nog groter effect heeft, hebben wij een polymorfisme in het CD46 gen gecombineerd met een polymorfisme in het CD59 gen. Geen van de patiënten die een donornier kregen met zowel de gunstige variant van CD46 als CD59 kregen afstoting in het eerste jaar, nog verloren hun nier binnen vijf jaar na transplantatie. Hoewel deze resultaten bevestigd zullen moeten worden in een nieuwe studie, ondersteunen ze de hypothese dat sommige donornieren zichzelf mogelijk beter kunnen beschermen tegen afstoting dan anderen.

Integratie van deze nieuw verworven kennis met klassieke en andere nieuwe risico markers kan hopelijk bijdragen aan een betere inschatting van de kans op afstoting (het immunologisch risico profiel). Dit risico profiel zou vervolgens gebruikt kunnen worden om op individueel niveau de beste afweeronderdrukkende behandeling te bepalen als mede de controle frequentie na transplantatie.