



Samenvatting proefschrift M.L.H. Snijders

“Prognostic and Diagnostic Markers in the Renal (Transplant) Biopsy”

**Promotie: 29 oktober 2020
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. F.J. van Kemenade

Copromotor:
Dr. M.C. Clahsen-van Groningen
Dr. D.A. Hesselink

Het verrichten van een nierbiopt wordt beschouwd als de gouden standaard om de achteruitgang van de nierfunctie te analyseren en is een belangrijk hulpmiddel bij het onderzoeken van mogelijke risicofactoren voor transplantaatfalen. Het doel van dit proefschrift is het identificeren van potentieel belangrijke kenmerken in niertransplantatiebiopten in de post-transplantatieperiode en de associatie met het risico op transplantaatfalen te evalueren.

Voor zowel diagnostiek als toekomstige onderzoeksdoeleinden is het van belang dat het nierweefsel wordt opgeslagen op een manier die de weefselconservering maximaliseert. In hoofdstuk 2 werd het nieuwe inbedmedium Cryo-Gel voor het vriezen van nierbiopten onderzocht. Er werd aangetoond dat Cryo-Gel geschikt is als inbedmedium, zonder vertroebeling van het signaal bij eiwitanalyse middels massaspectrometrie, zoals gezien wordt bij het vaak gebruikte inbedmedium Optimal Cutting Temperature (OCT) compound. Er werd geconcludeerd dat het inbedmedium Cryo-Gel de voorkeur heeft boven OCT voor het vriezen van nierbiopten, met name wanneer massaspectrometrie verricht zal worden.

De histologische aanwezigheid van calciumoxalaat (CaOx) is een mogelijke oorzaak van de achteruitgang in de nierfunctie in de vroege post-transplantatieperiode. Oxaalzuur wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren en bij patiënten met eindstadium nierfalen worden hoge plasma oxaalzuurconcentraties worden waargenomen. Na niertransplantatie zal een grote hoeveelheid oxaalzuur worden uitgescheiden door de transplantaatnier, waardoor dit neerslaat in de vorm van CaOx kristallen welke schade aan de niertubuli kunnen veroorzaken. In hoofdstuk 3 werden CaOx deposities aangetoond in 17% van de niertransplantatiebiopten afgenomen binnen 3 maanden na transplantatie. Patiënten met CaOx deposities in hun nierbiopt hadden vaker delayed graft function (DGF) en de transplantaatoverleving was significant slechter in deze groep. De exacte relatie tussen CaOx deposities en verminderde nierfunctie in de vroege post-transplantatieperiode blijft lastig te



achterhalen. Reeds ontstane schade aan de niertubuli ten tijde van DGF kan het neerslaan van CaOx vergemakkelijken, maar CaOx deposities zelf kunnen ook schade aan de niertubuli veroorzaken. Dit alles heeft een vicieuze cirkel van schade tot gevolg met uiteindelijk functieverlies van het transplantaat. Op basis van deze bevindingen is het systematisch beoordelen van nierbiopten op de aanwezigheid van CaOx deposities sterk geadviseerd.

In hoofdstuk 4 werd de expressie verschillende genen die een rol spelen bij activering van het aangeboren immuunsysteem – 'toll-like' receptoren, complement en apoptose gerelateerde genen - onderzocht in nierbiopten afgenomen net voor transplantatie (pre-implantatiebiopten) en op het moment van een acute afstoting. In de pre-implantatiebiopten was de expressie van complement factoren C2 en C3 en de apoptose gerelateerde BAX:BCL2 ratio hoger in nierbiopten van patiënten met een postmortale donor dan in nierbiopten van een levende donor, zeer aannemelijk als gevolg van ischemie-reperfusie schade. De meeste 'toll-like' receptoren en complement factor C2 toonden een hogere expressie gedurende een acute afstoting dan in de pre-implantatiebiopten, wat grotendeels geassocieerd is met influx van ontstekingscellen in het niertransplantaat. Een relatief hoge 'toll-like' receptor 4 expressie en een hoge BAX:BCL2 ratio tijdens acute afstoting waren onafhankelijke risicofactoren voor transplantaatfalen in de groep patiënten met een postmortale donornier. Deze bevindingen tonen aan dat activering van het aangeboren immuunsysteem zowel vlak voor transplantatie als tijdens een acute resectie plaatsvindt. Het onderdrukken van complement en apoptose gerelateerde genen zou bescherming kunnen bieden tegen ischemie reperfusie schade, met name in niertransplantaties van postmortale donoren. Bovendien kan het monitoren van de 'toll-like' receptor 4 expressie en BAX:BCL2 ratio gedurende een acute resectie van prognostische waarde zijn bij het voorspellen van transplantaatuitkomst.

In de transplantaatnier is aankleuring met C4d in het endotheel van de peritubulaire capillairen een belangrijk kenmerk van antilichaam gemedieerde afstoting. De betekenis van C4d aankleuring in andere structuren, zoals de arteriolen, is niet duidelijk. In hoofdstuk 5 werd arteriolaire C4d aankleuring gezien in 85% van de nierbiopten met chronisch-actieve antilichaam gemedieerde afstoting en dit werd significant minder vaak gezien in de controlegroepen (bestaande uit native nierbiopten en transplantaatbiopten zonder antilichaam gemedieerde afstoting). Bovendien werd gezien dat arteriolaire C4d aankleuring geassocieerd is met de ernst van arteriolaire hyalinose. Sterke (score ≥ 2) arteriolaire C4d aankleuring was onafhankelijk geassocieerd met betere transplantaatoverleving in een multivariate Cox-regressie analyse. Deze pilot studie geeft de eerste inzichten in arteriolaire C4d aankleuring in chronisch-actieve antilichaam gemedieerde afstoting. De vraag of arteriolaire C4d aankleuring daadwerkelijk specifiek is voor antilichaam gemedieerde afstoting, zal moeten worden onderzocht in een groter patiënten cohort.

C3 glomerulopathie is een zeldzame nierziekte veroorzaakt door overmatige activering van het alternatieve complementsysteem wat resulteert in de depositie van complement factor C3 in de glomeruli. Dominante aankleuring met C3c bij immunofluorescentie ten opzichte van de andere kleuringen (IgA, IgG, IgM en C1q) wordt beschouwd als een karakteristiek kenmerk voor de diagnose C3



glomerulopathie. Echter, in een aantal evidente gevallen van C3 glomerulopathie kan niet aan de consensus criteria worden voldaan, waardoor de vraag ontstaat of andere markers behulpzaam kunnen zijn. In hoofdstuk 6 werd aangetoond dat C3d immunohistochemie van toegevoegde waarde is bij het diagnosticeren van C3 glomerulopathie, vooral in de gevallen waar geen of geringe aankleuring wordt gezien met C3c. Echter, ook na het gebruik van C3d immunohistochemie is er een klein percentage waarbij de consensus criteria voor het stellen van de diagnose C3 glomerulopathie niet toereikend zijn.

De resultaten gepresenteerd in dit proefschrift tonen histologische, immunohistochemische en moleculaire kenmerken in nier(transplantaat)biopten die van toegevoegde waarde kunnen zijn binnen de diagnostiek en geassocieerd zijn met de uitkomst van niertransplantaties. Het identificeren van deze markers helpt ons de pathogenese van nierziekten beter te begrijpen en kan tot nieuwe diagnostische en prognostische markers leiden en uiteindelijk de ontwikkeling van op maat gemaakte therapeutische behandelingen bevorderen.