



Samenvatting proefschrift T.P.P. van den Bosch

“Monocytes and Macrophages in Solid Organ Transplantation”

**Promotie: 21 februari 2018
Erasmus Universitair Medisch Centrum
Rotterdam**

Promotor:
Prof. Dr. C.C. Baan

Copromotor:
Dr. A.T. Rowshani

Bij patiënten met eindstadium nier- of hartfalen is transplantatie de enige mogelijkheid voor een betere kwaliteit van leven en levensverwachting. Deze kwaliteit van leven kan nooit helemaal gelijk zijn aan die van gezonde personen omdat transplantatie patiënten hun leven lang medicijnen zullen moeten blijven slikken die ervoor zorgen dat het getransplanteerde orgaan niet kan worden afgestoten. De nieren zijn belangrijke organen in het menselijk lichaam en hebben verschillende functies zoals het verwijderen van afvalstoffen, regulatie van vocht en zouten, regulatie van de bloeddruk en de productie van hormonen die aanmaak van rode bloedcellen stimuleren. De nieren kunnen beschadigd raken door verschillende oorzaken zoals hoge bloeddruk, diabetes, medicijn gebruik en auto-immuunziektes. Patiënten bij wie de nieren steeds slechter functioneren zijn uiteindelijk aangewezen op dialyse totdat er een donornier beschikbaar komt. Transplantatie van een nier is de beste oplossing om de nierfunctie voor de patiënt te vervangen. Een klein deel van patiënten met eindstadium hartfalen als gevolg van uitgebreide coronair ziekte, hartspierziekte zoals cardiomyopathie of een aangeboren hartafwijking ondergaan een harttransplantatie wanneer andere medische of chirurgische behandelingen niet meer mogelijk of afdoende zijn. Het probleem na transplantatie is dat het lichaamsvreemde orgaan wordt aangevallen door het afweersysteem van de patiënt. Om dit te voorkomen dan wel te onderdrukken krijgen nier- en harttransplantatiepatiënten afweerremmende geneesmiddelen genaamd immunosuppressiva voorgeschreven. Er zijn verschillende afweer onderdrukkende medicijnen maar desalniettemin kan er een acute afstotingsreactie bij nier- en harttransplantatiepatiënten plaats vinden waarvoor zij dan extra geneesmiddelen moeten krijgen. In het eerste jaar na niertransplantatie gebeurt dit bij ongeveer 15% van de patiënten en na harttransplantatie bij 25% van de patiënten. Er zijn verschillende soorten van afstoting, meest voorkomend in de eerste 6 maanden na transplantatie is de acute afstoting (TCMR) waarbij de afweercellen genaamd T- cellen van de patiënt worden geactiveerd tegen de eiwitten (antigenen)



van de donornier. Ook is er een chronische vorm (ABMR) van afstoting. Bij deze vorm van afstoting spelen antilichamen en complement factoren een belangrijke rol. Bij deze afstotingsreacties zijn verschillende typen cellen van het aangeboren en verworven afweersysteem betrokken. Onderzoek heeft laten zien dat naast cellen van het verworven immuunsysteem zoals de T- en B-cellen ook cellen van het aangeboren immuunsysteem zoals “natural killer cells” (NK cellen), “dendritic cells” (DC cellen) en monocyt/en/macrofagen, aan de afstotingsreactie bijdragen. Echter, er is nog maar weinig bekend over wat precies de rol en bijdrage van deze monocyt/en en macrofagen in de diverse typen van afstoting is. Monocyt/en en macrofagen kun je onderverdelen in verschillende subsets. Monocyt/en bestaan uit 3 subtypes: klassieke monocyt/en (CD14++CD16-), intermediaire monocyt/en (CD14++CD16+) en niet-klassieke monocyt/en (CD14+CD16++). De CD16+ monocyt/en staan er om bekend dat ze na stimulatie met antigeen hoge hoeveelheden van pro-inflammatoire cytokinen kunnen produceren. Macrofagen kun je ook onderverdelen in verschillende subtypes: M1 macrofagen (CD68+CD80+) die bekend staan als pro-inflammatoire cellen die hoge hoeveelheid cytokines maken, en M2 macrofagen (CD68+CD163+) die bekend staan als anti-inflammatoire cellen die voornamelijk betrokken zijn bij de opruimreactie (bindweefselvorming) na een ontsteking. In dit proefschrift onderzoeken wij de rol alsmede de bijdrage van monocyt/en-macrofagen in afstotingsreacties maar ook in productie van ongewenste bindweefselvorming in getransplanteerde nieren en harten.

De beschreven onderzoeken in deze dissertatie tonen aan dat monocyt/en en macrofagen een belangrijke rol spelen in zowel TCMR als ABMR. Zo hebben wij aangetoond dat M2 macrofagen en CD16+ monocyt/en betrokken zijn bij acute afstoting van het harttransplantaat, en dat dit mogelijk leidt tot blijvende schade welke 1-jaar na afstoting terug werd gevonden. Tevens vonden wij in de niertransplantatie patiënten dat een hoog aantal circulerende CD16+ monocyt/en een grotere kans op afstoting kan voorspellen. Zo ook de infiltratie van deze CD16+ monocyt/en naar de afstotende nier tezamen met de aanwezigheid van M2 macrofagen in specifieke compartimenten een indicatie kunnen geven van het soort afstoting. Tevens toonden wij aan dat de huidige afweerremmende middelen niet goed de monocyt/en – macrofagen functies kunnen onderdrukken. Onze belangrijkste bevinding uit al deze studies is dat CD16+ monocyt/en en hun verder gedifferentieerde vorm M2 macrofagen een belangrijke rol (als zowel pro-inflammatoir als mede anti-inflammatoir) spelen in het afstotingsmechanisme. Gezien deze bevindingen, moeten wij: testen ontwikkelen gebaseerd op de functies van monocyt/en – macrofagen welke de afstotingsdiagnostiek kunnen ondersteunen. Dit moet leiden tot het eerder traceren van patiënten met een hoog risico op afstoting. Deze patiënten moeten afstotingsremmende geneesmiddelen voorgeschreven krijgen die juist de functies monocyt/en en macrofagen beter kunnen onderdrukken waarmee de afstotingsreactie kan worden voorkomen.