



Samenvatting proefschrift B. Dedeoğlu

“Clinical Aspects of T-cell Ageing in End-Stage Renal Disease Patients”

**Promotie: 15 November 2017
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. C.C. Baan

Copromotores:
Dr. Michiel G.H. Betjes
Dr. Nicolle H.R. Litjens

De nieren spelen een belangrijke rol bij een aantal essentiële processen in het lichaam. Ze zorgen voor een balans in de osmolaliteit en het volume van de extracellulaire vloeistof. Dit resultaat wordt bereikt door het uitscheiden van water, elektrolyten en afvalstoffen. Daarnaast zijn de nieren betrokken bij de productie van een aantal hormonen zoals erythropoëtine, calcitriol/actief vitamine D en renine. Wanneer de nieren hun functie verliezen, zal dit dus effect hebben op alle voorgaande processen.

Naast al het bovengenoemde, heeft het verlies van nierfunctie ook invloed op het afweersysteem. Deze patiënten hebben namelijk een verouderd T-cel afweersysteem, waarbij de immunologische leeftijd van deze patiënten 20-30 jaar ouder kan zijn dan hun kalenderleeftijd. Deze versnelde veroudering wordt waarschijnlijk geïnitieerd door de aanwezige uremie, die een pro-inflammatoir milieu creëert. Dit milieu zal tot een continue activatie leiden van het immuunsysteem, waaronder dus ook de T-cellen. Dit proces kan mede ten grondslag liggen aan het feit dat patiënten met eindstadium nierfalen minder reageren op vaccinaties en een verhoogde kans hebben op infecties. Dit betekent dat deze veranderingen in het afweersysteem ook een rol zullen spelen bij niertransplantatie. Een transplantatie is de beste optie in het kader van nierfunctie vervangende therapie, maar aan de andere kant brengt een dergelijke ingreep het gebruik van afweer onderdrukkende middelen met zich mee. Deze middelen verminderen weliswaar de kans op afstoting na transplantatie, maar verhogen aan de andere kant de kans op infecties. Bij patiënten met eindstadium nierfalen, waarvan het afweersysteem al is aangedaan door nierfunctie verlies, zal het gebruik van afweer onderdrukkende middelen dus een ernstiger effect kunnen hebben. Dit maakt het definiëren van immunologisch voorspellende parameters voor het ontwikkelen van afstoting en infecties na transplantatie noodzakelijk, om een zo individueel mogelijke benadering voor afweer onderdrukkende therapiekeuze te kunnen bewerkstelligen.

In hoofdstuk 1 wordt de versnelde veroudering van het T-cel afweersysteem bij patiënten met eindstadium nierfalen en de verschillende T-cel parameters die bepaald



kunnen worden uit bloed en lymfeklieren uiteengezet. De parameters die gebruikt kunnen worden, zijn: frequentie van naïeve T-cellen die afkomstig zijn uit de thymus, de differentiatiestatus van de T-cellen en de telomeerlengte van de T-cellen.

In hoofdstuk 2 worden de T-cel parameters vanuit het bloed voorafgaand aan transplantatie in relatie gebracht met het risico op afstoting kort (≤ 3 maanden) na niertransplantatie. Hieruit bleek dat een hoog aantal aan CD4+CD28nul T-cellen met name voorkwam bij patiënten zonder afstoting na niertransplantatie. De toegenomen aanwezigheid van deze doorgedifferentieerde cellen is dus geassocieerd met een lager risico op vroege afstoting na niertransplantatie.

In hoofdstuk 3 wordt verder ingegaan op de CD4+CD28nul T-cellen met betrekking tot hun allereactief potentieel. Hierbij is onderzocht hoe deze cellen reageren op allogene stimulatie en wat de invloed is van exogene cytokines. Hieruit kwam naar voren dat zonder IL-15 (met/zonder IL-21), de CD4+CD28nul T-cellen niet in staat waren tot proliferatie, degranulatie, cytotoxiciteit of cytokine productie op allogene stimulatie. Deze bevindingen laten dus zien dat het milieu waar deze cellen zich in bevinden van invloed is op hun allereactief potentieel.

In hoofdstuk 4 worden de verschillende T-cel parameters vanuit het bloed voorafgaand, en 3 en 6 maanden na transplantatie in relatie gebracht met het ontwikkelen van opportunistische en/of serieuze infecties. Hieruit bleek dat geen van de onderzochte T-cel parameters een voorspellende waarde had voor het optreden van infecties na niertransplantatie. De kinetiek van de parameters na transplantatie was een weerspiegeling van de opgetreden infecties. Dit suggereert dat de huidige T-cel parameters niet geschikt zijn voor het voorspellen van infecties na transplantatie.

In hoofdstuk 5 wordt verder onderzocht of de waargenomen T-cel veranderingen in het bloed ook kunnen worden waargenomen in de lymfeklieren. Hieruit kwam naar voren dat de verschillende parameters tussen de twee compartimenten sterk aan elkaar waren gecorreleerd. Daarnaast werd er een effect van veroudering gezien in de lymfeklieren, waarbij een afname van naïeve T-cellen en een toename van geheugen T-cellen werd waargenomen. Daartegenover werd geconstateerd dat de doorgedifferentieerde cellen in hoge frequenties aanwezig waren in het bloed, terwijl deze cellen nagenoeg afwezig waren in de lymfeklier. Hiernaast werden ook de effecten van CMV niet waargenomen in de lymfeklier, terwijl deze wel duidelijk te observeren waren in het bloed van dezelfde patiënt. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de T-cel parameters in bloed en lymfeklier sterk met elkaar zijn gecorreleerd, maar dat de doorgedifferentieerde cellen zich voornamelijk in het bloed bevinden.

In hoofdstuk 6 wordt verder ingegaan op de functionele eigenschappen van de cellen geïsoleerd uit de lymfeklier vergeleken met de cellen verkregen uit het bloed. In dit hoofdstuk werd geobserveerd dat een lagere frequentie aan CD4+ T-cellen en een hogere frequentie aan CD8+ T-cellen, dus een lagere CD4:CD8 ratio in de lymfeklier, geassocieerd was met het ontwikkelen van rejectie binnen 3 maanden na transplantatie. Daarnaast werd geobserveerd dat er functioneel geen verschillen waren m.b.t. allereactiviteit tussen T-cellen vanuit de lymfeklier en T-cellen vanuit het perifere bloed.

Concluderend laten de resultaten in dit proefschrift zien dat een meer gedifferentieerd T-cel immuunsysteem wellicht een gunstiger prognose biedt in het kader van afstoting



na niertransplantatie. Hierbij gaat het voornamelijk om een relatie met de aanwezigheid van veel CD4+CD28nul T-cellen. Deze cellen lijken beperkt in hun alloreactiviteit, maar of deze cellen de bepalende factor zijn in het voorkomen van rejectie is nog niet met zekerheid te zeggen. Hoogstwaarschijnlijk maken deze cellen meer een deel uit van een aangedaan immuunsysteem, dat minder in staat is om nieuwe antigenen te herkennen en hierop adequaat te reageren. Daarnaast zijn er belangrijke intra-individuele verschillen, omdat niet alle compartimenten in het lichaam even sterk zijn aangedaan door nierfunctieverlies. Hieruit volgt logischerwijs dat er meer diepgaand onderzoek nodig is op het gebied van veroudering bij patiënten met eindstadium nierfalen. In de bovenstaande onderzoeken lag de nadruk op de T-cellen. In vervolgonderzoeken zou de focus meer moeten liggen op de interactie van T-cellen met de B-cellen en/of de antigeen presenterende cellen in de verschillende compartimenten van het lichaam. Voor een completer beeld, is onderzoek op moleculair niveau, zoals transcriptiefactoren en micro-RNA, noodzakelijk, waarbij epigenetica een belangrijke rol kan spelen om in te grijpen in deze processen.