



Samenvatting proefschrift L. Huang

“New insights in the T-cell immune system of end-stage renal disease patients”

**Promotie: 18 april 2018
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. C.C. Baan

Copromotoren:
Dr. M.G.H. Betjes
Dr. N.H.R. Litjens

De belangrijkste functie van de nier is het verwijderen van afvalstoffen en overtollig vloeistof uit het lichaam. Het chronisch verlies van nierfunctie kan onderverdeeld worden in 5 stadia, op basis van de overgebleven functie van de nier. Het laatste stadium wordt ook wel eindstadium nierfalen genoemd. De overgebleven nierfunctie is dan minder dan 10 procent van de normale nier capaciteit, wat betekent dat de nier niet meer goed functioneert.

Behandeling van patiënten met eindstadium nierfalen bestaat uit dialyse (hemodialyse of peritoneale dialyse) of niertransplantatie. De voorkeur gaat uit naar niertransplantatie vanwege het feit dat dit leidt tot een betere kwaliteit van leven en een hoger overlevingspercentage. Voor een succesvolle niertransplantatie is het levenslang gebruik van afweer onderdrukkende medicijnen van belang om de kans op afstoting van de nier te minimaliseren en te blijven leven. Langdurig gebruik van deze afweer onderdrukkende medicijnen gaat echter gepaard met bijwerkingen zoals een verhoogde kans op infecties, ontwikkeling van kanker en veel van deze medicijnen zijn uiteindelijk weer toxisch voor de donornier.

Het T cel afweersysteem van een jonge patiënt met eindstadium nierfalen is vergelijkbaar aan dat van een 15-20 jaar oudere gezond individu. Er is dus een discrepantie tussen de kalenderleeftijd en de immunologische leeftijd van T cellen. Om de juiste dosering/type afweer onderdrukkende medicatie vast te stellen voor de individuele patiënt is het in kaart brengen van factoren die mogelijk een rol spelen bij o.a. afstoting van een orgaan van belang. Een van deze factoren betreft een zo goed mogelijke karakterisatie van het T-cel gemedieerde afweersysteem. Het voornaamste doel van dit proefschrift was dan ook om een beter begrip te hebben van de conditie van het T-cel gemedieerde afweersysteem van patiënten met eindstadium nierfalen vóór transplantatie door zowel fenotypische als functionele eigenschappen te bestuderen met daarbij speciale aandacht voor de oudere nierpatiënt.



In hoofdstuk 1, wij hebben uitgevonden dat wordt het concept premature T cel veroudering geïntroduceerd en passeren de verschillende traditionele en nieuwere (waaronder ook functionele) parameters om de conditie van T cellen te bepalen in patiënten met eindstadium nierfalen, de revue.

In hoofdstuk 2, we hebben geconstateerd dat oudere nierpatiënten hadden een verder gevorderd verouderd T cel afweersysteem wanneer vergeleken met leeftijds-gematchde gezonde individuen voor wat betreft de meeste traditionele parameters.

In hoofdstuk 3 en 4, uit ons onderzoek is gebleken dat een brede diversiteit is cruciaal voor het ontwikkelen van een effectieve T-cel gemedieerde respons. Patiënten met eindstadium nierfalen hadden een minder divers TCR repertoire dan leeftijds- en CMV serostatus-gematchde gezonde individuen.

Nadat de TCR een antigeen tegenkomt, worden een aantal signalen in de cel doorgegeven door middel van activatie (o.a. fosforylatie) van aantal moleculen zodat de T cel verder geactiveerd raakt. In hoofdstuk 5 lieten wij zien dat in patiënten met eindstadium nierfalen de TCR-gemedieerde signalen activatie verminderd was.

In hoofdstuk 6, wij hebben uitgevonden dat CMV-specifieke cellulaire (T-cel) respons hebben minder kans op het ontwikkelen van een CMV-infectie na transplantatie dan wanneer deze niet meetbaar was.

Een verzwakte T-cel gemedieerde afweer lijkt een tweesnijdend zwaard te zijn voor patiënten met eindstadium nierfalen. Verminderde T-cel gemedieerde afweer in patiënten met eindstadium nierfalen, in het bijzonder in ouderen, draagt bij aan een lage vaccinatie effectiviteit en een verhoogd risico op infecties. Desondanks hebben deze patiënten een laag risico op het krijgen van een afstoting. Over het algemeen biedt het werk dat in dit proefschrift beschreven wordt nieuwe inzichten voor het evalueren van de T-cel afweer bij patiënten met eindstadium nierfalen. Deze inzichten kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een meer gepersonaliseerd afweer onderdrukkende regime na transplantatie en zo de lange termijn bijwerkingen van afweer onderdrukkende medicijnen minimaliseren.