



Samenvatting proefschrift Martijn Demmers

“Human Tubular Epithelial Cells and T-cell Alloreactivity”

**Promotie: 28 november 2014
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. W. Weimar

Co-promotor:
Dr. A.T. Rowshani
Prof. dr. C.C. Baan

Het probleem na een niertransplantatie is dat het vreemde orgaan kan worden aangevallen door het afweersysteem van de patiënt. Om dit te voorkomen worden er sterke medicijnen gegeven die het afweersysteem remmen. Een van belangrijkste cellen van de nier zijn de tubulus epitheel cellen (TECs), die zorgen dat allerlei voedingsstoffen terug het lichaam in kunnen en dat afvalstoffen het lichaam verlaten via de urine. Deze TECs zijn daarnaast een doelwit van het afweersysteem, onder andere T cellen zijn zeer goed in staat om hen aan te vallen en medicijnen kunnen dit niet altijd voorkomen. In dit proefschrift beschrijven wij of TECs afkomstig van de donornier immuuncellen van de patiënt kunnen aantrekken, activeren, laten delen en differentiëren. Daarnaast vragen wij ons af hoe immunosuppressieve medicijnen invloed kunnen hebben op de interactie tussen de TECs en immuuncellen zoals T cellen en natural killer (NK) cellen. Na niertransplantatie worden er door niercellen chemokines aangemaakt die immuuncellen aantrekken. Immuuncellen infiltreren naar het interstitium tussen de tubuli. Het is op dit moment onbekend wat de rol van interleukine (IL)-17 producerende T-helper (Th17) cellen daadwerkelijk is bij afstoting. In Hoofdstuk 2 onderzochten wij de effecten van geactiveerde TECs op de migratie van de Th1 en Th17 cellen. Wij vroegen ons af of TECs het afweersysteem aanstuurt via de productie van proinflammatoire cytokines en chemokines die deze T-cellen kunnen aantrekken. Na activatie produceerden TECs geen Th17 gerelateerde cytokines en ook geen chemokines die Th17 cellen aantrekken. Daarentegen werden wel de Th1 cytokines geproduceerd en chemokines die Th1 cellen aantrekken. Dus, de TECs trekken geen Th17 cellen aan, noch produceren cytokines die Th17 differentiatie stimuleren. In Hoofdstuk 3 is getracht uit te zoeken hoe T helper cellen reageren op TECs. Daarnaast is onderzocht of immunosuppressieve medicijnen de proliferatie van TECreactieve T-cellen remmen. Wij vonden dat voornamelijk geheugen T helper cellen delen als deze in contact komen met TECs. Het interessante is dat een groot



gedeelte van de immuuncellen geen CD28 heeft, zogenaamde CD4+CD28null T cellen. Dit zijn zeer agressieve T cellen met de mogelijkheid andere cellen te doden. Wij vonden dat de immosuppressieve medicijnen tacrolimus en everolimus deze CD4+CD28null cellen niet goed konden remmen. De medicijnen prednisolon en mycofenolzuur remden deze T cel populatie wel. Dit verschil in gevoeligheid voor deze medicijnen kan belangrijk zijn bij afstoting. In Hoofdstuk 4 staan de effecten van immunosuppressieve medicatie op de functie van killer cellen zoals CD8 en NK cellen centraal. Deze cellen zijn geassocieerd met zowel cellulaire als antilichaam gemedieerde afstoting. Wij vroegen ons af of en hoe het kapot maken TECs door deze killer cellen geremd wordt door immunosuppressieve medicijnen tacrolimus, everolimus en prednisolon. We vonden dat CD8 T cellen vooral geremd worden door tacrolimus en prednisolon, en NK cellen alleen door prednisolon. Concluderend kunnen wij zeggen dat immunosuppressieve medicijnen vaak een beperkt effect hebben op het voorkomen van TEC lysis door CD8 T cellen en NK cellen. Deze resultaten laten zien voor welk dilemma transplantatie artsen vaak staan; medicijnen hebben verschillende immuuncel specifieke sensitiviteit. De lokale alloimmuniteit in de nier wordt mede bepaald door de pro-inflammatoire response op het transplantaat in combinatie met de lokale immunosuppressieve effecten van TECs. Het idee is dat niercellen TECs zichzelf proberen te beschermen op verschillende manieren tegen ontsteking veroorzakende immuuncellen. Wij vroegen ons af of TECs alloreactieve immuniteit kunnen onderdrukken en dus zichzelf beschermen door middel van IDO enzym activiteit. Wij onderzochten verschillende immunosuppressieve effecten van TECs op T cel deling en apoptose. In Hoofdstuk 5 vonden wij dat het enzym IDO CD4 T cel deling gedeeltelijk remt, maar de CD8 T cel deling niet. Geactiveerde TECs brachten delende CD4 en CD8 T cellen ook in apoptose. Samenvattend laat onze data zien dat er ook andere mechanismen zijn die de immunosuppressieve capaciteiten van TECs kunnen verklaren. De heilige graal in orgaantransplantatie is het accepteren van het getransplanteerde orgaan. Dit betekent dat het ontvangende immuunsysteem de nieuwe nier accepteert zonder het langdurige gebruik van immunosuppressieve medicatie en dat de overige immuunreactiviteit behouden blijft die je bijvoorbeeld nodig hebt om infecties te bestrijden. De immunonderdrukkende, regulatoire T-cellen (Tregs) kunnen de alloreactiviteit remmen via verschillende mechanismen. Tregs remmen effector T cel functies via cel-cel contact waardoor de CD4 en CD8 T cellen niet meer delen en differentiëren. Wat de functie van Tregs in de nier is weet met nog niet. Er wordt gedacht dat dit verschijnsel voordeling zou kunnen zijn voor de donornier. In Hoofdstuk 6 bediscussiëren wij de rol van Treg en hun capaciteit om weefselschade te beperken. Wij vonden dat de expressie van TEC schade marker KIM-1 verminderd tot expressie gebracht wordt in aanwezigheid van Tregs. Dit betekent dat Tregs schade in de nier en directe schade aan TECs mogelijk kunnen beperken. Onze bevindingen kunnen een belangrijke rol spelen bij het aanpassen van de dagelijkse conventionele immunosuppressieve medicijnen, daarnaast heeft ons onderzoek geleid tot inzichten om nieuwe behandelopties toe te passen met het doel vroege en late nierschade te voorkomen.