



Samenvatting proefschrift Ruud W.J. Meijers

“Uremia-associated T-cell ageing with regard kidney transplantation”

**Promotie: 25 september 2015
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. C.C. Baan

Co-promotor:
Dr. M.G.H. Betjes
Dr. N.H.R. Litjens

De onderzoeken die in dit proefschrift beschreven worden, zijn gericht op de vroegtijdige verouderde T-cel afweer, aanwezig bij patiënten met eindstadium nierfalen, in de context van niertransplantatie. Door een verlies van nierfunctie ontstaat een pro-inflammatoir milieu welke sterk geassocieerd is met een verzwakt immuunsysteem. Verondersteld wordt dat het behoud van uremische toxines en cytokines de onderliggende oorzaak is van het ontstaan van oxidatieve stress en inflammatie. Dit resulteert in chronische activatie van het immuun-systeem, onder andere T-cellen wat uiteindelijk leidt tot een lager aantal en een verminderde functie van deze cellen. Deze bevindingen gaven aanleiding om te veronderstellen dat uremie een vroegtijdige veroudering van het T-cel systeem kan induceren. Recentelijk is aangetoond dat het T-cel immuunsysteem in patiënten met eindstadium nierfalen vroegtijdig verouderd is met ongeveer 20-30 jaar vergeleken de kalenderleeftijd van deze patiënten. Dit verouderd immuunsysteem ligt ten grondslag aan het een verhoogde risico op infecties en maligniteiten het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en daarnaast een verminderde bescherming na vaccinatie.

Voor patiënten met eindstadium nierfalen is het krijgen van een nieuwe nier de beste remedie om de nierfunctie te verbeteren. Immunosuppressieve medicatie is noodzakelijk om afstoting van het transplantaat te voorkomen maar brengt een verhoogd risico op infecties en maligniteiten met zich mee na niertransplantatie. Momenteel is deze immunosuppressieve behandeling gebaseerd op spiegels van calcineurines, mycofenolaat mofetil (MMF) en een vaste dosis steroïden. Desondanks, wordt er vaak een over- en onder-dosering van immunosuppressiva in patiënten waargenomen. Het bepalen van de mate van vroegtijdige T-cel veroudering in niertransplantatie patiënten zou patiënten die een verhoogd risico op afstoting hebben in kaart kunnen brengen en zo een bijdrage kunnen leveren aan individualisatie van afweer-onderdrukkende medicijnen.

De immunologische leeftijd kan worden bepaald aan de hand van drie verouderingsparameters: uitstoot van naïeve T-cellen door de thymus, de differentiatie status van het T-cel compartiment en ten slotte door bepaling van de telomeerlengte van T-cellen. In dit proefschrift zijn



als eerste mogelijke factoren geïdentificeerd die een invloed kunnen hebben op de beschreven verouderingsparameters. Voor niertransplantatie, bleken de effecten van nierfunctie vervangende therapie op de verouderingsparameters klein te zijn. Daarnaast is gebleken dat cytomegalovirus-latentie de differentiatie status van CD8+ T-cellen beïnvloed in patiënten met eindstadium nierfalen.

Een van de hypothesen van dit proefschrift luidt dat door het verbeteren van de nierfunctie met behulp van een nieuwe nier en het verdwijnen van het pro-inflammatoire milieu in niertransplantatie patiënten een verjonging van het T-cel compartiment zou kunnen optreden. Echter we toonden aan de verouderingsparameters na niertransplantatie onveranderd blijven en dat niertransplantatie dus niet in staat was om de vervroegde T-cel veroudering te herstellen. Om deze reden, is de disfunctionaliteit van het T-cel immuunsysteem waarschijnlijk nog van klinisch belang na transplantatie. Verder laat dit proefschrift zien dat het hebben van verhoogde aantallen van doorgedifferentieerde CD28-negatieve T-cellen, de kans op acute afstoting van het transplantaat binnen drie maanden na niertransplantatie verminderd.

Ten slotte hebben we de T-cel verouderingsparameters bestudeerd bij niertransplantatie patiënten die vóór de transplantatie CMV-seronegatief waren en een donornier hebben gekregen van een CMV-seropositieve donor. De resultaten van deze studie laten zien dat een actieve CMV infectie na transplantatie veroudering van perifere T-cellen induceert en negatief geassocieerd is met nierfunctie van het transplantaat.