



Samenvatting proefschrift T.C. Saat

“Nutritional and cellulaire preconditioning in ischemia-reperfusion injury”

**Promotie: 22 september 2017
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Copromotor:
Dr. R.W.F. de Bruin

Orgaantransplantatie biedt de beste kans op verbetering van kwaliteit van leven en overleving bij patiënten met eindstadium orgaan falen. Het succes van orgaantransplantatie wordt beperkt door het optreden van ischemie-reperfusie (I/R) schade tijdens de transplantatie. I/R schade heeft grote gevolgen voor de kwaliteit en levensduur van het donororgaan, en dus de overleving van de patiënt, momenteel is hier geen behandeling voor. In dit proefschrift hebben wij onderzocht of het preconditioneren van het donororgaan door middel van diëten of stamcellen bescherming biedt tegen I/R schade. Daarnaast hebben wij de gen expressie profielen van organen afkomstig van de verschillende donortypen (levende, hersendode en harddode donoren) in kaart gebracht.

Wij laten in een diermodel zien dat nieren afkomstig van een hersendode donor de expressie van inflammatoire, schade en beschermende genen enorm verhoogd is vergeleken met levende en harddode donornieren. Deze gen expressie blijft stabiel tijdens en na koude preservatie. Deze resultaten suggereren dat delayed graft function (DGF) in nieren van harddode donoren minder schadelijk is, dan DGF in hersendode donoren. In hersendode donoren kan anti-inflammatoire therapie een behandelingsmethode zijn om de orgaankwaliteit te optimaliseren. Wij vroegen ons af of deze bevindingen orgaan specifiek waren, daarom hebben wij ook de gen expressie profielen onderzocht in donorleveren afkomstig van levende, hersendode en harddode ratten op het moment van uitname, na klinisch relevante koude ischemie tijden en gedurende koude preservatie. Onze studie laat zien dat in leveren afkomstig van hersendode en harddode donoren de gen expressie profielen anders zijn. Dit suggereert dat het onderliggende schade inducerende mechanisme in hersendode en harddode donoren verschillend is. Deze uitkomsten zijn relevant voor een effectievere behandeling van de ontvanger aangepast aan donortype.

Ook hebben wij doormiddel van verschillende diëten voorafgaande aan het induceren van renale of hepatische I/R schade onderzocht wat voor effect dit had op de



overleving van de muizen, orgaan functie en expressie van inflammatoire markers. Wij zijn tot de conclusie gekomen dat een preoperatief eiwitvrij dieet gedurende 3 dagen biedt bescherming tegen renale I/R schade net als 30% DR en 3 dagen vasten, terwijl een koolhydraat- en vetvrij dieet geen bescherming bieden tegen renale I/R schade. Daarnaast biedt een methionine, leucine of tryptofaan vrij dieet bescherming tegen hepatische I/R schade wat zich uit in minder schade van de lever (transaminasen, histologie). Middels een meta-analyse van transcriptie factoren hebben wij geprobeerd het exacte beschermende mechanisme in kaart te brengen, helaas zijn er meerdere transcriptie factoren van invloed op verschillende mechanismen en is er niet één overkoepelend mechanisme. Er is meer onderzoek nodig naar het exacte onderliggende mechanisme om in de toekomst een behandeling te vinden die mensen bescherming biedt tegen IRI.

Een ander onderdeel van mijn proefschrift is het effect van mesenchymale stamcellen op hepatische I/R schade en lever regeneratie. Het intraveneus toediening van stamcellen 2 uur voor of 1 uur na I/R schade en lever resectie laat geen beschermend effect zien op I/R schade en/of lever regeneratie. Daarnaast laten wij zien dat de stamcellen niet naar de lever migreren maar vast lopen in de microcapillairen van de longen en verdwijnen binnen 2 uur.