



Samenvatting proefschrift C.J. Verhoeven

“Biomarkers to assess graft quality in liver transplantation”

**Promotie: 26 oktober 2016
Erasmus MC Rotterdam**

Promotores:
Prof.dr. J.N.M. IJzermans
Prof.dr. H.J. Metselaar

Copromotor:
Dr. L.J.W. van der Laan

Levertransplantatie is het slachtoffer geworden van zijn eigen succes. De afgelopen tien jaar is het aantal patiënten op de wachtlijst steeds verder gestegen door het groeiende tekort aan-, en de toenemende vraag naar te transplanteerbare organen. In Nederland heeft dit geleid tot een toename in het gebruik van organen verkregen via donatie na circulatiestilstand (DCD), ondanks dat deze organen van slechtere kwaliteit zijn vergeleken met organen verkregen bij donatie na hersendood (DBD). Door de langere, warme ischemietijd tijdens de orgaanuitname procedure ontstaat er uitgebreidere ischemie-reperfusie schade aan de hepatocyten en cholangiocyten van DCD organen. Daarom hebben ontvangers van dergelijke levers een hoger risico op het ontwikkelen van ernstige complicaties vlak na levertransplantatie, zoals primaire non-functie (PNF), vroege transplantaat dysfunctie (EAD) en non-anastomotische galwegstricturen (NAS). Deze laatste staan ook wel bekend als ischemie-achtige galweg laesies (ITBL) of ischemische cholangiopathie. Het transplanteren van levers van minder goede kwaliteit zoals bij DCD is echter onvermijdelijk, vanwege het toenemende orgaantekort. Momenteel worden dergelijke levers vaak, en wellicht onterecht, afgewezen voor levertransplantatie, op basis van ongunstige klinische karakteristieken zoals een hoge donorleeftijd, of op basis van de empirische beoordeling door de chirurg. Een objectievere beoordeling van de kwaliteit van het levertransplantaat met behulp van biomarkers zou kunnen bijdragen aan het vergroten van het donorpotentieel. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift had daarom tot doel om conventionele en nieuwe biomarkers te evalueren op hun vermogen om de kwaliteit van het transplantaat en de uitkomst na levertransplantatie te voorspellen. In het eerste deel van het proefschrift worden de verschillende definities van de term biomarker besproken. Behalve conventionele markers gedurende follow-up, worden ook de nieuwere markers geëvalueerd. De introductie van machineperfusie creëert extra tijd waarin biomarkers in perfusaat gemeten kunnen worden voor de evaluatie



van levers afkomstig uit kwalitatief marginale donoren. Maar ook de productie en samenstelling van gal geven informatie over transplantaatfunctie.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft een tweetal onderzoeken naar risicofactoren voor het ontstaan van NAS na levertransplantatie. Het eerste onderzoek gaat over de vraag of DCD levers een verhoogde neiging hebben tot het ontwikkelen van microthrombi die vervolgens tot NAS zouden leiden. Uitgebreid histologisch onderzoek in ons transplantatiecentrum toonde echter geen verhoogde neiging tot microthrombi formatie in DCD levers gedurende orgaan preservatie. Daarom lijkt het intra-operatief toedienen van fibrinolytica ter preventie van NAS niet gerechtvaardigd. Het tweede onderzoek gaat over een mogelijke genetische predispositie als risicofactor op het ontwikkelen van NAS in levertransplantatie patiënten die tevens primair scleroserende cholangitis (PSC) als onderliggend lijden hebben. In patiënten met PSC blijkt dysfunctie van het fucosyltransferase-2 (FUT2) enzyme, welke betrokken is bij de glycosylering van epitheelcellen, een risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van NAS. Dit zou te maken kunnen hebben met de verminderde barrière-functie van epitheelcellen met een andere glycosylering, waardoor de doorlaatbaarheid voor bacteriën vergroot. Donor-ontvanger mismatch in FUT2 secretor status verhoogt het risico op vroege ontwikkeling van NAS echter nog verder. Een aangepaste toewijzing van donorlevers op basis van genetische screening van donoren en PSC patiënten zou daarom kunnen bijdragen aan betere uitkomsten in deze groep.

Deel drie van het proefschrift richt zich ten slotte op de toepassing van microRNAs (miRNAs) als potentiële biomarker in levertransplantatie. Met de toenemende hoeveelheid levers afkomstig van uitgebreide criteria donoren zijn meer objectieve en sensitieve biomarkers noodzakelijk om ernstige galwegcomplicaties als NAS te voorspellen. MiRNAs, in het bijzonder cholangiocyte-specifieke miRNAs (CDmiRs), hebben potentie als vroege voorspellers van NAS al ten tijde van transplantaat preservatie. De toepassing van miRNAs in de klinische praktijk is echter afhankelijk van het optimaliseren en versnellen van detectie technieken. Nieuwe ontwikkelingen in dit veld lijken veelbelovend en miRNAs in biovloeistoffen kunnen een waardevolle toevoeging zijn naast de klassieke biomarkers. Met objectieve biomarkers kan de donorvoorraad en het aantal geëffectueerde DCD donoren voor levertransplantatie in de nabije toekomst hopelijk worden vergroot.