



Samenvatting proefschrift Frank Dor

'Investigations relating to the induction of Immunological Tolerance through Spleen Transplantation in Miniature Swine'

**Promotie 11 oktober 2006
Erasmus MC, Rotterdam**

**Promotores:
Prof. dr. J.N.M. IJzermans
Prof. dr. D.K.C. Cooper (USA)**

Het ultieme doel in klinische transplantatie is het bereiken van donor-specifieke immunologische tolerantie ten opzichte van het getransplanteerde orgaan zonder immunosuppressieve medicatie. Getransplanteerde organen kunnen dan functioneren zonder dat de patiënt complicaties van de behandeling met geneesmiddelen ondervindt. In dit proefschrift wordt milttransplantatie onderzocht als methode om immunologische tolerantie te induceren.

Er zijn aanwijzingen in het kleine proefdiermodel dat milttransplantatie onder verschillende omstandigheden tolerantie kan induceren en dat hierbij een balans ontstaat tussen host-versus-graft (ontvanger-versus-transplantaat) en graft-versus-host (transplantaat-versus-ontvanger) reacties. Onder deze condities kan een tweede orgaan van dezelfde donor getransplanteerd worden en lang overleven zonder immunosuppressieve medicatie. Er wordt verondersteld dat inductie van tolerantie gepaard gaat met het ontwikkelen van regulatoire T cellen. In grote proefdieren en mensen is tot op heden geen bewijs geleverd dat milttransplantatie tolerantie kan induceren.

Om te onderzoeken of tolerantie-inductie door milttransplantatie klinisch toepasbaar zou kunnen zijn werd een groot proefdiermodel voor milttransplantatie ontwikkeld. Gezien de goede MHC karakterisering, de ervaring op gebied van transplantatie-immunologie en de mogelijkheden voor verschillende klinisch relevante donor-ontvanger combinaties werd het MGH miniatuurvarkensmodel gekozen.

Wij stelden vast dat in het varken een getransplanteerde milt wordt afgestoten indien geen immunosuppressieve therapie wordt gegeven. Als echter kortdurend cyclosporine wordt toegediend, in combinatie met 100 cGy totale lichaamsbestraling en 700



cGy thymusbestraling, wordt de getransplanteerde milt geaccepteerd, ook bij volledige MHC-mismatch tussen donor en ontvanger.

Na succesvolle milttransplantatie is er sprake van gemengd hematopoïetisch chimerisme in het bloed en lymfoïde organen van de ontvangers. De donorcellen uit de milt migreren naar de lymfklieren, thymus en beenmerg van de ontvanger (engraftment), zonder dat graft-versus-host-disease optreedt. Cellen in het milttransplantaat worden in de loop van de tijd vervangen door cellen van de ontvanger.

Chimerisme is geassocieerd met immunologische tolerantie. Na een succesvolle milttransplantatie treedt in vitro donor-specifieke T cel tolerantie op en wanneer de immunosuppressieve medicatie wordt gestaakt, is er sprake van T cel non-responsiviteit (CML, MLR). Er zijn regulatoire T cellen in de circulatie van ontvangers detecteerbaar, die naïeve T celresponses donor-specifiek kunnen remmen (suppressie). Ontvangers van milttransplantaten blijven echter immunocompetent. Derhalve hebben we onderzocht of in vivo donor-specifieke tolerantie optreedt. In tolerante varkens na milttransplantatie overleven donor-nieren (volledige MHC mismatch) zonder immunosuppressie, terwijl deze in controle-experimenten binnen 2 weken worden afgestoten.

Donorcellen blijken zich in beenmerg van ontvangers van milttransplantaten te nestelen. Wij veronderstelden dat deze cellen, die migreren vanuit de donormilt, hematopoïetische stamcellen zouden kunnen zijn. We hebben dit onderzocht middels flowcytometrie en functionele stamcelassays. Het blijkt inderdaad dat in de milt van varkens, bavianen en mensen de meest primitieve hematopoïetische cellen in gelijke mate aanwezig zijn als in het beenmerg, hetgeen tot nu toe nog niet bekend was.

Het is gezien onze resultaten mogelijk om middels milttransplantatie donor-specifieke tolerantie te induceren. Tevens is de milt een bron van hematopoïetische stamcellen. Deze bevindingen zijn aanleiding voor verdere studies die kunnen leiden tot klinische toepassingen om donor-specifieke tolerantie te induceren.