



Samenvatting proefschrift Hanneke de Kort

“Acute antibody-mediated rejection in pancreas and kidney transplantation”

**Promotie: 7 februari 2013
Universiteit Leiden**

Promotor:

Prof. dr. J.A. Bruijn
Prof. dr. J.W. de Fijter

Co-promotor:

Dr. I.M. Bajema
Dr. E. de Heer

Transplantatie van nier, pancreas en eilandjes van Langerhans is de focus van dit proefschrift. Niertransplantatie is één van de meest bestudeerde transplantaties en overleving is daardoor sterk verbeterd onder andere door ontwikkelingen in chirurgische technieken en immuunsuppressieve therapiën. Acute reëctie incidentie is in de tijd gedaald van 80% naar 20-10% met een verbeterde 1-jaarsoverleving van het transplantaat. Lange termijn transplantaat overleving is in de tijd echter niet veel verbeterd met een gemiddeld verlies van 4 a 5% van de getransplanteerde nieren per jaar. Redenen voor verlies kunnen zowel niet-immunologisch (onder andere door medicijn-gerelateerde nefrotoxiciteit, ischemie/reperfusie schade, hyperlipidemie en hypertensie) als immunologisch (acute en/of chronische reëctie) zijn. Reëctie kan T-cel gemedieerd of antilichaam gemedieerd zijn en in dit proefschrift hebben wij ons toegelegd de antilichaam gemedieerde reëctie te bestuderen. Antilichaam gemedieerde reëctie wordt op weefselniveau gekenmerkt door ontsteking van kleine vaatjes, en door het achterblijven van moleculaire restanten van complementactivatie. Het complementsysteem is een onderdeel van het aangeboren afweersysteem en na activatie, door binding van een antilichaam aan het donororgaan, kan een fragment van de complement cascade complementfactor 4d (C4d) achter blijven als een soort “voetafdruk”. De reëctie wordt systemisch gekenmerkt door antilichamen die zich specifiek tegen het donororgaan richten en niet aan het weefsel van de ontvanger kunnen binden. De combinatie van histologische kenmerken, C4d-depositie in het weefsel en donorspecifieke antilichamen in het bloed, bepaalt of er sprake is van antilichaam gemedieerde reëctie in de getransplanteerde nier. In dit proefschrift is de prognostische waarde van één component van de trias voor de diagnose antilichaam gemedieerde reëctie, C4d-depositie, voor niertransplantaat overleving onderzocht in nierbiopten met histologische gedefinieerde acute reëctie episodes. Dit werd uitgevoerd in een populatie van transplantatie patiënten met een standaard immunologisch risico profiel. C4d alleen kan niet voorspellen of er sprake zal zijn van steroid



resistentie bij behandeling van de rejectie episode. Niertransplantatie patiënten met C4d-aankleuring in hun biopt hadden dezelfde patiënt en niertransplantaat overleving als de niertransplantatie patiënten zonder C4d aankleuring in hun biopt. Daarnaast verschilde de functionaliteit van de getransplanteerde nieren niet. In deze studie hebben we aangetoond dat C4d-depositie op zichzelf, in dit cohort van histologisch bevestigde acute rejectie episode biopten genomen binnen 6 maanden na niertransplantatie, niet gerelateerd is aan het klinische resultaat van transplantatie. Voor de behandeling van diabetes type 1 en haar secundaire complicaties is er momenteel één behandeling voorhandde, solide pancreas transplantatie en één behandeling welke nog experimenteel is, eilandjes van Langerhans transplantatie. Beide behandelingen onderscheiden zich immunologisch van niertransplantatie doordat er niet pre-emptief gematched wordt voor HLA. Er is nog weinig bekend over de rol van antilichaam gemedieerde rejectie in de pancreas na nier-pancreas transplantatie. In dit proefschrift hebben we gekeken naar histopathologische laesies, C4d aankleuringspatronen en donorspecifieke antilichamen in relatie tot pancreas-transplantaat overleving. Wij hebben gevonden dat de lange termijn overleving van het pancreastransplantaat slechter is in die patiënten die in hun pancreastransplantaat biopt een positieve interacinare C4d-aankleuring lieten zien en waar in het serum donorspecifieke antilichamen gevonden werden. Dit in vergelijking met patiënten waar geen van bovenstaande kenmerken te zien waren in het pancreastransplantaat biopt en bijgaand serum. Verschillende specifieke histologische parameters bleken geassocieerd te zijn met de diagnose antilichaam gemedieerde rejectie, maar omdat er maar 28 biopten bestudeerd konden worden, is meer onderzoek nodig om de onderscheidende waarde van deze kenmerken te verifiëren. Wij concluderen dat zowel een diffuus positieve C4d-aankleuring van de interacinare capillaren als donorspecifieke antilichamen aanwezig moeten zijn om de diagnose antilichaam gemedieerde rejectie in het pancreastransplantaat te kunnen stellen. Daarnaast hebben we de voorgaande studie uitgebreid door naar pancreastransplantectomie preparaten te kijken. Biopsiemateriaal van de getransplanteerde pancreas is zeldzaam en materiaal van transplantectomieën is wel in overvloed voorhanden. In gecombineerde nier-pancreastransplantaties wordt vaak het niertransplantaat bij verdenking op rejectie gebiopteerd. Men neemt aan dat bevindingen in het nierbiopt ook voorspellen wat zich in het pancreastransplantaat afspeelt. Het is echter al aangetoond, door zowel onze groep als anderen, dat deze aanname onjuist is. In de volgende studie hebben we ons gericht op pancreastransplantaat verlies door trombose binnen een jaar na transplantatie. Er is onderzocht of verlies onder andere veroorzaakt zou kunnen worden door antilichaam gemedieerde rejectie. Wij hebben in deze studie alle pancreastransplantectomie preparaten, uitgenomen binnen een jaar na gecombineerde nier-pancreastransplantatie (n=33) in het LUMC, onderzocht en die vergeleken met een controlegroep (n=66) waar het pancreastransplantaat minimaal 4 jaar functioneel was. Donorleeftijd en het geslacht van de ontvanger blijken geassocieerd te zijn met het falen van het pancreastransplantaat. In de pancreastransplantectomie preparaten is er zowel gekeken naar C4d-depositie in het weefsel, als naar donorspecifieke antilichaamontwikkeling in het serum van de ontvanger. Van de 33 patiënten die een pancreastransplantectomie ondergingen binnen een jaar na



transplantatie waren er zeven patiënten met antilichaam gemedieerde rejectie volgens de definitie zoals in de classificatie voor pancreas rejectie beschreven staat. Het was kenmerkend dat zes van de zeven antilichaam gemedieerde pancreastransplantaat verliezen vóór 1994 plaatsvonden. Sinds 1994 zijn er veel ontwikkelingen geweest in de samenstelling en het gebruik van immunosuppressieve medicatie. Dat zou mogelijk een verklaring kunnen zijn voor deze bevinding. Deze studie laat zien dat pancreastransplantaat verlies wel degelijk door antilichaam gemedieerde rejectie veroorzaakt kan worden, en dat dit histologisch vaak gepaard gaat met trombotische lesies. Transplantatie van eilandjes van Langerhans is een recentere behandelingsmethode voor patiënten met diabetes, die nochtans alleen als onderzoekgerelateerde behandeling wordt toegepast. De pancreas bestaat voor 1 à 2% uit eilandjes van Langerhans, en in die eilandjes bevinden zich de insuline producerende β -cellen die kapot zijn gegaan in de patiënt met diabetes. Dit proefschrift bevat twee literatuurstudies, eentje die terugblijkt op de opgedane kennis aangaande eilandjes van Langerhans transplantatie. Het gaat over de potentie die eilandjes van Langerhans transplantatie heeft, over de limitaties die uitgebreide succesvolle implementatie nog in de weg staan, en geeft handvaten aan behandelend artsen. De tweede literatuurstudie beschrijft de histopathologische kenmerken van eilandjes van Langerhans transplantatieonderzoek in ratten, aangevuld met eigen bevindingen. De kenmerken waar we ons op gericht hebben bestonden uit innervatie, vascularisatie door bloedvaten, en lymfatische vascularisatie van het eilandjestransplantaat onder het nierkapsel van de ontvangerrat. Vervolgens hebben wij ons toegelegd op immunomodulatie in eilandjes van Langerhans transplantatie. De insuline producerende β -cellen in de eilandjes van Langerhans zijn erg gevoelig voor immunosuppressieve therapie. Bij voorkeur zou er een alternatief voorhanden zijn die huidige immunosuppressieve medicatie overbodig maakt, bijvoorbeeld door de ontvanger van de eilandjes van Langerhans voor transplantatie tolerant te maken voor de donor. De ontvanger zou dan de donoreilandjes niet meer als lichaamsvreemd zien, maar de eilandjes accepteren als “eigen” en op die manier kan rejectie worden verhinderd. Wij hebben getracht een tolerante omgeving te creëren in de transplantaat ontvanger door middel van celtherapie bestaande uit permanent immature dendritische cellen van de donor, om zo rejectie tegen te gaan. Hiervoor is gebruik gemaakt van een proefdiermodel, waarbij één rattenstam fungeert als de eilandjes van Langerhans donor en een andere stam fungeert als diabetische ontvanger van het eilandjes transplantaat. Behandeling van de ontvangerrat voor transplantatie met permanent immature dendritische cellen van de donor, liet een onverwacht resultaat zien en versnelde juist de rejectie van de eilandjes van Langerhans. In de ontvanger die behandeld is met de dendritische cellen zijn al vóór transplantatie donorspecifieke antilichamen te vinden. Deze kunnen, net zoals eerder beschreven, voor antilichaam gemedieerde rejectie zorgen. De snelheid waarmee de rejectie in dit model plaatsvindt, wijst erop dat de rejectie veroorzaakt wordt door antilichaam-afhankelijke, cel-gemedieerde cytotoxiciteit. Hierbij zorgt de antilichaambinding niet voor complementactivatie, maar voor directe cellysis door activatie van Natural Killer cellen. De celtherapie heeft niet het gewenste resultaat laten zien en meer onderzoek is nodig

De publicatie van dit proefschrift werd in 2013 gesponsord met een bijdrage van de Nederlandse Transplantatie Vereniging.



voordat het gebruik van celtherapie overwogen kan worden voor het humane eilandjes transplantatie veld. ◀