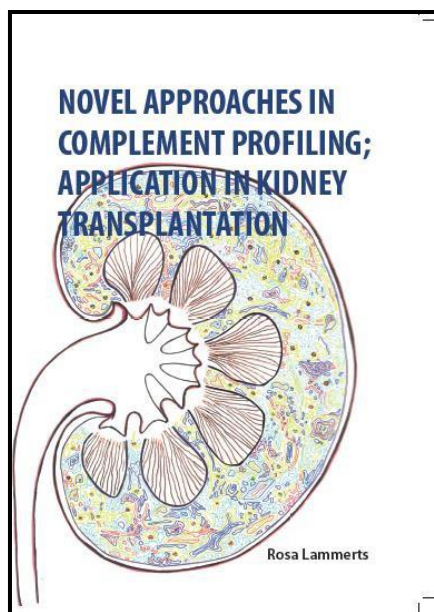




Samenvatting proefschrift R.G.M. Lammerts

“Novel approaches in complement profiling;
application in kidney transplantation”

**Promotie: 27 juni 2022
Universitair Medisch Centrum Groningen**

Promotores:
Prof. dr. S.P. Berger
Dr. J. van den Born

De eerste keus behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen is niertransplantatie. Nieren die worden getransplanteerd kunnen afkomstig zijn van levende, of overleden donoren. De lange termijn overleving van deze nieren is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de leeftijd en de conditie van de donor, de preservatie methoden, HLA matching, de duur van de koude en warme ischemie tijden, re-perfusie schade en het voorkomen van (acute) rejectie. Een belangrijke oorzaak voor het ontstaan van chronische nierschade is de activatie van het complement systeem. Dit is een verdedigingsmechanisme van het lichaam tegen lichaamsvreemde cellen zoals bacteriën, maar ook tegen de getransplanteerde nier. Complement activatie is een essentieel onderdeel van het immuun systeem, maar ongewenste complement activatie zou een belangrijke oorzaak voor het ontstaan van chronisch transplantaat falen kunnen zijn. Dit proefschrift beschrijft studies naar complement-gemedieerde schade aan getransplanteerde nieren, gemeten op een cellulair niveau en op een systemisch niveau.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in de impact van complement activatie op het optreden van afstoting en transplantaatoverleving. Deze kennis kan bijdragen aan een betere inschatting of een patiënt een grote of kleine kans op afstoting heeft, zodat in de toekomst de behandeling met afweeronderdrukkende medicijnen hierop kan worden aangepast. De betrokkenheid van het complement systeem in het afstotingsproces van een getransplanteerde nier is echter nog onvoldoende begrepen.



Het is daarom noodzakelijk dat er complement testen ontwikkeld worden die betrouwbaar de betrokkenheid van het complement systeem in de pathogenese van schade aan de getransplanteerde nier kunnen weergeven.

In het eerste deel van het proefschrift hebben we de lange termijn impact van complement eiwitten in de urine van nier transplantatie ontvangers op de verslechtering van de getransplanteerde nier onderzocht. We onderzochten de associatie van complement eiwitten properdine en C5b-9 in de urine van stabiele nier transplantatie ontvangers met de overlevingsduur van het transplantaat, en vonden dat de aanwezigheid van deze complement eiwitten in de urine sterk geassocieerd is met laat nier transplantaat falen. Dit bleek onafhankelijk van andere risico factoren voor het verliezen van het transplantaat, inclusief proteinurie en de nierfunctie op het moment van inclusie in de studie van de patiënten. Deze bevindingen suggereren dat tubulaire complement activatie bijdraagt aan de verslechtering van de getransplanteerde nier. We onderzochten vervolgens of epitheel cellen afkomstig uit de tubuli van de nier, gevoelig zijn voor herkenning door properdine. Deze tubulaire properdine binding kan gevolgd worden door complement activatie, wat vervolgens leidt tot transplantaat falen. We onderzochten daarom het mechanisme van properdine gemedieerde complement activatie op het tubulaire epitheel en identificeerden en karakteriseerden moleculaire structuren op tubulus epitheelcellen die interacties kunnen aangaan met properdine en beschrijven enkele remmers die tubulaire complement activatie kunnen remmen.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op complement activatie gemedieerd door antilichamen. Een van de oorzaken van afstoting is namelijk de aanwezigheid van antilichamen gericht tegen de donornier. Deze antilichamen kunnen herkenningseiwitten (HLA-antigenen) op de cellen van de donor herkennen, maar ook een spectrum van andere eiwitten (non-HLA antigenen). Binding van antilichamen aan de donornier kan leiden tot activatie van het complement systeem. Endotheelcellen vormen de binnenbekleding van bloedvaten. Deze cellen in de getransplanteerde nier vormen het eerste doel voor een immuun response gemedieerd door antilichamen. Om deze reactie goed te kunnen onderzoeken, hebben wij in dit proefschrift een methode opgezet om primaire nier endotheel cellen van mensen te kunnen isoleren uit donor nieren die geperfundeerd zijn geweest op een perfusie pomp. We hebben deze endotheel cellen uitgebreid gekarakteriseerd en laten zien dat deze cellen afkomstig zijn van verschillende compartimenten in de nier. Met behulp van deze gekweekte donor nier endotheelcellen hebben we een diagnostische cross match test voor HLA antistoffen ontwikkeld. We beschrijven uitgebreid welke non-HLA testen er op dit moment allemaal beschikbaar zijn in zowel



de onderzoeks-setting als in de commerciële setting, en beschrijven de voor- en nadelen van de verschillende testen. Daarnaast laten we zien dat de primaire endotheelcellen die wij geïsoleerd hebben van geperfundeerde donornieren, ook non-HLA antistoffen kunnen detecteren in de endotheel-specifieke cross match test. We beschrijven dat deze test, naast het detecteren van non-HLA antistoffen, ook het effectief verwijderen van non-HLA antistoffen uit het bloed van een patiënt kan monitoren.

Als laatste hebben wij in dit proefschrift de rol van lokale en systemische complement activatie in patiënten met antilichaam gemedieerde afstoting onderzocht. We hebben gevonden dat systemische complement activatie in patiënten met antilichaam gemedieerde rejectie niet significant hoger is in vergelijking met de controle groepen, en op lokaal niveau in de getransplanteerde nier vonden we een sterk verhoogde expressie van C4d en C3d, maar niet van C5b-9. We denken dat het goed zou kunnen dat complement regulatie en/of complement-onafhankelijke factoren een belangrijke rol kunnen spelen in het beeld van antilichaam gemedieerde rejectie, waarbij er geen C5b-9 gevonden kan worden.

Integratie van deze nieuw verworven kennis en complement testen met klassieke en andere nieuwe risico markers kan hopelijk bijdragen aan een betere inschatting van het immunologisch risico profiel en de kans op afstoting. Het risico profiel zou gebruikt kunnen worden om op individueel niveau de beste afweeronderdrukkende behandeling te bepalen als mede de frequentie van monitoring na transplantatie.