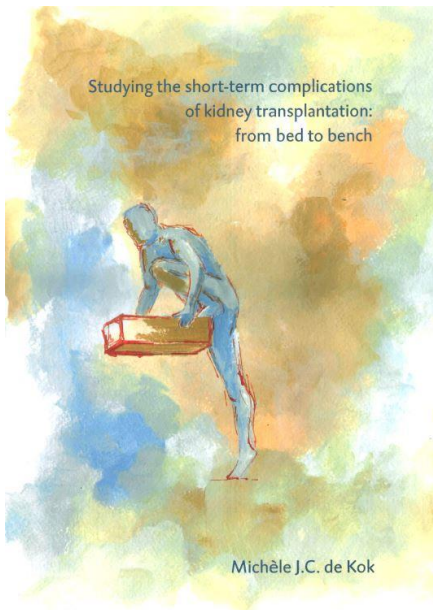




Samenvatting proefschrift M.J.C. de Kok

“Studying the short-term complications of kidney transplantation: from bed to bench”

**Promotie: 11 oktober 2022
Universiteit Leiden**

Promotor:
Prof. dr. I.P.J. Alwayn

Copromotores:
Dr. J.H.N. Lindeman
Dr. A.F.M. Schaapherder

Voor patiënten met eindstadium nierfalen is nierfunctieervangende behandeling een voorwaarde voor overleving en heeft niertransplantatie over het algemeen de voorkeur vanwege voordelen op het gebied van overleving, kwaliteit van leven en zorgkosten¹⁻³. Echter is er een aanzienlijke mismatch tussen vraag en aanbod van niertransplantaties, wat wordt weerspiegeld door lange wachtlijsten. In een poging de wachtlijst te verkleinen, heeft de transplantatiegemeenschap zich gewend tot DCD nieren om het aanbod van donornieren te vergroten^{4,5}. Ondanks het feit dat nieren van DCD donoren het tekort aan donororganen kan verminderen, zijn veel landen terughoudend met het transplanteren van deze nieren^{6,7}. Dit is vaak gebaseerd op zorgen om een hoge incidentie op *vroeg transplantaat falen* en *delayed graft function* (DGF: een klinische manifestatie van ischemie/reperfusie (I/R) schade)⁷⁻⁹.

Het eerste deel van dit proefschrift laat zien dat nieren van DCD donoren volledig kunnen worden omarmd voor transplantatie en dat de algehele perceptie dat DCD niertransplantatie inferieur is aan DBD niertransplantatie niet langer gerechtvaardigd is. Een belangrijke verklaring voor deze conclusie is dat de uitkomsten van DCD niertransplantaties zijn verbeterd over de tijd, met een gelijke incidentie van vroeg transplantaat falen na DBD en DCD niertransplantatie in het huidige tijdsbestek. Een bijkomende verklaring is dat beide donortypen een verschillende biologische respons hebben op DGF: terwijl DGF een ernstige impact heeft op de overleving van DBD transplantaten, heeft DGF geen invloed op de transplantaat overleving van DCD nieren. De uitgevoerde moleculaire analyse suggereert dat dit verband houdt met donortype specifieke regulatie van veerkracht en pro-inflammatoire cascades, die de DCD transplantaten en resultaten ten goede komt. De persisterende hogere incidentie van DGF in DCD transplantaten moet dus niet worden beschouwd als een belemmering voor het accepteren van deze donornieren.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat verder in op I/R schade. Hoewel I/R schade al meer dan 50 jaar wordt bestudeerd, blijft het vertalen van preklinische successen



naar de klinische setting beperkt. In het tweede deel van dit proefschrift worden daarom een aantal methodologische en fysiologische uitdagingen in celkweek en dierstudies onderzocht in een poging deze translationele kloof te overbruggen. In celkweek vormt het Crabtree effect 10 – het fenomeen dat cellen primair afhankelijk zijn van glycolyse i.p.v. oxidatieve fosforylering voor ATP generatie – een belemmering voor studies naar I/R schade. In dit proefschrift worden strategieën beschreven om het Crabtree effect te omzeilen om een meer fysiologisch metabolisme te handhaven. Strategieën kunnen worden onderverdeeld in de directe en indirecte onderdrukking van de glycolyse (door respectievelijk het gebruik van glycolyse remmers en door het gebruik van galactose medium), of door metabole herprogrammering (bijv. remming van HIF1 α , gebruik van anti-TGF β , irisine, H₂S).

Vervolgens focussen we op potentiële discrepanties tussen preklinisch (in vivo) onderzoek en de klinische context. Met behulp van een systematisch literatuuronderzoek worden verschillende methodologische tekortkomingen in preklinische studies aan het licht gebracht, welke de interpretatie en vertaalbaarheid naar de klinische setting bemoeilijken. Dit werd bevestigd door de metabole data, die grote variabiliteit tussen dier en mens onthulde. Bewustwording van deze valkuilen draagt bij aan het verbeteren van toekomstige onderzoeksprotocollen, als eerste stap naar de overbrugging van deze translationele kloof.