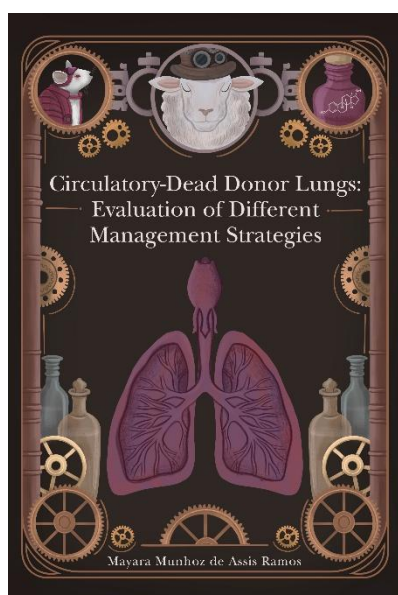




Samenvatting proefschrift Mayara Munhoz de Assis Ramos

“Circulatory-Dead Donor Lungs: Evaluation Of Different Management Strategies”

Promotie: 1 juli 2026

Promotor:

Prof. H.G.D. Leuvenink

Co-promotor:

Dr. A.C. Breithaupt Faloppa

Longtransplantatie is tot op heden het laatste redmiddel voor patiënten met een eindstadium longziekte. Er is echter een aanhoudend tekort aan geschikte donorlongen, en dit vormt een beperking voor het aantal behandelingen. Een veelbelovende strategie om de donorpool uit te breiden is het gebruik van longen van donoren na circulatiestilstand (DCD). Ondanks hun toenemende klinische toepassing worden DCD-longen blootgesteld aan een verplichte periode van warme ischemie (WI), wat het risico op ischemie-reperfusieletsel (IRI) vergroot en de levensvatbaarheid van het transplantaat vermindert. Om de kwaliteit van DCD-longen te verbeteren, is het essentieel om de onderliggende schademechanismen te begrijpen en strategieën te onderzoeken die deze effecten kunnen beperken.

Dit proefschrift had tot doel verschillende beheersstrategieën te onderzoeken om de kwaliteit en bruikbaarheid van longen die afkomstig zijn van DCD-donoren te verbeteren. Een systematische review werd uitgevoerd om de belangrijkste experimentele modellen van DCD-longdonatie bij ratten te beschrijven, waarbij methodologische variabelen werden geïdentificeerd zoals de methode van circulatiestilstand, de duur van WI en perfusieprotocollen. De review benadrukte met name een gebrek aan standaardisatie, vooral met betrekking tot de agonaalfase en doodsoorzaak, iets dat belangrijke gevolgen heeft voor de reproduceerbaarheid en klinische relevantie van de modellen. Bovendien was er een duidelijk gebrek aan DCD-modellen waarin in situ perfusie werd toegepast, aangezien de beschikbare studies voornamelijk gebaseerd waren op ex vivo benaderingen.

Hierna werden experimentele studies uitgevoerd in zowel knaagdier- als groot diermodellen om de impact van ventilatie direct na hartstilstand en tijdens WI te beoordelen, met het oog op mogelijke toepassing in klinische protocollen. In beide gevallen was ventilatie tijdens WI niet geassocieerd met een functionele verbetering en zelfs gekoppeld aan een toename van apoptose en inflammatoire genexpressie. Deze bevindingen suggereren dat het ontbreken



van ventilatie, zoals typisch is bij ongecontroleerde DCD-donoren, de levensvatbaarheid van de long mogelijk niet vermindert.

Naast ventilatie, en gezien de erkende geslachtsgerelateerde verschillen in de respons op IRI en de beschermende rol van oestrogenen, benadrukt dit proefschrift het translationele potentieel van nano-17 β -oestradiol (E2)-therapieën om de beperkingen van conventionele hormoontoediening te overwinnen. Bovendien werd het therapeutisch gebruik van E2 onderzocht tijdens de conservatie van DCD-longtransplantaten. E2 werd toegediend in zowel in situ perfusiemodellen bij ratten als in schapenmodellen met gebruik van ex vivo longperfusie (EVLP). Hoewel beperkte voordelen werden waargenomen in histologische parameters en VEGF-expressie bij ratten, leidde E2 niet tot verbeteringen in gasuitwisseling, compliantie of ATP-niveaus in het schapenmodel. Ontstekingsmarkers en apoptotische routes werden niet consistent beïnvloed. Deze resultaten suggereren dat de gunstige effecten van E2 die in systemische IRI-modellen zijn waargenomen, zich mogelijk niet vertalen naar geïsoleerde longperfusie systemen. Dit komt waarschijnlijk door het ontbreken van systemische immuuncomponenten en de beperkte blootstellingsduur.

Concluderend, dit proefschrift draagt dit bij aan het begrip van longschade mechanismen bij DCD-donatie en moedigt aan tot het verfijnen van donor beheerprotocollen. De bevindingen ondersteunen de inclusie van niet geventileerde DCD-longen in de donorpool, bespreken de effectiviteit van E2 therapie in geïsoleerde longmodellen en benadrukken het belang van geïntegreerde benaderingen met ex vivo longperfusie (EVLP) voor de evaluatie en conditionering van longtransplantaten.