

University of Groningen

## Towards ex vivo repair of damaged donor kidneys

Pool, Merel

DOI:  
[10.33612/diss.130535652](https://doi.org/10.33612/diss.130535652)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Pool, M. (2020). *Towards ex vivo repair of damaged donor kidneys*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.130535652>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



# 10

- Samenvatting
- List of publications
- List of contributing authors
- Dankwoord
- Biografie

## SAMENVATTING

**Hoofdstuk 1** is een algemene introductie over niertransplantaties. In dit hoofdstuk worden het ontstaan en de gevolgen van zuurstoftekort op de nier, de zogeheten ischemische schade, beschreven evenals de verschillende technieken voor nierpreservatie. De focus ligt hierbij op normotherme machineperfusie (NMP) alsook mogelijke interventies om de kwaliteit van nieren te verbeteren, zoals het toevoegen van mesenchymale stamcellen (MSC's) gedurende deze perfusie.

In **Hoofdstuk 2** wordt een actueel overzicht gegeven van de huidige kennis over de regeneratieve effecten van mesenchymale stamcellen. Deze kennis wordt met name ontleend uit andere onderzoeksgebieden zoals die van de orthopedie en wondgenezing. Uit dergelijke studies kan worden geconcludeerd dat mesenchymale stamcellen een belangrijke rol zouden kunnen spelen in het verbeteren van de uitkomst van niertransplantaties. Immunosuppressie is een centraal thema binnen niertransplantaties en tot op heden heeft het meeste onderzoek binnen dit veld betrekking op de immunomodatoire eigenschappen van MSC's. Naast het feit dat deze stamcellen factoren uitscheiden die het immuunsysteem beïnvloeden, zorgen ze echter ook voor toename van angiogenese (bloedvatvorming) en verminderen ze fibrose en het ontstekingsproces. Op die wijze zouden ze, naast afweeronderdrukking, ook een rol kunnen spelen in reparatie van orgaanschade. De veiligheid van het toevoegen van MSC's alsook het optimale toedieningstijdstip worden toegelicht.

De resultaten van **Hoofdstuk 3** bevestigden dat het mogelijk is om MSC's tijdens normotherme machineperfusie aan een varkensnier toe te dienen en dat een deel van de cellen intact en detecteerbaar blijft. Met behulp van immuunhistochemie en fluorescentiemicroscopie kon worden aangetoond dat de MSC's gelokaliseerd waren in het lumen van de glomerulaire capillairen. Vervolgexperimenten in een MRI-scanner, waarbij MSC's gelabeld met ijzer aan de nier werden toegediend, toonden aan dat de MSC's erg ongelijk verdeeld waren in de cortex van de nier.

In **Hoofdstuk 4** werden beenmerg-afgeleide stamcellen en vet-afgeleide stamcellen geïnfundeed in een ischemisch beschadigde varkensnier gedurende

normotherme machineperfusie. Dit leidde tot een verminderde uitscheiding van de schademarkers lactaatdehydrogenase en 'neutrophil gelatinase-associated lipocalin' in vergelijking met de groep waarbij geen stamcellen werden toegediend. Daarnaast leidde de infusie van MSC's tot een toename van de uitscheiding van de cytokines interleukine-6, interleukine-8 en hepatocyten groeifactor in het perfusaat.

In tegenstelling tot de andere hoofdstukken in dit proefschrift betrof de studie in **Hoofdstuk 5** een omvangrijke, gerandomiseerde autotransplantatiestudie met het idee de bevindingen van de slachthuisstudies van de eerdere hoofdstukken te ondersteunen. Uit de resultaten van **Hoofdstuk 5** bleek dat het veilig is om 10 miljoen MSC's aan varkensnieren toe te dienen gedurende normotherme ex-vivo perfusie en dat dit niet leidde tot hemodynamische veranderingen. Daarnaast had deze toediening, voorafgaand aan transplantatie, ook geen negatieve invloed op de reperfusie van de nieren na transplantatie in het door ons gebruikte autotransplantatiemodel in varkens. De MSC's waren veertien dagen na transplantatie nog traceerbaar in de nier. Helaas leidde deze dosis in de eerste veertien dagen na transplantatie echter niet tot een verbetering van de nierfunctie in vergelijking met NMP zonder MSC's voorafgaand aan transplantatie.

In **Hoofdstuk 6** werden vier verschillende perfusieoplossingen getest in een zeven uur durende NMP van ischemisch beschadigde varkensnieren. Het betrof drie reeds bestaande oplossingen en één door onze onderzoeksgroep samengestelde oplossing, met fysiologische concentraties van elektrolyten en een fysiologische colloïd osmotische druk. Perfusie gedurende zeven uur was mogelijk met alle vier de oplossingen, maar de oplossing met fysiologische elektrolytenverhoudingen leidde tot minder hoge concentraties van schademarkers. Uit deze resultaten blijkt dat de samenstelling van de oplossing een grote impact heeft op veel aspecten van NMP en dat een relatief kleine verandering in de samenstelling leidt tot aanzienlijke verschillen in nierfunctie en weefselschade.

Binnen de medische wereld onderscheiden wij onder andere autologe (afkomstig van hetzelfde individu/dier) en allogene (van dezelfde soort maar niet van hetzelfde individu) cellen. Uit **Hoofdstuk 7** bleek dat varkensnieren ook

normotherm geperfundeed konden worden met allogene rode bloedcellen (RBC's) afkomstig van varkens als zuurstofdrager, zonder meer schade te veroorzaken dan autologe RBC's. Het gebruik van humane RBC's leidde wel tot significant meer schade gedurende NMP. In autotransplantatiemodellen in varkens, zoals beschreven in hoofdstuk 5, is het advies daarom om het gebruik van humane RBC's te vermijden. Een perfusieoplossing met allogene RBC's lijkt echter wel geschikt.

**Hoofdstuk 8** toonde aan dat het gebruik van een zuurstofdrager noodzakelijk is gedurende zeven uur normotherme machineperfusie. De synthetische zuurstofdrager, HBOC-201, leek geschikt op basis van de zuurstofdragende capaciteiten. Daarentegen leidde het gebruik van HBOC-201 tot een inferieure nierfunctie in vergelijking met het gebruik van rode bloedcellen. De oplopende concentraties methemoglobine gedurende de perfusie met HBOC-201 doen vermoeden dat deze synthetische zuurstofdrager minder geschikt is voor langdurige NMP.

## LIST OF PUBLICATIONS

**Merel B.F. Pool**, Tim Eertman, Jesus M. Sierra-Parraga, Nils A. 't Hart, Marieke Roemeling-van Rhijn, Marco Eijken, Bente Jespersen, Marlies E.J. Reinders, Martin J. Hoogduijn, Rutger J. Ploeg, Henri G.D. Leuvenink and Cyril Moers. Infusing mesenchymal stromal cells into porcine kidneys during normothermic machine perfusion: intact MSCs can be traced and localised to glomeruli. Published in *International Journal of Molecular Sciences* on July 23, 2019. DOI: 10.3390/ijms20143607

**Merel B.F. Pool**, Henri G.D. Leuvenink, Cyril Moers. Reparative and regenerative effects of mesenchymal stromal cells—promising potential for kidney transplantation? Published in *International Journal of Molecular Sciences* on September 18, 2019. DOI: 10.3390/ijms20184614

Jesus M. Sierra-Parraga, Anders Munk, Christine Andersen, Stine Lohmann, Cyril Moers, Carla C. Baan, Rutger J. Ploeg, **Merel B.F. Pool**, Anna K. Keller, Bjarne K. Møller, Henri G.D. Leuvenink, Martin J. Hoogduijn, Bente Jespersen, Marco Eijken. Mesenchymal stromal cells are retained in the porcine renal cortex independently of their metabolic state after renal intra-arterial infusion. Published in *Stem Cells and Development* on September 15, 2019. DOI: 10.1089/scd.2019.0105

**Merel B.F. Pool**, Loes Hartveld, Henri G.D. Leuvenink, Cyril Moers. Normothermic machine perfusion of ischaemically damaged porcine kidneys with autologous, allogeneic porcine and human red blood cells. Published in *PLoS ONE* on March 10, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0229566

**LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS**

- Carla C. Baan  
Department of Internal Medicine,  
Nephrology and Transplantation.  
Erasmus Medical Center Rotterdam,  
The Netherlands
- Tim B. Eertman  
Department of Surgery – Organ  
Donation & Transplantation.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Marco Eijken  
Department of Renal Medicine.  
Aarhus University Hospital,  
Denmark
- Tim L. Hamelink  
Department of Surgery – Organ  
Donation & Transplantation.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Nils A. 't Hart  
Department of Pathology.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Loes Hartveld  
Department of Surgery – Organ  
Donation & Transplantation.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Martin J. Hoogduijn  
Department of Internal Medicine,  
Nephrology and Transplantation.  
Erasmus Medical Center Rotterdam,  
The Netherlands
- James Hunter  
Nuffield Department of Surgical  
Sciences. Oxford Biomedical Research  
Centre, University of Oxford  
United Kingdom
- Bente Jespersen  
Department of Renal Medicine.  
Aarhus University Hospital,  
Denmark
- Henri G.D. Leuvenink  
Surgical Research Laboratory,  
Department of Surgery.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Stina J.M. Lignell  
Department of Clinical Medicine.  
Aarhus University Hospital,  
Aarhus University, Denmark
- Stine Lohmann  
Department of Clinical Medicine.  
Aarhus University Hospital,  
Aarhus University, Denmark
- Anna K. Keller  
Department of Urology.  
Aarhus University Hospital,  
Denmark
- Cyril Moers  
Department of Surgery – Organ  
Donation & Transplantation.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Ulla Møldrup  
Department of Urology.  
Aarhus University Hospital,  
Denmark
- Bjarne K. Møller  
Department of Clinical Immunology.  
Aarhus University Hospital,  
Denmark
- Petra Ottens  
Surgical Research Laboratory.  
University Medical Center Groningen,  
The Netherlands
- Melissa van Pel  
Department of Immunohematology  
and Bloodtransfusion.  
Leiden University Medical Center,  
The Netherlands
- Rutger J. Ploeg  
Nuffield Department of Surgical  
Sciences. Oxford Biomedical Research  
Centre, University of Oxford,  
United Kingdom
- Marlies E.J. Reinders  
Department of Internal Medicine,  
Nephrology. Leiden University Medical  
Center, The Netherlands
- Marieke Roemeling-van Rhijn  
Department of Internal Medicine.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands
- Kaithlyn M. Rozenberg  
Nuffield Department of Surgical  
Sciences. Oxford Biomedical Research  
Centre, University of Oxford,  
United Kingdom
- Jesus M. Sierra-Parraga  
Department of Internal Medicine,  
Nephrology and Transplantation.  
Erasmus Medical Center Rotterdam,  
The Netherlands
- Jaël Vos  
Department of Surgery – Organ  
Donation & Transplantation.  
University Medical Center Groningen,  
University of Groningen,  
The Netherlands

