

University of Groningen

Donation of kidneys after brain death

van Dullemen, Leon

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:
2017

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

Citation for published version (APA):

van Dullemen, L. (2017). *Donation of kidneys after brain death: Protective proteins, profiles, and treatment strategies*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Chronische ernstige nierschade is een niet geneesbare ziekte waarvoor de patiënt behandeld moet worden met een niervervangende therapie zoals dialyse. Dialyse is voor iedereen beschikbaar, echter is deze behandeling zeer intensief waarbij de patiënt meerdere dagen per week naar een dialyse centrum moet reizen. Dialyse heeft ook andere nadelen zoals de kans op infecties en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Niertransplantatie is de voorkeursbehandeling voor patiënten met nierfalen, deze behandeling geeft een betere kwaliteit van leven, een betere prognose voor de overleving en deze behandeling is kosteneffectief binnen twee jaar na de operatie. Echter, de vraag naar donororganen voor transplantatie is hoger dan het aanbod waardoor patiënten gemiddeld drie jaar moeten wachten op een donororgaan. Als gevolg hiervan overlijdt 10% van de mensen op de wachtlijst. Dit is een groot probleem voor de transplantatiegemeenschap en om het aanbod van donororganen te vergroten worden tegenwoordig donoren geaccepteerd die vroeger als niet-geschikt werden beschouwd. Over de hele wereld is het merendeel van de beschikbare organen afkomstig van overleden donoren, waarbij het grootste deel afkomstig is van hersendode donoren. Ondanks dat de hersendode patiënt op temperatuur wordt gehouden, wordt beademend en een stabiele bloeddruk wordt nagestreefd, ondervinden de organen van deze donoren veel stress wat terug te zien is in de mate van ontsteking en de functie van de nier na transplantatie. De nier van een overleden donor functioneert minder goed en wordt sneller afgestoten dan een nier gedoneerd door een levende donor. Daarnaast worden er steeds meer organen van oudere donoren geaccepteerd voor transplantatie, welke van minder goede kwaliteit zijn vergeleken met organen van jonge donoren. Daarom is het van belang om de kwaliteit van de organen te optimaliseren, of zo goed mogelijk te behouden, om een goed werkend transplantaat te kunnen garanderen.

Een manier om de kwaliteit van het donororgaan te verbeteren is om de donor te behandelen. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift is een overzicht gemaakt hoe de beschermde eiwitten, heat shock proteins, werken in de cel en voor welke soorten transplantatiegerelateerde schade er bewijs is dat deze eiwitten daadwerkelijk beschermend werken. In **hoofdstuk 3** is de aanwezigheid van de heat shock proteins; heme oxygenase-1 (HO-1) en heat shock protein-A1A (HSPA1A) gemeten in een model voor overleden hersendode orgaan donatie. Uit **hoofdstuk 3** is duidelijk dat HO-1 en HSPA1A meer aanwezig zijn na hersendood. De hypothese is dat cellen deze beschermde eiwitten niet snel genoeg produceren om goede bescherming te bieden tegen hersendoodgerelateerde schade. Daarom is in **hoofdstuk 4 en 5** getracht het beschermde eiwit HSPA1A in hogere concentraties in de cel aanwezig te krijgen voordat de donor hersendood is. Het verhogen van de expressie van dit eiwit is gedaan door het medicijn geranylgeranylaceton oraal toe te dienen, echter was er geen verhoogde expressie van het eiwit HSPA1A te zien. Vervolgens hebben we een potenter middel genaamd Nyk9354, wat gebaseerd is op geranylgeranylaceton, toegediend. We zien in **hoofdstuk 5** dat toedienen van dit middel een beschermende werking heeft voor de nier. In **hoofdstuk 6** is een overzicht gemaakt van alle gepubliceerde studies waarbij een behandeling is vergeleken in de overleden donor. Hierbij zijn alleen studies met mensen geïnccludeerd waarbij de studie opzet

een gerandomiseerd onderzoek betrof. Uit het gepubliceerde onderzoek wat we hebben vergeleken blijkt dat de beschermende effecten van de bestudeerde behandelingen gering zijn en dat studies niet goed met elkaar vergeleken kunnen worden. De conclusie van **hoofdstuk 6** is dat er tot dus ver weinig bewijs is dat een specifieke behandeling van de donor werkt, met uitzondering van een goede ventilatie en het realiseren van een stabiele bloeddruk.

Om een strategie te vinden voor het behandelen van een donor is een goed inzicht in hoe schade optreedt belangrijk. In **hoofdstuk 7** hebben we een nier beschadigd door de bloedtoevoer te stoppen voor 45 minuten, vervolgens zijn de nieren na vier uur en 24 uur bestudeerd. Het viel op dat naast sterke activatie van het aangeboren immuunsysteem, het metabolisme van de niercellen aangetast was. Zo werd duidelijk dat de mitochondriën van de niercellen beschadigd waren en dat deze meer vetten gingen gebruiken als energiebron omdat de suikervoorraad niet meer toereikend was. Een therapie gericht op het verbeteren van de energiebalans in de donor zou wellicht de nier kunnen helpen tegen de schade die een donornier ondergaat voordat deze getransplanteerd wordt.

In **hoofdstuk 8** hebben we stukjes weefsel van donornieren verzameld die of goed of suboptimaal functioneerde na transplantatie. We hebben naar het verschil in eiwitexpressie van deze twee groepen gekeken om inzicht te krijgen in wat de oorzaak is dat sommige donororganen goed functioneren na transplantatie terwijl andere organen een slechte of suboptimale functie hebben. In dit hoofdstuk werd duidelijk dat nieren die goed functioneerde een hogere expressie hadden van anti-oxidanten, terwijl nieren die minder goed functioneerde meer eiwitten tot expressie hadden welke gerelateerd zijn met ontsteking. Ook konden we aan de hand van het eiwitprofiel de donornieren groeperen in slechte of goede donoren. De transplantatie gemeenschap heeft een grote behoefte aan moleculaire eindpunten om de kwaliteit van een donororgaan in te schatten. Dit zou de keuze of een orgaan wel of niet getransplanteerd moet worden beter kunnen begeleiden. In **hoofdstuk 8** laten we zien dat dit mogelijk is met stukjes nierweefsel van de donor. Het analyseren van nierweefsel is niet de meest gewenste optie, het afnemen van nierweefsel kan de donornier beschadigen en het tijdstip waarop het weefsel wordt afgenomen is pas tijdens de donoroperatie. Een beter medium zou bloed zijn, dit kan eerder worden afgenomen en de nier blijft ongedeerd. In Engeland is sinds een paar jaar een grote biobank beschikbaar waarbij landelijk bloed, urine en nierweefsel wordt opgeslagen van overleden donoren. Echter het tijdstip dat bloed wordt afgenomen en netjes wordt opgeslagen kan variëren, zeker omdat het bloed in meerdere ziekenhuizen wordt afgenomen. In **hoofdstuk 9** hebben we gemeten wat het effect is van de tijd tussen afname en opslag van het bloed op het meten van de hoeveelheid eiwitten in het bloed. We laten zien dat zelfs wanneer bloed voor 48 uur op kamertemperatuur wordt bewaard, dit nog steeds een goede kwaliteit meting op kan leveren voor massa spectrometrie.

Alles samen genomen is het duidelijk geworden dat heat shock proteïns een belangrijke rol spelen in transplantatie en dat deze al vroeg na het ontstaan van hersendood worden geproduceerd door de cel. Het verhogen van deze eiwitten zou de kwaliteit van de donornier kunnen verbeteren. Andere associaties met een goede kwaliteit donornier zijn hoge expressie van anti-oxidanten en lage expressie van ontstekingsfactoren.

