



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Liver transplantation : chimerism, complications and matrix metalloproteinases**

Hove, W.R. ten

### **Citation**

Hove, W. R. ten. (2011, October 4). *Liver transplantation : chimerism, complications and matrix metalloproteinases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17891>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17891>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 9

## **Nederlandse samenvatting**

109

## **Introductie**

In december 1963 verscheen de eerste publicatie over levertransplantatie van dr. Thomas Starzl. Hij beschreef hierin drie transplantatieprocedures. Een jongen van 3 jaar oud overleed tijdens de operatie door massaal bloedverlies. Twee volwassen mannen ondergingen een technisch succesvolle procedure, maar beiden overleden binnen enkele weken aan longembolieën.

110

De eerste levertransplantatie in Nederland werd in 1966 uitgevoerd in Leiden, maar de patiënt overleed tijdens de procedure door stollingsproblemen. Het duurde nog vele jaren tot levertransplantatie een erkende, volwaardige behandeling werd bij zeer ernstig leverfalen. Nu worden levertransplantaties in Nederland uitgevoerd in drie centra: Groningen (sinds 1979), Rotterdam (sinds 1986) en Leiden (sinds 1992). Aanvankelijk gingen de meeste zorgen uit naar verbetering van chirurgische technieken en het controleren van de bloedstolling. Met het verbeteren van de directe overleving werd het controleren van de afstotingsreactie belangrijk en inmiddels wordt veel onderzoek verricht naar de consequenties van langetermijnoverleving. Ook al is de 5-jaarsoverleving inmiddels zo'n 85%, het risico van chirurgische complicaties, van afstoting, van galwegcomplicaties en van infecties is onverminderd aanwezig.

## **Chimerisme**

Verskillende aspecten van levertransplantatie komen in dit proefschrift aan de orde. Het centrale thema is chimerisme. Deze term stamt uit de Griekse mythologie, waarin de Chimaera een monsterlijk wezen was met het hoofd van een leeuw, het lichaam van een geit en de staart van een slang. Meer recent zijn verschillende fantastische chimere wezens beschreven in de (tevens verfilmde) boeken van Joanne Kathleen Rowling. In de wetenschap spreken we van chimerisme als cellen met verschillende genetische achtergronden voorkomen in één individu.

Na transplantatie zijn er twee vormen van chimerisme: ten eerste kunnen in het getransplanteerde orgaan cellen van de ontvanger zich nestelen en ten tweede kunnen vanuit het transplantaat cellen elders in de ontvanger terecht komen.

Over de klinische betekenis van chimerisme wordt al decennialang

gespeculeerd. Wanneer in het transplantaat schade ontstaat, bijvoorbeeld door ischemie (zuurstoftekort) of afstoting, zou dit door de ontvanger gerepareerd kunnen worden, wat leidt tot chimerisme. Een tweede hypothese is dat chimerisme kan leiden tot tolerantie voor het getransplanteerde orgaan. Meer cellen zijn dan immers afkomstig van de ontvanger. Als de ontvanger het orgaan beter tolereert, kan wellicht minder medicatie worden gegeven om afstoting tegen te gaan. Chimerisme als proces is dus intrigerend en bovendien mogelijk van belang voor de klinische praktijk.

111

De technieken om chimerisme te bestuderen, berusten op verschillen tussen donor en ontvanger. Dit noemen we mismatches. Wanneer donor en ontvanger niet hetzelfde geslacht hebben, kan het mannelijke Y-chromosoom worden gebruikt om de oorsprong van de cellen vast te stellen. De studies die worden beschreven in de hoofdstukken 2 en 3 zijn op dit principe gebaseerd.

In **hoofdstuk 2** hebben we mannelijke ontvangers geselecteerd die een lever ontvingen van een vrouwelijke donor. In de getransplanteerde lever werd gezocht naar cellen met een Y-chromosoom, afkomstig van de ontvanger. Dubbelkleuringen met verschillende antilichamen werden gebruikt om vast te stellen wat voor soort cellen dit nu waren. Het ligt voor de hand dat circulerende bloedcellen van de ontvanger afkomstig zijn, maar het bleek dat ook endotheelcellen, die de bloedvaten bekleden, afkomstig kunnen zijn van de ontvanger. Dit was al eerder beschreven. Tevens werd gevonden dat galwegepitheel, bekleding van de galwegen en zelfs hepatocyten, de levercellen zelf, afkomstig kunnen zijn van de ontvanger. Dit kan eigenlijk alleen worden verklaard door circulerende stamcellen van de ontvanger, die zich nestelen in de getransplanteerde lever en uitgroeien tot verschillende celtypes. In deze studie werd dus chimerisme aangetoond na levertransplantatie.

De studie beschreven in **hoofdstuk 3** betreft hetzelfde onderwerp, maar vanuit een ander perspectief. Nu werd gekeken naar patiënten die waren behandeld met een beenmerg-stamceltransplantatie, meestal voor een hematologische maligniteit zoals leukemie of een lymfoom. Vrouwelijke patiënten werden onderzocht die beenmerg ontvingen van een mannelijke donor en bij wie nadien leverweefsel was onderzocht. Ook nu werd gekeken naar de aanwezigheid van een Y-chromosoom, in dit geval passend bij cellen van donor-origine. In de lever bleken inderdaad cellen aantoonbaar afkomstig van de donor. Vaak ging het

om verschillende soorten bloedcellen, maar dubbelkleuringen toonden aan dat het soms echt om levercellen ging. Zo werd chimerisme aangetoond in de lever na beenmerg-stamceltransplantatie.

## **Matrix metalloproteinasen en complicaties na levertransplantatie**

112

Het tweede thema van dit proefschrift, naast chimerisme, betreft matrix metalloproteinasen (MMP's). MMP's zijn belangrijke enzymen bij de opbouw en afbraak van bindweefsel. Ze spelen een rol bij groei en wondgenezing, maar ook bijvoorbeeld bij aderverkalking, longemfyseem en kwaadaardige ziekten. In de lever werden met name MMP-2 en MMP-9 onderzocht. We hebben de genetische variatie, polymorfismen, van deze MMP's bestudeerd in relatie tot verschillende processen na levertransplantatie. Ook werd gekeken naar serumspiegels van deze MMP's.

De studie beschreven in **hoofdstuk 4** behandelt de relatie van deze MMP's met afstoting en ischemie-reperfusieschade. Wanneer de donorlever enige tijd niet doorbloed is geweest, ontstaat schade door zuurstoftekort (ischemie). Het opnieuw doorbloeden van de lever kan die schade juist verergeren. Dit proces wordt ischemie-reperfusieschade genoemd. Er werd geen duidelijke relatie gevonden tussen genetische MMP polymorfismen en afstoting of ischemie-reperfusieschade. Wel werd, zoals we na eerdere studies al verwachtten, een daling van de MMP-2 en een stijging van MMP-9 spiegels gezien na transplantatie, onafhankelijk van het genotype.

In **hoofdstuk 6** (hoofdstuk 5 komt later aan de orde) werd opnieuw gekeken naar MMP-2 en MMP-9 genetische polymorfismen, maar nu in relatie tot galwegstricturen na levertransplantatie. Lekkage van gal en galwegvernauwingen (stricturen) zijn de meest voorkomende complicaties van de galwegen na levertransplantatie. Ze worden onderverdeeld in stricturen bij de aanhechting van de donorgalweg met de ontvangergalweg (anastomotische stricturen) en vernauwingen op andere plaatsen in de galwegen, de niet-anastomotische stricturen (NAS). Deze hebben we bestudeerd en het bleek dat een bepaald MMP-2 genotype van zowel de donor als de ontvanger significant geassocieerd was met NAS. Naast eerder beschreven oorzaken van deze galwegstricturen, zoals ischemie, schade door galzouten, eerdere chronische leverziekte of een virusinfectie, blijkt de genetische aanleg van donor en ontvanger dus van belang.

Nu we zoveel informatie hadden verzameld over galwegstricturen (314 levertransplantaties uit het LUMC-Leiden en het UMCG-Groningen), wilden we nagaan of het ontstaan van deze stricturen voorspeld kon worden met alledaagse klinische testen. De uitkomsten hiervan zijn beschreven in **hoofdstuk 5**. Leverchemie en echografie van de lever worden standaard toegepast na levertransplantatie en er is een overduidelijke relatie met de aanwezigheid van galwegstricturen. Maar de voorspellende waarde van deze onderzoeken voor het ontstaan van galwegstricturen is nauwelijks onderzocht. Een ingewikkeld statistisch model, een tijd-afhankelijke Cox regressie analyse, wees uit dat een verhoogd gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT) en verwijde galwegen bij echo-onderzoek een onafhankelijk voorspellende waarde hebben voor het ontstaan van galwegstricturen.

113

### **Chimerisme en matrix metalloproteinasen**

De belangrijke thema's van dit proefschrift, chimerisme en MMP's, komen samen in hoofdstuk 7. Donor/ontvanger mismatches voor MMP polymorfismen werden geselecteerd en chimerisme na levertransplantatie kon worden aangetoond in zowel leverweefsel als in bloedmonsters. Ook werd een associatie gevonden tussen rejectie en MMP-2 chimerisme in de lever. De pathofysiologische betekenis van deze associatie is overigens nog onduidelijk.

### **Conclusie**

In de diverse studies van dit proefschrift werd chimerisme overtuigend aangetoond. Endotheelcellen, galwegepitheelcellen en levercellen in de getransplanteerde lever blijken afkomstig te kunnen zijn van de ontvanger. Na beenmerg-stamceltransplantatie kunnen gedifferentieerde cellen van de donor gevonden worden in leverweefsel. Maar wat is nu de klinische betekenis van dit fenomeen? Decennialang is gespeculeerd over een relatie tussen chimerisme en tolerantie voor het getransplanteerde orgaan. Om dit te bestuderen is het belangrijk de aard en het aantal chimere cellen precies te kunnen bepalen in grote groepen patiënten. Het identificeren van chimere cellen bleek soms mogelijk, maar soms ook niet, afhankelijk van de gebruikte technieken. Het kwantificeren van chimerisme bleek bijzonder lastig. Vaak was maar weinig leverweefsel beschikbaar, soms bleek het van matige kwaliteit en afhankelijk van de gebruikte techniek kon maar een beperkte selectie van donor/ontvanger combinaties worden bestudeerd. Selectie op

donor/ontvanger MMP genotype leverde een relatief groot aantal mismatches op, maar met deze techniek was differentiëren naar celtype juist weer niet mogelijk. Chimerisme is dus overtuigend aanwezig, maar de klinische relevantie blijft vooralsnog onduidelijk.

114

Matrix metalloproteinasen spelen een belangrijke rol in bindweefselprocessen, ook na levertransplantatie. We vonden geen relatie tussen MMP polymorfismen en ischemie-reperfusieschade of afstoting. Wel vonden we een sterke relatie tussen een specifiek MMP-2 genotype, van donor én ontvanger, en niet-anastomotische galwegstricturen. Op deze wijze kunnen patiënten worden geïdentificeerd die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van dit type galwegstricturen.

De voorspellende waarde van routine leverchemie en echografie werd onderzocht voor de vroegdetectie van galwegvernauwingen. Verwijde galwegen bij lever echografie en een verhoogd gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GT) bleken een onafhankelijk voorspellende waarde te hebben voor het ontstaan van deze galwegstricturen. Dit is van belang om deze belangrijke galwegcomplicaties vroeg te diagnostiseren en te behandelen.

**Concluderend** kan worden gesteld dat chimerisme na levertransplantatie, zowel vanuit de nieuwe lever als vanuit het beenmerg van de ontvanger, overtuigend is aangetoond, maar dat de klinische betekenis onopgehelderd blijft. Het sequentieel verrichten van lever echografie en het bepalen van gamma-glutamyltranspeptidase in serum is van klinische waarde bij het vroegtijdig opsporen van galwegstricturen, zodat deze tijdig kunnen worden behandeld. Daarnaast heeft het onderzoek naar matrix metalloproteinasen aangetoond dat er een duidelijke relatie is van een specifiek MMP-2 genotype met het ontstaan van galwegstricturen, hetgeen ook kan helpen hoog-risicopatiënten te identificeren. Daarnaast zijn er ook functionele veranderingen in de MMP spiegels tijdens afstoting en ischemie-reperfusieschade na levertransplantatie, maar die zijn niet erfelijk bepaald.