



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Hemodialysis vascular access failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies**

Bezhaeva, T.

### **Citation**

Bezhaeva, T. (2019, March 7). *Hemodialysis vascular access failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68702>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68702>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/68702>

**Author:** Bezhaeva, T.

**Title:** Hemodialysis vascular access failure: novel pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies

**Issue Date:** 2019-03-07

## Nederlandse Samenvatting

Niertransplantatie is momenteel de beste behandeling voor chronisch nierfalen, er is echter een groot tekort aan donoren en sommige patiënten zijn niet in de conditie om veilig een niertransplantatie te ondergaan. Derhalve zijn 40% van de patiënten met eindstadium nierfalen nog steeds afhankelijk van dialyse. De meest voorkomende vorm van dialyse is hemodialyse. Tijdens de hemodialyse behandeling wordt het extracorporeel verwijderen van afvalstoffen en het verwijderen van vloeistoffen direct via het bloed uitgevoerd. Om de hemodialyse procedure te beginnen, is er een toegang tot een bloedvat met een hoge bloedstroomsnelheid nodig. Tot op het heden is de arterioveneuze fistel (AVF), een directe verbinding tussen een arterie en een vene, de gouden standaard van hemodialyse vaattoegang.

Complicaties van de vaattoegang zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit voor patiënten met eindstadium nierfalen. Om de vaattoegang te kunnen verbeteren is het van groot belang om de onderliggende mechanismen achter AVF dysfunctie beter te begrijpen. Alleen dan kunnen nieuwe effectieve therapieën worden ontwikkeld.

Het onderzoek in dit proefschrift is gericht op het beter begrijpen van de pathofysiologie van vaattoegang disfunctie, en nieuwe therapeutische targets te identificeren om de vaattoegang voor dialyse te verbeteren.

## Nieuwe inzichten in de pathobiologie van AVF

### Inflammatie in AVF maturatie

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het proces van vaatadaptatie na het maken van de AVF gepaard gaat met een excessieve inflammatoire response.

In **hoofdstuk 2 en 3** van dit proefschrift zal de bijdrage van inflammatie op AVF maturatiefalen worden bestudeerd.

Gebaseerd op bestaande kennis dat de toll-like receptor 4 (TLR4) gemedieerde inflammatoire response bijdraagt aan verschillende vaatziekten, wordt in **hoofdstuk 2** van dit proefschrift de specifieke rol van TLR4 homolog RP105 met betrekking tot vaatremodelering, inflammatie, en gladde spiercelfunctie in een muis model van AVF falen beschreven.

Een meer gedetailleerde analyse van het effect van RP105 deficiëntie op de inflammatoire response toonde een sterke accumulatie van anti-inflammatoire macrofagen en een vermindering in de hoeveelheid pro-inflammatoire macrofagen. Daarnaast resulteerde de afwezigheid van RP105 in een duidelijke vermindering van de hoeveelheid gladde spiercellen in de AVF in muizen. Een onverwachte bevinding in deze studie was dat RP105 vermindering de veneuze en arteriële gladde spiercellen anders beïnvloed. Samenvattend heeft de deletie van RP105 impact op de verschillende celtypes die betrokken zijn bij AVF maturatie. Om de uitkomsten van AVFs te verbeteren is het van

belang om toekomstige TLR4/RP105 gerichte therapieën cel specifiek te maken om de vasculaire response in de juiste richting te leiden.

De volgende stap in het begrijpen van de rol van inflammatie in AVF maturatie was om te testen of het remmen van de vroege inflammatoire response in de vaatwand resulteert in een betere uitkomst van AVFs. In **hoofdstuk 3** van dit proefschrift wordt liposomaal prednisolon, een bekende anti-inflammatoire stof, toegediend in muizen met een AVF. Door de incorporatie van prednisolon in de liposomen wordt een optimale locatie-specifieke concentratie van het geneesmiddel bereikt waardoor minder systemische bijwerkingen optreden van prednisolon. Dit onderzoek liet zien dat behandeling met liposomaal prednisolon resulteert in een 83% verminderingen van ontstekingscellen in de vaatwand en een bijna 50% toename in het lumenoppervlak van de AVF. Daarom zou liposomaal prednisolon een strategie kunnen zijn om de bruikbaarheid van AVFs als vaattoegang voor dialyse te verbeteren. Het effect van liposomaal prednisolon om AVFs te verbeteren in patiënten met nierfalen wordt momenteel geëvalueerd in de LIPMAT studie (clinicaltrials.gov ID NCT02495666), een dubbel geblindeerde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde klinische studie.

### **Stimulatie van outward remodeling - een nieuwe optie om AVFs te verbeteren?**

De meeste studies die zijn verricht om AVF functie te verbeteren richten zich op de ontwikkeling van strategieën ter vermindering van intimal hyperplasie. Er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat het bevorderen van de groei van de betrokken bloedvaten (outward remodeling) een goede optie zou kunnen helpen om AVF falen te voorkomen.

Het hormoon relaxin (RLN2) speelt mogelijk een rol in de groei van bloedvaten. Relaxin draagt immers in belangrijke mate bij aan de aanpassing van bloedvaten tijdens de zwangerschap (met name vasodilatatie). Zowel RLN2 als de relaxin-receptor (RXFP1) komen tot expressie in de wand van bloedvaten. In **hoofdstuk 4** van dit proefschrift wordt onderzocht wat het effect is van het wegnemen van relaxin op AVFs in muizen die geen relaxin-receptor hebben. Onze hypothese is dat het ontbreken van RXFP1 resulteert in een verminderde outward remodeling. In dit onderzoek leidde een tekort aan RXFP1 inderdaad tot een 22% vermindering in vaatoppervalk ter plaatse van veneuze component van de AVF.

Een van de voornaamste fysiologische werkingen van relaxin is het remodelleren van extracellulaire matrix componenten zoals collageen en elastine in de cervix en myometrium tijdens de zwangerschap. In ons onderzoek observeerden wij een 43% vermindering in de hoeveelheid elastine in de lesies van RXFP1 deficiënte muizen. Dit kwam overeen met een 41% reductie in elastase activiteit, wat aangeeft dat RXFP1 een belangrijke regulator is van elastine degradatie tijdens AVF maturatie.

De interacties van relaxin met de relaxin receptor bevordert inflammatie. In ons onderzoek ontdekten we dat RXFP1 deficiëntie ook de vaatinflammatie in AVF beïnvloedt, geïllustreerd door een 6-voudige toename van leukocyten in de vaatwand, en een 2-voudige verhoging van MCP-1 expressie, een belangrijk pro-inflammatoir cytokine. Ook in humane AVFs konden we aantonen dat de expressie niveaus van

RXFP1 en RLN verhoogd zijn ten opzicht van normale bloedvaten. Deze bevinding ondersteunt de potentie van relaxin als therapeutisch target bij het stimuleren van AVF maturatie.

### Vervolgonderzoek

Een van de meest opmerkelijke bevindingen in dit proefschrift is het verschil tussen de anatomische origine, genexpressie profiel en functioneel gedrag van arteriële en veneuze gladde spiercellen.

In **hoofdstuk 5** van deze thesis wordt de anatomische origine van VSMCs in stenotische lesies besproken. Tot het heden werden gladde spiercellen die migreerde van de middenlaag van bloedvaten (tunica media) gezien als de meest prominente oorsprong van neointimal cellen. Recent onderzoek wijst echter uit dat veneuze adventitiële fibroblasten, circulerende progenitor cellen, en arteriële gladde spiercellen ook bijdragen aan stenose in AVFs.

### Beyond arteriovenous fistulas

Hoewel een AVF de meest gebruikte vorm van vaattoegang is, zijn geschikte venen niet altijd beschikbaar. Het gebruik van kunststof bloedvaten wordt beperkt door slechte uitkomsten, waarbij de kunststof vaten veelal dichtgroeien en verstopt raken en een hoog risico van infectie met zich mee brengen. Tissue-engineered bloedvaten zijn een veelbelovende oplossing om de nadelen van synthetische, en pathologische vaten omzeilen.

De afgelopen jaren hebben wij een methode ontwikkeld waarbij nieuwe bloedvaten worden gemaakt door de patiënt zelf, door een polymeer staafje onderhuids te implanteren. De zogenaamde vreemd lichaamsreactie leidt tot de formatie van een fibrocellulaire weefselcapsule, die gebruikt kan worden als lichaamseigen bloedvat. Tot op het heden blijft de origine van de cellen in deze weefselcapsule onbekend. In **hoofdstuk 6** van dit proefschrift wordt de contributie van beenmerg cellen in weefsel capsule vorming onderzocht. Polymere staafjes werden onderhuids geïmplanterd in ratten die een beenmerg transplantatie van speciaal-gelabelde cellen (met GFP) hebben gekregen. Een nierfalenmodel werd ook geïncorporeerd, aangezien het doel is om deze weefsel capsules te implementeren als vaat toegang in patiënten met eindstadium nierfalen.

In de vroege fase na het implanteren van de staafjes bestaan de weefselcapsules grotendeels uit macrofagen. Gemiddeld bleek 13% van de macrofagen in de weefselcapsules afkomstig uit het beenmerg. Tijdens de ontwikkeling van de weefselcapsule veranderd het weefsel van ontstekingsweefsel met macrofagen in granulatiweefsel, vooral bestaand uit myofibroblasten. De macrofaag naar myofibroblast differentiatie leek een belangrijke rol te spelen in de vorming van de weefsel capsule aangezien 26% van de GFP- myofibroblasten een macrofaag marker tot expressie brachten.

Deze resultaten geven aan dat cellen vanuit het beenmerg en lokale cellen uit de

onderhuid bijdragen aan de weefselcapsule vorming. De aanwezigheid van nierfalen had geen invloed op de vorming van de weefselcapsules, wat aangeeft ons doel versterkt van het toepassen van deze techniek in patiënten met eind stadium niet falen.

Tot slot geeft **hoofdstuk 7** een beschouwing en discussie van alle studies die in dit proefschrift zijn beschreven.