



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel diagnostics and therapeutics to prevent injury in native and transplanted kidneys

Groeneweg, K.E.

Citation

Groeneweg, K. E. (2021, September 7). *Novel diagnostics and therapeutics to prevent injury in native and transplanted kidneys*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3209248>

Version: 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/1887/3209248>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3209248> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Groeneweg, K.E.

Title: Novel diagnostics and therapeutics to prevent injury in native and transplanted kidneys

Issue Date: 2021-09-07

Chapter 8

Addendum

Dutch summary – Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Dankwoord

Dutch summary – Nederlandse samenvatting

Progressie van nierschade in natieve (nieren waarmee iemand wordt geboren) en getransplanteerde nieren heeft grote gevolgen voor de kwaliteit van leven en overleving van de patiënt. Chronische nierziekten leidden in 2017 tot 1,2 miljoen doden wereldwijd en waren de 12^e meest voorkomende oorzaak van sterfte.¹ Dit leidde tot 35,8 miljoen verloren levensjaren (gecorrigeerd voor levenskwaliteit). Hoewel niertransplantatie de kwaliteit van leven en levensverwachting van veel patiënten verbetert, beperkt schade in de getransplanteerde nier de gezondheidswinst.² Dit maakt vroege herkenning en preventie van nierschade in zowel natieve als getransplanteerde nieren van groot belang. De huidige strategie voor het herkennen van nierschade berust op relatief oude biomarkers als kreatinine en eiwituitscheiding in de urine. Deze markers zijn tekenen van reeds uitgebreide nierschade. Het beperken van progressie van de nierschade wordt momenteel gedaan door het reguleren van de bloeddruk, verminderen van eiwituitscheiding in de urine en bevorderen van een gezonde levensstijl.

Nieuwe biomarkers zijn van essentieel belang voor het herkennen van nierschade in een vroeg stadium wanneer dit nog niet zichtbaar is met stijging van het serum kreatinine of eiwituitscheiding in de urine. Hiervoor zijn twee potentiële biomarkers, IGFBP7 en TIMP-2, geanalyseerd in **hoofdstuk 2** in de context van progressieve nierschade. De biomarkers bleken eerder reeds van toegevoegde waarde in de context van acute nierschade,^{3,4} maar waren nog niet uitgebreid onderzocht in chronische nierschade. Hoofdstuk 2 beschrijft hogere concentraties van IGFBP7 en TIMP-2 in bloed van patiënten met diabetische nefropathie (nierschade ten gevolge van diabetes). In mindere mate is dit tevens het geval bij patiënten met diabetes en een relatief goede nierfunctie. Zoals verwacht waren IGFBP7 concentraties in het bloed van diabetes patiënten die een nier of nier-pancreas transplantatie hadden ondergaan lager. Echter TIMP-2 concentraties bleven hoog in diabetes patiënten na een transplantatie. Dit werd ondersteund door een longitudinale studie waarin diabetespatiënten werden vervolgd in het eerste jaar na een nier-pancreas transplantatie. Na één jaar waren IGFBP7 concentraties persisterend lager, terwijl TIMP-2 concentraties na één jaar weer op vergelijkbaar niveau waren met de waarden van voor de transplantatie. In andere woorden, TIMP-2 en IGFBP7 zijn wellicht interessante biomarkers voor het in kaart brengen van vroege nierschade.

Gezien de uitgebreide vasculaire schade in diabetes patiënten,⁵ analyseerden we vervolgens long noncoding RNA's (lncRNAs). Deze lncRNAs zijn blijken bij recent onderzoek te associëren met vasculaire schade.^{6,7} In **hoofdstuk 3** zijn in een pilot 40.173 lncRNAs onderzocht in zes gezonde controles en zes patiënten met diabetische nefropathie. Hieruit werden negen veelbelovende lncRNAs geselecteerd en onderzocht in het bovenstaande cohort. MALAT1, LIPCAR en LNC-EPHA6 waren in het bloed in hogere mate aanwezig bij patiënten met diabetische nefropathie. Binnen één jaar na nier-pancreastransplantatie

normaliseerden deze lncRNAs weer. Daarnaast correleerden LIPCAR en LNC-EPHA6 significant met de vasculaire marker soluble thrombomodulin en correleerden MALAT1, LIPCAR en LNC-EPHA6 met enkele vasculair specifieke micro RNA's. Dit ondersteunt de associatie van deze drie lncRNAs met vasculaire schade. In andere woorden, ondanks dat verdere analyse van deze lncRNAs gewenst is, verschaffen deze lncRNAs mogelijk een nieuwe mogelijkheid voor het monitoren van vasculaire schade in diabetes patiënten.

Wanneer sprake is van progressie naar eindstadium nierfalen, is een niertransplantatie de behandeling van voorkeur, wat betreft de levensverwachting en de kwaliteit van leven.⁸ Naast de voordelen die een niertransplantatie biedt, gaat een transplantatie ook gepaard met onzekerheden. Er bestaat altijd het risico op het ontstaan van resectie en de schade die hierop volgt.^{9,10} Eén van de karakteristieken van resectie is (micro)vasculaire schade.¹¹ Daarom hebben wij de in hoofdstuk 3 geselecteerde lncRNAs onderzocht in een cohort van ontvangers van een transplantatienier met acute resectie. In **hoofdstuk 4** bleek LNC-EPHA6 verhoogd te zijn tijdens ten tijde van resectie, vergeleken met gezonde controles. Dit niveau normaliseerde het jaar na transplantatie. De correlatie tussen LNC-EPHA6 en soluble thrombomodulin werd in dit hoofdstuk wederom bevestigd.

Met name antistof gemedieerde resectie (ABMR) kan leiden tot ernstige schade in een getransplanteerde nier.^{12,13} ABMR is een zeldzame aandoening en behandeling is gebaseerd op gebrekkig bewijs en klinische ervaring.¹⁴ Risicoschatting tijdens het opwerken voor transplantatie is van groot belang voor het voorkomen van ABMR na transplantatie. In **hoofdstuk 5** werden de incidentie en risicofactoren van ABMR onderzocht in een groep ontvangers van een nier van een ongerelateerde donor (geen familie). Een evidente meerderheid van de groep met ABMR bleek te bestaan uit vrouwelijke ontvangers die een nier hadden ontvangen van hun echtgenoot. Mogelijk is dit het gevolg van voorgaande zwangerschappen, waarbij in de vrouwelijke ontvanger een antistof respons op gang is gekomen tegen de vader van het ongeborn kind (en daarmee tegen de latere donor van de nier). Vanwege kleine aantallen werd een correlatie tussen ABMR en zwangerschappen niet gevonden. Retrospectief bleken donor specifieke antistoffen reeds voor transplantatie aanwezig in de meerderheid van de patiënten met ABMR. Een nauwkeurige methode voor het aantonen van antistoffen (de single bead assay) toonde voor transplantatie donor specifieke antistoffen in 83% van de vrouwelijke ontvangers van een nier van hun echtgenoot. Bij de huidige methode was dit slechts 17%. Kortweg, implementatie van de single antigen bead assay in de standaard risicoschatting voor transplantatie kan bijdragen aan het voorkomen van ABMR in deze groep.

Chronische schade in een transplantatienier wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van fibrose heeft verschillende oorzaken. Een belangrijke oorzaak van fibrosevorming is het gebruik van een calcineurineremmer als immunosuppressivum.¹⁵ Dit heeft geleid tot het onderzoek in **hoofdstuk 6**, waarbij het doel was gesteld om mesenchymale stromale celtherapie (MSC) te starten als immuunsuppressief alternatief voor een

calcineurineremmer. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden MSC's toegediend aan niertransplantatiepatiënten zes en zeven weken na transplantatie, waarna de calcineurineremmer werd gestopt. Protocollaire nierbiopten op 4 en 24 weken toonden vergelijkbare mate van fibrose tussen de controle groep en de groep de MSC groep. Staken van de calcineurineremmer leidde niet tot toegenomen rejectierisico (3% in MSC groep). Interessant om te benoemen is dat regulatoire T-cellen 24 weken na transplantatie significant hoger bleken in de MSC groep vergeleken met de controle groep. MSC therapie lijkt daarom een veelbelovend alternatief voor het gebruik van calcineurineremmers in niertransplantatie met een vergelijkbaar rejectierisico.

Samenvattend vonden we specifieke tubulaire en vasculaire markers die geassocieerd zijn met het ontstaan van chronische nierschade. Specifieke vasculaire lncRNAs nemen toe bij diabetische nefropathie en dalen na nier-pancreastransplantatie. Tubulaire markers IGFBP7 en TIMP-2 zijn toegenomen in diabetes. IGFBP7 daalt wanneer sprake is van een betere nierfunctie, terwijl hoge TIMP-2 levels persisteren na nier-pancreastransplantatie. Ondanks dat deze markers nog niet geïmplementeerd kunnen worden in het diagnostische proces, tonen wij hun potentieel als biomarker en dragen zij bij aan een beter begrip van de pathofysiologie van nierschade. Daarnaast toonden wij de toegevoegde waarde van de single antigen bead assay in de risicoschatting voor transplantatie voor vrouwelijke ontvangers, wat mogelijk gevallen van ABMR kan voorkomen. Tenslotte werd MSC therapie beschreven als een toepasbaar alternatief voor langdurig gebruik van een calcineurineremmer, met vergelijkbare mate van fibrosevorming en een mogelijke regulatoire respons.

References

1. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(5): 251.
2. Sussell J, Silverstein AR, Goutam P, et al. The economic burden of kidney graft failure in the United States. *Am J Transplant* 2020; 20(5): 1323-33.
3. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 2014; 9(3): e93460.
4. Duse F, Edayadiyil-Dudásova M, Thielmann M, et al. Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 76.
5. WHO. Geneva, Switzerland. Global report on diabetes 2016. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=4A26D369EAE6E7F61BFBFD8DFC58B7B7?sequence=1. 2018.
6. Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(6): 360-73.
7. Ignarski M, Islam R, Müller RU. Long Non-Coding RNAs in Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13).
8. Gill JS, Schaeffner E, Chadban S, et al. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13(2): 427-32.
9. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9(3): 527-35.

10. Chand S, Atkinson D, Collins C, et al. The Spectrum of Renal Allograft Failure. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162278.
11. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 96-107.
12. Solar-Cafaggi D, Marino L, Uribe-Uribe N, Morales-Buenrostro LE. Antibody-mediated rejection in the Banff classifications of 2007 and 2017: A comparison of renal graft loss prediction capability. *Transpl Immunol* 2018; 51: 40-4.
13. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12(2): 388-99.
14. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med* 2018; 379(12): 1150-60.
15. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004; 78(4): 557-65.