

Samenvatting goedgekeurd eindverslag

september 2009

<p>Titel: NK cellen en NK receptoren in niertransplantatie</p>
<p>Projectcode: 2130</p>
<p>Projectleider: J. van Bergen, I.I.N. Doxiadis, LUMC, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie</p>
<p>Samenwerking:</p>
<p>Programma: Open Onderzoeksprogramma (tweede ronde 2009) Onderzoekslijn: transplantatie Soort: onderzoek met menselijk materiaal; toegepast niet-klinisch Onderwerp: HLA-matching, afweercellen: Natural Killer cellen (NK-cellen), afstoting</p>
<p>Doel: Het onderzoeken van de invloed van NK-matching van donor en ontvanger (receptoren van natural killer cells en HLA-types) op het optreden van afstoting na niertransplantatie. Als die invloed groot genoeg is kan HLA-matching in de toekomst uitgebreid worden met NK-matching voor een lager risico op afstoting.</p>
<p>Samenvatting: Voor het voorkómen van afstoting na een niertransplantatie is het nodig vooraf weefselkenmerken te matchen tussen donor en ontvanger. Het gaat om HLA-types. HLA-genen coderen voor HLA-moleculen, die op de buitenkant van cellen zitten en in veel types voorkomen. Verschillen tussen ontvanger- en donor-HLA vergroten het risico op een reactie van het immuunsysteem van de ontvanger op de donornier. De matching vergelijkt het HLA van donor en ontvanger. T-cellen spelen een grote rol bij infecties door specifiek vreemde eiwitten van ziekteverwekkers te herkennen met receptormoleculen op hun buitenkant (T-cel-receptor). Echter, T-cellen kunnen ook een afweerreactie tegen donorcellen stimuleren als zij vreemd HLA specifiek herkennen. Medicatie na transplantatie onderdrukt deze reactie. Er is nog een ander type afweercel dat van cruciaal belang is bij afweer tegen infecties en mogelijk bij afstoting, de NK-cel (Natural Killer cell). T-cellen herkennen de aanwezigheid van vreemde eiwitten en vreemd HLA, NK-cellen reageren op de afwezigheid van lichaamseigen HLA. De NK-cel draagt receptormoleculen, de KIR (Killer Immunoglobuline Receptoren), die HLA-moleculen van cellen van het eigen lichaam herkennen, maar herkenning levert juist op dat de NK-cel <i>niet</i> reageert. NK-cellen ruimen zo met virus geïnficeerde cellen op omdat die vaak hun HLA-moleculen verliezen. Stel nu dat een ontvanger-NK-cel een donorcel ontdekt die niet het juiste lichaamseigen HLA draagt (passend bij zijn KIR-receptoren). Dan zal de NK-cel juist <i>wel</i> reageren op die donorcel. Deze reactie is sneller dan de T-cel-reactie en kan die op gang brengen. De NK-cel kan zo een rol spelen bij het ontstaan van afstoting. De KIR-receptoren komen voor in vele types. Elk type KIR past op een beperkt aantal HLA-types. Stel dat een ontvanger een bepaald HLA-type wel heeft, maar de donor niet: een HLA-mismatch. Als de ontvanger-NK-cellen een KIR-receptortype dragen dat past bij dit mismatch-HLA-type, kunnen die NK-cellen reageren op donorcellen die immers juist dat HLA-type missen (een NK-mismatch). Omdat er veel types HLA en KIR bestaan zijn er veel combinaties mogelijk. Het risico op NK-cel-reactie tegen een donornier is af te leiden van de matching van de KIR- en HLA-typering van de ontvanger en de HLA-typering van de donor. De huidige matching kijkt naar HLA-mismatches (T-cel-reactie) maar niet naar KIR-HLA-mismatches (NK-cel-reactie). De hypothese is dat KIR-HLA-mismatches tussen ontvanger en donor het risico op afstoting beïnvloeden, en dat HLA-matching uitgebreid met NK-matching het risico verder terugdringt. De onderzoekers zullen de HLA- en NK-matchingen bestuderen van 500 transplantaties die sinds 1995 in het LUMC en EMCR</p>

zijn uitgevoerd. HLA-gegevens en de resultaten van de transplantaties zijn bekend, KIR-typeringen worden bepaald met DNA-typering van opgeslagen materiaal. Vraagstelling: droegen NK-mismatches bij aan afstoting? Ten tweede, spelen juist wel activerende KIR een rol bij afstoting? Ten derde, verbetert KIR-typering de resultaten van HLA-matching?

Looptijd:

Aanvraag: 2005

Periode: 1 december 2006 - 1 december 2007

Duur: 1 jaar

Eindverslag: 13 maart 2009

Toegekende subsidie:

€ 78.879

Resultaten en conclusies:

Resultaten

Typering van KIR bij transplantaties: KIR-typeringen van bewaard materiaal van 469 ontvangers (LUMC 1995-2004); uiteindelijk van 397 transplantaties. De data is geanalyseerd volgens twee modellen: ten eerste, het voornoemde model NK-mismatch (HLA van ontvanger en donor; KIR van ontvanger); ten tweede het 'missing-KIR-ligand' model (KIR van de ontvanger, HLA van de donor; dit model is in gebruik bij beenmergtransplantatie).

De invloed van KIR op afstoting. Bij transplantaties met matching voor drie HLA-groepen (HLA-A, HLA-B, HLA-DR, n=137) was 0 of 1 NK-mismatch geassocieerd met 25 procent lagere transplantatoeverleving (10 jaar; ook na correctie voor andere factoren bij transplantatoeverleving zoals donor- en ontvangerleeftijd). Er was geen verband bij matching op slechts 2 HLA-groepen (HLA-A en HLA-B, n=260). NK-mismatches hingen niet samen met optreden van afstoting in de 18 maanden na transplantatie.

Activerende KIR : aanwezigheid van 0 of 1 activerende KIR vs. 1 of meer activerende KIR hing niet samen met transplantatoeverleving (tot 10 jaar) of het optreden van afstoting (18 maanden).

Conclusies

De studie onderzocht het verband tussen de resultaten van niertransplantatie en NK-mismatches tussen donor en ontvanger. Het gaat om mismatches van de KIR-receptoren op NK-cellen van de ontvanger en het HLA van de donor (NK, natural killer cells, een type afweercel).

De onderzoekers bepaalden de KIR-genen in 469 transplantaties (LUMC 1995-2004). Er was een statistisch significant verband tussen de matching van KIR en HLA en de transplantatoeverleving (NK-mismatch: 25 procent lagere transplantatoeverleving na 10 jaar). Het effect deed zich alleen voor in de groep transplantaties met HLA-matching op drie HLA-groepen (ca. 20 procent van de niertransplantaties).

Hiermee is voor het eerst onderbouwd dat NK-cellen waarschijnlijk bijdragen aan afstoting. NK-matching verbetert mogelijk de weefselmatching voor niertransplantatie. Het is aan te bevelen de medicatie na transplantatie aan te passen aan NK-mismatches (bv. ciclosporine onderdrukt NK-cellen niet).

Implementatie en vervolg:

Onderzoek om de resultaten te bevestigen in meer en grotere groepen.

Onderzoek naar het mechanisme waarop de KIR invloed uitoefenen na transplantatie.

Als NK-matching de resultaten van HLA-matching verbetert kan het in de toekomst een onderdeel worden van de matching voor transplantatie. NK-mismatches kunnen een rol spelen in de keuze van medicatie.

Publicaties, incl. promotie en proefschrift, octrooi:

Publicaties: 1 artikel in voorbereiding.

Promotie: niet