

Kolff Programma Samenvatting Senior Postdoc Beurs

Format 13 december 2010
Tekst 15 februari 2011

Titel: Premature T cell ageing in ESRD patients and the risk for rejection/infection after kidney transplantation
Projectcode: KSPB.10.0012
Projectleider: Dr. Michiel Betjes, Department of Nephrology, Erasmus Medical Center, Rotterdam
Programma: Kolff Programma 2010 Onderzoekslijn: nierziekten, afweer Soort: onderzoek met menselijk materiaal; fundamenteel/toegepast klinisch Onderwerp: veroudering van T-cellen, CMV, transplantatie-uitkomst
Doel project: Het ontrafelen van het ontstaan van de verstoorde afweer bij chronisch nierfalen, mn. de werking van T-cellen onder de hypothese dat de verstoring overeenkomt met versnelde veroudering van T-cellen. Het effect daarvan op afstoting en infectie na transplantatie. Uiteindelijk een betere afstemming van de medicatie na transplantatie aan de hand van een beoordeling van de T-cellen vóór transplantatie.
Samenvatting: Chronisch nierfalen heeft afwijkingen van het afweersysteem tot gevolg, oa. een verstoorde werking van de T-cellen. Deze afweercellen zijn verantwoordelijk voor afweerreacties die zich specifiek richten op een ziekteverwekker, bv. een virus. Hierdoor komt het dat de reactie op vaccinatie tegen de leverziekte Hepatitis-B bij dialysepatiënten gemiddeld laag is. Een verstoorde werking van de T-cellen hangt ook samen met risico op afstoting en infectie na transplantatie. Uit vooronderzoek bleek dat nierpatiënten na vaccinatie onvoldoende T-cellen aanmaken die gericht zijn op het Hepatitis-B-eiwit in het vaccin (HBs-antigeen-specifieke interleukine-2-producerende T-cellen). Verder hing chronische infectie met CMV (cytomegalovirus) samen met veranderingen aan de T-cellen die tot oa. hoger risico op hart- en vaatziekten leiden. Samengevat neemt bij nierpatiënten het aantal naieve T-cellen af en het aantal uitontwikkelde T-cellen relatief toe, en verslechtert chronische CMV-infectie de werking van de cellen. Het resultaat is minder aanmaak van gerichte T-cellen (bv. tegen Hepatitis-B-vaccin) en meer ontstekingsbevorderende T-cellen (pro-inflammatoire cytotoxische CD4-T-cellen). Deze bevindingen komen overeen met de kenmerken van het afweersysteem van gezonde oude mensen (80-100 jaar). Veroudering is van T-cellen is te herkennen aan enkele goed meetbare kenmerken (vermindering van aantal T-cellen die

recent uit de thymus in het bloed zijn gekomen en verlies van telomeerlengte van chromosomen van T-cellen). Deze veranderingen konden de onderzoekers in eerste experimenten aantonen.

De hypothese luidt dat de afwijkingen aan de T-cellen bij nierpatiënten te wijten zijn aan versnelde veroudering van het immuunsysteem. Door die te meten vóór transplantatie is het risico op afstoting en infectie na transplantatie beter in te schatten.

Vraagstelling. Het onderzoek vindt plaats met 200 transplantatiepatiënten.

1. Komt de verstoring van T-cellen bij chronisch nierfalen overeen met versnelde veroudering?
2. In hoeverre hangt de versnelde veroudering (gemeten met TREC-analyse en telomeerlengte-analyse) samen met de waargenomen verstoring van de T-cellen? .
3. Wat is de invloed van de leeftijd op de verstoring van T-cellen?
4. Wat is de invloed van chronische CMV-infectie?
5. Welke verouderingsfactor hangt het best samen met de verstoorde T-cel-functie en met afstoting en infectie na transplantatie?

Looptijd:

Aanvraag:
Aanvang: 1 januari 2011
Duur: 5 jaar

Toegekende subsidie:

€ 375.000