

Kolff Programma Samenvatting Junior Postdoc Beurs

10 februari 2011

Titel: Platelets and platelet-derived microparticles in acute kidney injury and renal transplant rejection.
Projectcode: KJPB.10.0017
Projectleider: Joris J. Roelofs MD, PhD, Department of Pathology, Academic Medical Center
Internationale samenwerking: Centre d'Immunologie de Marseille- Luminy, Frankrijk
Programma: Kolff Programma 2010 Onderzoekslijn: nierziekten, werking Soort: dieronderzoek, cellijnen en onderzoek met mensen; fundamenteel/toegepast klinisch Onderwerp: acute nierschade, ischemie-reperfusie schade, afstoting, micropartikels, bloedplaatjes
Doel project: Het ontrafelen van de rol van bloedplaatjes en micropartikels van bloedplaatjes in het ontstaan van acute nierschade (oa. bij shock en bij niertransplantatie). Uiteindelijk methoden om het risico op infectie en afstoting na transplantatie beter in te schatten.
Samenvatting: Acute nierschade treedt op na oa. bloedvergiftiging en shock en speelt een rol in het slecht op gang komen en afstoting van donornieren. Een belangrijke oorzaak is ischemie-reperfusie-schade (IR), de nierschade die ontstaat door tijdelijke vermindering van de bloedtoevoer naar de nier. Bij transplantatie gaat het om de periode dat de nier uitgenomen is maar nog niet getransplanteerd. Acute nierschade is ernstig: meer dan de helft van de shockpatiënten met acute nierschade overlijdt. De twee belangrijkste kenmerken van IR-schade zijn stolling en ontsteking (coagulatie en inflammatie). Acute afstoting is primair een ontstekingsproces dat verloopt via T-cellen (cellulaire afstoting) of via antistoffen (humorale afstoting). De tweede vorm leidt ook tot bloedstolling door activatie van de bloedplaatjes (thrombocyten). De normale werking van de bloedplaatjes richt zich op wondheling: beschadiging van een bloedvat activeert de bloedplaatjes tot binding aan de beschadiging en aan elkaar, waardoor een stolsel ontstaat. Het stollingsproces wordt begeleid door een keten van op elkaar reagerende eiwitten (oa. thrombine). Hiernaast kunnen bloedplaatjes ook ontsteking beïnvloeden door te binden met afweercellen en door het produceren van signaalstoffen (oa. interleukine-1 β , RANTES, TGF- β).

Micropartikels zijn kleine bolletjes celmateriaal, omgeven door celmembraan, die van een cel zijn afgescheiden. Micropartikels van bloedplaatjes (platelet microparticles, PMP) spelen een rol in de stolling en de vorming van signaalstoffen als thrombine, en waarschijnlijk ook in ontstekingsprocessen. PMP beschikken over de bindingsreceptoren van bloedplaatjes, kunnen endotheelcellen (van de binnenbekleding van bloedvaten) activeren en binden aan afweercellen. De hypothese luidt dat bloedplaatjes en PMP tijdens acute nierschade en afstoting de stolling en ontsteking bevorderen.

Vraagstelling.

1. Wat is de rol van bloedplaatjes en PMP tijdens acute nierschade? (Muismodel met IR-schade: blokkeren van activatie/klonteren van bloedplaatjes; PMP knockout-muismodel met IR-schade).
2. Wat is de interactie tussen bloedplaatjes/PMP en niercellen (nierbuisje, nierendotheel) in niercellijnen?
3. Wat is het verband tussen bloedplaatjes/PMP (aantallen en activiteit) en afstoting bij niertransplantatiepatiënten? 250 patiënten, 50 controlepersonen.

Looptijd:

Aanvraag: 27 augustus 2010

Aanvang: 1 januari 2011

Duur: 4 jaar

Toegekende subsidie:

€ 200.000