

Samenvatting proefschrift Brenda Bosma

Immunomodulation After Liver Transplantation
A Role for Dendritic Cells

Promotiedatum: 5 maart 2008

Promotor: Prof.dr. E. J. Kuipers

Co-promotoren: Prof.dr. H.J. Metselaar

Dr. J. Kwekkeboom

De lever is een tolerogeen orgaan. Hetgeen gekenmerkt wordt door een strak gereguleerde immuunrespons tegen voedsel antigenen afkomstig uit de darm en tegen de aanwezige darmflora. Ook is er een lage incidentie van afstoting na levertransplantatie in vergelijking met transplantatie van andere solide organen. Het algemene idee is dat de lever specifieke immuuncellen met tolerogene eigenschappen bevat die verantwoordelijk zijn voor de inductie van tolerantie in plaats van immuniteit. Dendritische cellen (DC), de meest potente antigeen-presenterende cellen en initiators van een immuunrespons, spelen zeer waarschijnlijk een cruciale rol in dit proces. Maar ook regulatoire T-cellen (Treg) kunnen hierin een rol spelen door het direct onderdrukken van de immuunrespons.

Werk beschreven in dit proefschrift laat zien dat donorlevers uniek zijn in vergelijking met andere solide organen omdat zij een zeer groot aantal migrerende immuuncellen bevatten die na transplantatie de patient in migreren. Onder deze cellen bevonden zich grote aantallen donor DC en Treg. De donorleverafkomstige Treg waren in staat om de directe anti-donor respons te remmen en kunnen op deze manier mogelijk bijdragen aan het onderdrukken van de anti-donor respons vroeg na levertransplantatie (LTx). De donorlever DC produceerden veel IL-10, een immuunonderdrukkend cytokine, en kunnen hierdoor bijdragen aan het moduleren van de antidonor T-cel respons na transplantatie.

Naast het type donor DC dat de patiënt in migreert na transplantatie is ook het effect van het immuunsuppressieve regime op zowel donor als ontvanger afkomstige DC van belang bij de immuunrespons na transplantatie. Therapie met corticosteroïden na LTx was geassocieerd met een verlaging van het aantal circulerende DC en had ook een immuunonderdrukkend effect op DC in de circulatie van de patiënt. Ook was het mogelijk om in het laboratorium door behandeling van humane bloed DC met corticosteroïden DC met tolerogene eigenschappen te maken. In de toekomst zouden donor DC behandeld met corticosteroïden mogelijk gebruikt kunnen worden voor immunotherapie met DC om tolerantie te bewerkstelligen, mits zij *in vivo* ook regulerende eigenschappen in T-cellen induceren.