



## **Samenvatting proefschrift Angela S.W. Tjon**

“New perspectives in immunomodulating mechanisms of Intravenous Immunoglobulins: towards safer immunosuppression after liver transplantation”

**Promotie: 19 november 2014  
Erasmus Universiteit Rotterdam**

**Promotor:**  
Prof. dr. H.J. Metselaar

**Co-promotor:**  
Dr. J. Kwekkeboom

Levertransplantatie (LTx) is een levensreddende behandeling voor patiënten met eindstadium leverfalen. De korte-termijnoverleving na LTx is uitstekend te noemen dankzij verbeteringen in chirurgische technieken en peri-operatieve zorg. Echter, de lange-termijnoverleving is helaas minder sterk verbeterd. Dit wordt mede veroorzaakt door de ernstige bijwerkingen die inherent zijn aan levenslang gebruik van immuun-suppressiva. Een belangrijke bijwerking is het ontwikkelen van maligniteit. In het huidige proefschrift vinden wij dat LTx patiënten een 2,2-maal verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van de novo maligniteit. Opvallend is dat we een stijging vinden in de risico op maligniteit in patiënten die getransplanteerd zijn in de meest recente jaren. Dit blijkt geassocieerd te zijn met cyclosporine gebruik, meest waarschijnlijk is dit te wijten aan de nieuwe strategie van drug monitoring van cyclosporine in de recente jaren. Gezien de huidige immuun-suppressiva gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, is er een grote behoefte aan een veiliger immuun-suppressivum die levenslang gebruikt kan worden. Een veelbelovend kandidaat is intraveneuze immuunglobulinen (IVIg). IVIg is een therapeutisch preparaat die uit humane IgG bestaat die afkomstig zijn van duizenden bloeddonoren. Belangrijk is dat het levenslang gebruik van IVIg veilig is; met name is deze niet geassocieerd met verhoogde kans op maligniteit. Eerder is er in onze kliniek gevonden dat het gebruik van anti-Hbs IVIg als profylaxe bij hepatitis B LTx patiënten leidt tot minder afstoting. Dit suggereert dat IVIg effectief is in het voorkomen van afstoting. In de afgelopen jaren is er gezocht naar mogelijke mechanismen hierachter. Interessante bevindingen zijn gevonden, waaronder het stimuleren van regulatoire T cellen (Tregs). Echter, de meeste studies zijn uitgevoerd in vitro of in muizen. Gezien er immunologisch grote verschillen zijn tussen de mens en de muis, hebben wij het effect van IVIg in de mens in vivo bestudeerd. In dit proefschrift tonen we dat dendritische cellen (DCs) afgeremd zijn in patiënten behandeld met IVIg. Het achterliggende mechanisme omvat het moduleren van IL-33 productie,



die om zijn beurt weer Th2 cytokinen kunnen induceren die ertoe leiden dat DCs niet meer geactiveerd kunnen worden door pathogene immuuncomplexen en IFN- $\gamma$  via modulatie van hun receptoren. Verder vonden we dat IVIg toediening in patiënten leidt tot verhoogde Treg activatie en dat deze cellen functioneel sterker kunnen remmen. Deze veranderingen vinden we enkel in patiënten die behandeld zijn met hoge dosis IVIg (>600 mg/kg), maar niet in patiënten behandeld met lage doseringen. Deze bevindingen in patiënten zouden (deels) het mechanisme kunnen verklaren waardoor IVIg afstoting voorkomt in LTx patiënten. Wij pleiten voor het gebruik van IVIg als immuunsuppressive na LTx en bevindingen in deze proefschrift kunnen een startpunt vormen voor klinische trials in LTx patiënten.