

# VU Research Portal

## Anti-inflammatory interventions and biomarker identification in Peritoneal Dialysis

Ferrantelli, E.

2016

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Ferrantelli, E. (2016). *Anti-inflammatory interventions and biomarker identification in Peritoneal Dialysis*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### PERITONEAAL DIALYSE: VOORDELEN EN BEPERKINGEN

Peritoneaal Dialyse (PD) is, net als hemodialyse (HD), een levensreddende therapie voor patienten met ernstig nierfalen. Het is een therapie die door de patient zelf wordt uitgevoerd, waarbij de PD vloeistof (PDV) meerdere keren per dag en overnacht in en uit de buikholte wordt gebracht, waarbij gedurende het verblijf van de PD vloeistof in de buikholte de uitwisseling van deze vloeistof met de bloedvaten van de peritoneale membraan zorgen voor een continue klaring van afvalproducten in het bloed (**hoofdstuk 1 proefschrift**). Hoewel PD en HD als techniek dezelfde nare bijwerkingen en sterfte cijfers hebben, heeft PD (als thuis therapie) voordelen met name in overleving in de eerste jaren en in kwaliteit van leven (los van het ziekenhuis). PD therapie is ook uiterst effectief juist bij kinderen en ook ouderen en daarnaast is de therapie doorgaans goedkoper dan de HD therapie, die in het ziekenhuis plaats vindt. Hoewel de PD therapie uiterst efficiënt is in het continu verwijderen van afvalstoffen geeft het zeker wanneer de patient meerdere jaren hier gebruik van moet maken uiteraard ook bijwerkingen met name aan de peritoneale membraan. Lange blootstelling aan PDVs leidt tot morfologische en functionele veranderingen van de peritoneaal membraan, waarbij met name extra bloedvatvorming en verlittekening (EMT genoemd) van het bindweefsel optreedt. Verlies van het gezonde mesothel (de afdekkende laag) en de verlittekening (EMT) leidt tot verdikking van de membraan, oxidatieve stress, chronische ontsteking en fibrose. Functioneel zien we in de loop van tijd een verlies van capaciteit van de klaring van afvalstoffen (ultrafiltratie (UF) genoemd) en is er kans op een bacteriële infectie in de buikholte wat ook weer tot complicaties kan leiden.

De voornaamste oorzaak van de beperkingen van langdurige PD behandeling komen voort door de voortdurende blootstelling aan vloeistof en glucose afvalproducten (GDPs genoemd), aangezien glucose het osmotisch agens is waardoor de uitwisseling plaats vindt. Dit leidt dan tot schade aan de peritoneaal membraan en een hogere kans op een infectie. Immers de GDPs zijn toxisch voor bepaalde celtypen in de buikholte, wat weer leidt tot een kettingreactie. De GDPs worden met name gevormd tijdens de hitte sterilisatie van de PDFs, daardoor zijn er technieken ontwikkeld om dit deels te beperken (zogenaamde verbeterde PDFs) of een andere buffer in de vloeistof te gebruiken. Maar deze vernieuwingen blijken in de praktijk niet altijd eenduidige verbeteringen te geven.

Het is daarom van belang patienten op PD therapie te kunnen monitoren met zogenaamde biomarkers in het effluent van de vloeistof die weer uit de patient komt. Er zijn wel wat biomarkers die aangeven hoe het staat met het mesothel, ontselkingsfactoren, bloedvaten en verlittekenin. Maar er is uiteraard behoefte aan nieuwe biomarkers die goed aangeven hoe het gesteld is met de integriteit van de peritoneale membraan etc, tevens is men uiteraard op zoek naar stoffen (toe te voegen aan de PDF) die de geschetste veranderingen kunnen voorkomen (preventie).

---

## DOEL VAN HET PROEFSCHRIFT EN BELANGRIJKSTE RESULTATEN

Doel was om PD gerelateerde veranderingen te vertragen of te voorkomen, waardoor patiënten langer op de therapie kunnen blijven. Bovendien ging het er om nieuwe biomarkers te identificeren die gerelateerd zijn aan een betere klinische uitkomst. Tenslotte was uiteraard het doel om nieuwe stoffen te testen die dit proces gunstig kunnen beïnvloeden en hierbij werd gebruik gemaakt van een zogenaamde bench-to-bedside-approach (labtafel kweeksystemen, proefdiermodel, klinische trial).

In de laatste jaren werd er een rat model gebruikt om blootstelling aan PDF na te bootsen. In dit proefschrift wordt in **hoofdstuk 2** een nieuw superieur uremisch muizen model gepresenteerd, wat langdurige blootstelling aan PDF nabootst gekoppeld aan nabootsen klinische situatie door de proefdieren 5/6 nierbeschadiging te geven (uremie). Dit model is daarna met succes in een aantal vervolghoofdstukken gebruikt, enerzijds door verschillende PDFs te vergelijken, anderzijds door toevoegingen te doen van nieuwe stoffen in de meest gangbare PDF.

In **hoofdstuk 3 en 4** werd het dipeptide Ala-Gln toegevoegd aan de meest gangbare PDF (in de kliniek) in ons muismodel. We zagen daarbij een zeer significante bescherming tegen de fibrose (verlittekening) en bloedvatvorming, wat we konden toeschrijven aan regulering van de zgn IL-17 pathway. Dat IL-17 bij fibrose van groot belang is zeer belangrijk is werd verder bevestigd in **hoofdstuk 5**.

De 2<sup>e</sup> benadering was het vergelijken van de meest gangbare PDF met een zogenaamde verbeterde PDF (neutrale zuurgraad, andere buffer, minder GDPs) zowel in ons eerder beschreven muismodel als in een klinische studie resulterend in **hoofdstuk 6 en 7**. De resultaten waren interessant, maar niet volstrekt eenduidig. Enerzijds zien we met de nieuwe vloeistoffen minder fibrose en bloedvatvorming in het muismodel en verbeterde UF en minder bacteriële infectie (allemaal gunstig dus), anderzijds zagen we meer met name pro-inflammatoire macrofagen en ontstekingsstoffen na behandeling met de nieuwe PDF. De resultaten van de klinische trial van hoofdstuk 7 werden verder gerelateerd aan een compleet nieuwe benadering te weten glycomics analyse in **hoofdstuk 8**. Deze compleet nieuwe benadering gaf aan dat een aantal veranderingen in het glycosilerings profiel gerelateerd waren aan PD gerelateerde complicaties als infectie, ontsteking en mesotheel cel verlies. Kortom nieuwe biomarkers in het verschiet.

## CONCLUDERENDE OPMERKINGEN

Dit proefschrift beschrijft een bench-to-bedside benadering met focus op de veranderingen van de peritoneaal membraan als ontsteking en fibrose gerelateerd aan nieuwe pathways en biomarkers.

Duidelijk is dat het nieuwe muismodel een zeer belangrijke bijdrage levert aan het

nabootsen van de klinisch relevante situatie van de PD patient. Daarbij vonden wij dat de IL-17 pathway een belangrijke rol speelt bij ontsteking, bloedvatvoeding en verlitteking geïnduceerd door PDF, waarbij ala-gln beschermt en IL-17 werd geïdentificeerd als klinisch relevante biomarker. De verbeterde PDF lijkt gunstig te zijn, maar niet alle resultaten wezen exact dezelfde kant uit. Wel werd klinisch voor het eerst glycosilering profielen gekoppeld aan PD gerelateerde complicaties. Tenslotte lijkt de beste strategie in te zetten op de nieuwe PDFs gekoppeld aan toevoeging van nieuwe stoffen die kunnen beschermen tegen PD geïnduceerde schade als beschreven voor Ala-Gln. Dit dipeptide lijkt duidelijke potenties te hebben voor de kliniek, gekoppeld aan gebruik van nieuw beschreven biomarkers.

