

Eindverslag Minerva Scholarship Fund

28/4/2022

Naam: Bram den Dekker

Studie: Zesdejaars geneeskunde student

Doel: Wetenschapsstage

Afdeling: Transplantatie laboratorium van de Department of Surgical Sciences, Oxford University

Periode van de stage: November 2021-Mei 2022

Subsidiekenmerk: L214146-2

De dagelijkse medische beslissingen die een arts maakt hebben hun oorsprong in wetenschappelijk onderzoek. Om met het uitvoeren van medisch onderzoek kennis te maken doet elke geneeskundestudent een wetenschapsstage van 4-6 maanden. Alle aspecten van een studie opzetten komen aan bod, van een protocol ontwerpen en het experiment uitvoeren tot het verzamelen en analyseren van data en het schrijven van een artikel. 2.5 jaar geleden heb ik het eerste contact gelegd met de transplantatie afdeling van Oxford University om te kijken of ik daar mijn wetenschapsstage kon doen. Al 2 jaar eerder (2018) begon mijn interesse in de transplantatiechirurgie tijdens mijn studentenbaan als *Transplant Technician* van het Leidse Transplantatieteam Caerus. Hier heb ik mijn eerste vliegreisen in de wereld van de orgaanpreservatie gemaakt!

In de jaren 60 van de vorige eeuw is *static cold storage (SCS)* ontwikkeld wat de conventionele manier is geworden om organen te conserveren. Dit houdt in, dat om organen veilig van de donor naar de patiënt te vervoeren ze in een zak met ijs gestopt worden. Naast dat het een heel goedkope manier is om een orgaan te bewaren, is het ook zeer makkelijk uitvoerbaar. Al 30 jaar eerder worden de eerste vormen van perfusiemachines (een pomp waar een orgaan op aangesloten kan worden) in de literatuur beschreven, echter duurde het tot 2009 om in een grote gerandomiseerde klinische studie een dergelijk pomp toe te passen voor de mens. Onze transplantatiecollega's uit Groningen publiceerde deze studie waarin met zogenaamde hypotherme (lage temperatuur tussen 1-4°C) perfusiemachines nieren gepreserveerd werden met significant betere uitkomsten ten opzichte van SCS. Mijn professor in Oxford, Prof. Dr. Ploeg, maakte deel uit van deze onderzoeksgroep en hiermee was de machineperfusie voor grootschalig klinisch gebruik geboren!

Sindsdien hebben er mooie ontwikkelingen plaats gevonden in de orgaanpreservatie. In 2018 publiceerde de transplantatieonderzoeksgroep uit Oxford een artikel in *Nature* over een revolutionaire pomp die ze hadden ontwikkeld voor levertransplantaties. Deze pomp, genaamd de OrganOx Metra, houdt de lever op lichaamstemperatuur (normotherm) om een menselijk lichaam na te bootsen waardoor hij complexer moest zijn dan zijn hypotherme broertje. Om de lever in leven te houden moesten elementen aan de pomp worden toegevoegd zoals zuurstof, voedingsstoffen en medicatie. Een van de grote voordelen van het in leven houden van een orgaan is dat er behandelingen

op toegepast kunnen worden voordat de transplantatie plaatsvindt. Hiermee kan je niet alleen voorkomen dat organen slechter worden tijdens preservatie maar ook actief de kwaliteit van organen verbeteren. Met dit concept en veel na overleg met diverse wetenschappers en professoren, zijn we tot het onderwerp van mijn wetenschapsstage gekomen.

Sinds mijn geboortjaar (1997) zijn er studies die aantonen dat een groep eiwitten genaamd matrix metalloproteinases (MMP) een rol spelen in schade van organen na transplantatie. Vooral MMP-9 staat bekend om zijn rol in het aantrekken en helpen van immuun- en inflammatoire cellen vanuit de bloedbaan naar de lever. Helaas blijkt dat als MMP-9 systemisch (in de mens als geheel) wordt geblokkeerd, stamcellen niet naar de lever kunnen mobiliseren om voor regeneratie te zorgen. Uit recent onderzoek in ratten is aangetoond dat het blokkeren van MMP-9 in enkel de lever, veel minder schade aan de cellen van de lever veroorzaakt in combinatie met goede regeneratie. Dus, idealiter zou je voorafgaand aan de transplantatie en buiten het lichaam van de patiënt MMP-9 blokkeren, iets waar de Organox Metra toe in staat zou zijn! Echter is het niet bekend hoe MMP-9 zich gedraagt tijdens normotherme perfusie en wat daarvan de effecten zijn op uitkomsten voor de patiënt. Dit zijn vragen die ik wilde beantwoorden met mijn onderzoek.

Een -80°C vriezer in het academische ziekenhuis in Oxford is de opslaglocatie voor de biologische samples van de *Nature* studie. Daarnaast waren jaren aan klinische uitkomstmaten die gekoppeld zijn aan deze samples beschikbaar in een database. Naast het welbekende academische prestige van de een na oudste universiteit ter wereld, moest ik dus ook naar Oxford om van dit unieke biologisch materiaal gebruik te kunnen maken.

Mijn wetenschapsstage is een zeer bijzondere en leerzame ervaring geweest. Wat mij het meest bij zal blijven is de intellectuele capaciteit van de artsen en onderzoekers die gepaard gaat met hun diepe intrinsieke interesse in het verbeteren van de transplantatiechirurgie. Door dit kampvuur aan passie zetten academici er vaak de extra stap om iets goed te kunnen onderzoeken. Daarnaast is het me opgevallen hoe dicht het onderzoek en de kliniek bij elkaar staan. Dit komt deels omdat artsen die in opleiding zijn tot chirurg tegelijkertijd hun PhD doen, maar ook omdat er een groep basale wetenschappers bezig is met dezelfde onderwerpen. De uitwisseling van ideeën en het overleg tussen deze onderzoekers en artsen vindt dagelijks plaats en is erg bevorderlijk voor de wetenschap. Hierdoor denk ik dat artsen zich veel academischer ontwikkelen en basale onderzoekers zich meer richten op de kliniek. Naast dat ze in Oxford erg goed zijn in hun eigen vak, zijn de meeste artsen en onderzoekers ook algemeen ontwikkelt. Hierdoor komen vaak andere onderwerpen en aspecten van geneeskunde aan bod zoals politiek binnen en buiten ziekenhuizen en geschiedenis van geneeskunde.

Een vonk van de Oxfordse transplantatiepassie is op mij overgeslagen en enthousiast ben ik aan de slag gegaan met mijn onderzoeksvraag. Uit mijn studie kwam dat MMP-9, terwijl de lever op de pomp zit, minder is ten opzichte van SCS, maar als het in hoge concentraties aanwezig is alsnog gecorreleerd is aan slechtere uitkomsten voor de patiënt. Onze hypothese in de eerst studie die kijkt naar MMP-9 tijdens normotherme perfusie lijkt hiermee bevestigd!

Ik raad het erg aan om als student naar het buitenland te gaan en een ander academisch klimaat mee te maken. Wat mij hier zeker van bij zal blijven is de manier waarop de basale wetenschap verweven zit in de kliniek. Daarnaast heb ik hier skills opgedaan die ik in Nederland waarschijnlijk niet had geleerd. Ik heb geassisteerd bij uitnameprocedures van varkenslevers en -nieren in het abattoir voor experimenteel laboratoriumonderzoek. Bovendien heb ik geleerd hoe je voor dit soort experimenten, onderdelen voor de pomp kan ontwerpen en 3D kan printen.

Naast de academische kant van Oxford als universiteit heeft Oxford ook genoeg te bieden in de vorm van het bredere (studenten)leven. Ik heb letterlijk mogen proeven van dit leven bij *Formal Dinners* in eeuwenoude Harry Potter-achtige eetzalen van verschillende colleges, maar ook figuurlijk als lid van de *Oxford University Lawn Tennis Club* en door prachtige universiteitsgebouwen en beroemde musea te bezoeken. Tijdens deze activiteiten ontmoet je studenten uit een breed scala aan studierichtingen waar je veel van kan leren, leuk mee kan discussiëren en die een ander perspectief kunnen bieden op allerlei onderwerpen.

Oxford is na Londen de duurste stad van het Verenigd Koninkrijk. Dit maakt dat het eigenlijk niet te betalen is met de Nederlandse studiefinanciering. Ik wil daarom graag het Minerva Scholarship Fund danken voor de bijdrage die het geleverd heeft in het financieel mogelijk maken van deze stage en mijn verdere ervaringen.

Als geneeskundestudent is er weinig aandacht voor biologisch onderzoek waarop de meeste handelingen die artsen toepassen zijn gebaseerd. Tijdens mijn wetenschapsstage heb ik oog in oog gestaan met dit soort laboratoriumonderzoek waardoor ik in een korte tijd ontzettend veel heb geleerd over de biologische basis van ons vak en hoe je die kan toepassen om verbeteringen in de zorg teweeg te brengen. Ik ga dit mee te nemen wanneer ik mijn wetenschappelijk carrière vervolg, in de vorm van een PhD!