

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19160> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Amir, Avital

Title: Biology and clinical relevance of T-cell allo-HLA reactivity

Date: 2012-06-28

NAWOORD

Promoveren doe je alleen. Je verdedigt je in je eentje tegenover de commissie en alleen jij krijgt alle eer en felicitaties. Vooral dat laatste voelt niet rechtvaardig, want promotieonderzoek doe je niet alleen.

Twee mensen die een zeer grote bijdrage aan mijn onderzoek hebben geleverd en met wie ik daarom alle eer zou willen delen, zijn Dirk van de Steen en Renate Hagendoorn. Dirk heeft de HPLC-fractioneringen gedaan. Dankzij zijn eigenwijsheid en doorzettingsvermogen zijn onder andere de PRAME-specifieke klonen geïdentificeerd. Renate heeft me aan het begin van de promotie bijgestaan door de CDR3-gebieden van alle TCR'en te sequensen, waarmee we hebben kunnen aantonen dat we beschikten over 50 verschillende alloreactieve CD8 T-cel klonen. Later was ze ook onmisbaar met de silencing RNA-experimenten en de kwantitatieve PCR's, waarmee we de single peptide specificiteit en on-target PRAME specificiteit hebben kunnen bevestigen.

Daarnaast zijn er nog veel meer collega's van de afdeling Experimentele Hematologie die ik voor hun bijdrage aan mijn onderzoek of proefschrift zou willen bedanken. Zoals meestal aan het begin van een promotie, was het ook aan het begin van mijn promotie niet helemaal duidelijk waar het heen zou gaan en wat we precies zouden gaan doen. Ik kwam er toen snel achter dat om inspiratie en goede ideeën op te doen je met Michel op vrijdagmiddag koffie moest gaan drinken. Tijdens één van die vrijdagmiddag-brainstormsessies stelde Michel als eerste voor om "gewoon de peptiden van de allo-klonen te identificeren". Zijn voorstel heeft uiteindelijk geleid tot hoofdstuk 4 en 5 van dit proefschrift. Daarnaast heeft Michel veel geholpen met het opzetten en uitvoeren van de HPLC-fractioneringen. Renate de Boer heeft, met haar gave om grote en ingewikkelde experimenten zonder stress en binnen de tijd uit te voeren, de TCR gentransfer-experimenten op zich genomen, samen met Marleen de EBV-panel gemaakt en mij geholpen met veel andere experimenten. Aan Marieke heb ik veel te danken vanwege al haar PRAME-gerelateerde kennis en materialen die ze met ons heeft gedeeld. Daarnaast heeft Marieke veel goede voorstellen, ideeën en inzichten geleverd en veel gezelligheid en vertrouwen zowel in Leiden als tijdens congressen. Kees heeft "de klonen van Avital" opgegroeid en ingevroren, waar veel experimenten mee zijn uitgevoerd. Daarnaast was hij ook betrokken bij de HPLC-fractioneringen. Simone heeft zonder mij de MLR's uitgevoerd omdat ik net zwanger was en dat keurig voor zich gehouden. Alwine stond altijd klaar met keratinocyten en fibroblasten en met medium en groeifactoren voor deze cellen. De peptide-identificatie zijn we begonnen met cDNA library screening, waarmee Willie en Edith mij veel hebben geholpen. Guido en Menno hebben mij geholpen bij het celsorteren. Nelleke en Henriette hebben natuurlijk al het bovenstaande mogelijk gemaakt. Deel uit te maken van "Mirjam's groepje" was heel prettig. De andere deelnemers daarvan, Dirk, Renate, Renate, Esther, Pleun, Marleen, Monique en Hetty wil ik bedanken voor het meedenken tijdens de wekelijkse werkbesprekingen en voor de gezelligheid op kamer 37.

Op C5 was het meestal vrij stil, want er werd goed doorgewerkt. Toch was het daar met elkaar erg gezellig en vertrouwd, bijna knus. De collega's met wie ik de werkplek op C5 heb gedeeld wil ik bedanken voor de leuke sfeer en gezelligheid. Daarnaast heeft Sanja, tegenover wie ik op C5 zat, altijd de tijd en aandacht opgebracht om mijn presentaties aan te horen en mijn abstracts, inleidingen en discussies door te lezen en daarover bijdragende kritiek te geven.

Ook aan aantal mensen van buiten de afdeling experimentele hematologie wil ik bedanken. Dankzij Peter van Veelen en Arnoud de Ru zijn de door de allo-klonen herkende peptiden geïdentificeerd. Voor hoofdstuk 3 van dit proefschrift heb ik samengewerkt met Lloyd D'Orsogna, Dave Roelen, Ilias Doxiadis en Frans Claas van de IHB. Deze samenwerking was behalve prettig ook erg vruchtbaar.

Op kantoor bij Wietse en Michel heb ik, tussen het kolven op de serverkamer door, mijn proefschrift afgeschreven. Ik wil Wietse, Michel en de andere medewerkers van i2i bedanken voor deze plek en voor de gezellige en gezonde lunches. Carla wil ik bedanken voor het reviewen van het Nederlandse deel van het proefschrift. Yoshua van de Huurlingen bedank ik voor het ontwerpen van de kaft.

Ten slotte zou zonder mijn ouders en schoonouders het proefschrift waarschijnlijk nooit zijn afgekomen. Ik bedank ze voor alle tijd, geduld en liefde die zij aan Sara en Simcha hebben gegeven waardoor ik zonder zorgen kon schrijven.

CURRICULUM VITAE

Avital Amir is geboren op 12 september 1979 in Hadera, Israël. Het eerste deel van haar jeugd heeft ze doorgebracht in Israël in een kibboets genaamd Ein Hahoreh en in 1990 verhuisde zij naar Nederland. Na het cum laude behalen van haar VWO diploma aan het Jan van Echmond college in Purmerend in 1998, is zij in datzelfde jaar begonnen met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Voor haar wetenschappelijke stage ging zij naar Boston, USA, waar ze in een laboratorium van het aan Harvard geaffilieerde Beth Israel Deaconess Medical Center onder leiding van Prof. Dr. Steven Balk onderzoek heeft gedaan naar het ontstaan van prostaatkanker. De stage is afgerond met een publicatie als eerste auteur in the Journal of Biological Chemistry. Een tweede stage heeft ze gelopen aan het Hubrecht Laboratorium in Utrecht waar ze onder leiding van Prof. Dr. Hans Clevers onderzoek heeft gedaan naar het ontstaan van darmkanker. Tijdens de co-schappen liep ze haar keuze co-schap op de afdeling oncologie en hematologie in het Onze Lieve Vrouwen Gasthuis in Amsterdam en haar oudste co-schap in het kankercentrum Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam. In 2005 behaalde ze haar artsexamen en begon ze aan het in dit proefschrift beschreven promotieonderzoek onder leiding van Dr. Mirjam Heemskerk en Prof. Dr. Fred Falkenburg op het laboratorium voor experimentele hematologie in het Leids Universitair Medisch Centrum. In 2010 begon ze met de opleiding interne geneeskunde in het Rijnland ziekenhuis in Leiderdorp, wat ze echter in april 2012 verruilde voor de opleiding pathologie in het AMC. Avital Amir is partner van Samuel Smits en moeder van Sara en Simcha Smits.

LIST OF PUBLICATIONS

Amir AL, Hagedoorn RS, van Luxemburg-Heijs SA, Marijt EW, Krusselbrink AB, Frederik Falkenburg JH, Heemskerk MH. Identification of a coordinated CD8 and CD4 T cell response directed against mismatched HLA Class I causing severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Feb;18(2):210-9.

Amir AL, van der Steen DM, Hagedoorn RS, Kester MG, van Bergen CA, Drijfhout JW, de Ru AH, Falkenburg JH, van Veelen PA, Heemskerk MH. Allo-HLA-reactive T cells inducing graft-versus-host disease are single peptide specific. *Blood*. 2011 Dec 22;118(26):6733-42.

Amir AL, van der Steen DM, van Loenen MM, Hagedoorn RS, de Boer R, Kester MD, de Ru AH, Lugthart GJ, van Kooten C, Hiemstra PS, Jedema I, Griffioen M, van Veelen PA, Falkenburg JH, Heemskerk MH. PRAME-specific Allo-HLA-restricted T cells with potent antitumor reactivity useful for therapeutic T-cell receptor gene transfer. *Clin Cancer Res*. 2011 Sep 1;17(17):5615-25.

van Loenen MM, de Boer R, Amir AL, Hagedoorn RS, Volbeda GL, Willemze R, van Rood JJ, Falkenburg JH, Heemskerk MH. Mixed T cell receptor dimers harbor potentially harmful neoreactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 15;107(24):10972-7.

Amir AL, D'Orsogna LJ, Roelen DL, van Loenen MM, Hagedoorn RS, de Boer R, van der Hoorn MA, Kester MG, Doxiadis II, Falkenburg JH, Claas FH, Heemskerk MH. Allo-HLA reactivity of virus-specific memory T cells is common. *Blood*. 2010 Apr 15;115(15):3146-57.

D'Orsogna LJ, Amir AL, Zoet YM, van der Meer-Prins PM, van der Slik AR, Kester MG, Heemskerk MH, Doxiadis II, Roelen DL, Claas FH. New tools to monitor the impact of viral infection on the alloreactive T-cell repertoire. *Tissue Antigens*. 2009 Oct;74(4):290-7.

Waanders MM, Heidt S, Koekkoek KM, Zoet YM, Doxiadis II, Amir A, Heemskerk MH, Mulder A, Brand A, Roelen DL, Claas FH. Monitoring of indirect allorecognition: wishful thinking or solid data? *Tissue Antigens*. 2008 Jan;71(1):1-15.

Amir AL, Barua M, McKnight NC, Cheng S, Yuan X, Balk SP. A direct beta-catenin-independent interaction between androgen receptor and T cell factor 4. *J Biol Chem*. 2003 Aug 15;278(33):30828-34.