



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Heterologous immunity in organ transplantation

Heuvel, H. van den

Citation

Heuvel, H. van den. (2019, April 25). *Heterologous immunity in organ transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/71941>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/71941>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/71941> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Heuvel, H. van den

Title: Heterologous immunity in organ transplantation

Issue Date: 2019-04-25



CHAPTER

9

Nederlandse samenvatting

References

Curriculum vitae

Publicaties

Abbreviations

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Virusinfecties vormen een groot risico voor transplantatiepatiënten. Met name het cytomegalovirus (CMV) heeft een significante impact op transplantaatoverleving. Wat minder mensen weten, is dat de immuunrespons *tegen* dit soort virussen ook nadelig kan zijn voor de patiënt. Dit komt doordat de afweercellen die getraind zijn om een virus te herkennen, een “verginging” kunnen maken en het donororgaan aan kunnen vallen. Er is echter nog veel onduidelijk over de rol van deze cellen in transplantataafstoting. Kunnen deze cellen ook daadwerkelijk een sterke immuunrespons tegen een donororgaan opwekken? Welke factoren spelen hierbij een rol? En kunnen we deze immuunresponsen voorspellen? In dit proefschrift probeer ik antwoord te geven op deze vragen.

Virus-specifieke T cellen

Het immuunsysteem bestaat uit vele verschillende soorten afweercellen, die elk hun eigen kenmerkende eigenschappen hebben en hun eigen rol vervullen. In dit proefschrift is specifiek gekeken naar T cellen die gespecialiseerd zijn in de afweer tegen virussen (“virus-specifieke” T cellen) en tevens direct een virus-geïnfecteerde cel kunnen aanvallen en doden.

T cellen herkennen specifieke eiwitcomplexen op het celoppervlak, namelijk de combinatie van een humaan leukocytenantigeen (HLA) en het peptide dat daarin wordt gepresenteerd. Deze combinatie wordt ook wel het peptide-HLA (pHLA) complex genoemd. Het peptide dat in het HLA gepresenteerd wordt is een stukje eiwit afkomstig van binnenin de cel en reflecteert als het ware wat zich daar afspeelt. Als dit peptide afwijkt van de norm, zoals tijdens een virusinfectie of de ontwikkeling van een maligniteit, kan een T cel dit herkennen en wordt hij geactiveerd om een afweerreactie op gang te zetten. Nadat de afwijkende cellen zijn opgeruimd, blijven in het lichaam “geheugen” T cellen achter die, mocht het ongewenste materiaal zich nogmaals aandienen, extra snel en krachtig een aanval kunnen inzetten zodat de gastheer niet (opnieuw) ziek wordt.

Heterologe immuniteit

Een T cel herkent een pHLA complex door middel van T-cel receptoren op zijn celoppervlak, die zeer specifiek alleen bepaalde peptide-HLA combinaties herkennen. Dit wordt ook wel “T-cel specificiteit” genoemd. Wie een oud leerboek openslaat, zal daarin lezen dat een T-cel receptor slechts één specificiteit heeft. Vandaag de dag weten we echter dat dit gegeven achterhaald is. Een T-cel receptor kan wel degelijk meerdere specificiteiten hebben - hetgeen zelfs een groot voordeel heeft, omdat zulke “multispecificiteit” gepaard gaat met een gunstig effect op

de overleving van de soort. Immers, als een afweerreactie tegen virus X tevens bescherming biedt tegen virus Y, dan geeft dat de gastheer een evolutionair voordeel als hij later in aanraking komt met virus Y. Dit fenomeen wordt ook wel "heterologe immuniteit" genoemd. Bij heterologe immuniteit tussen virussen herkent een T-cel receptor dus verschillende pHLA complexen; waarin lichaamseigen HLA moleculen verschillende peptides presenteren afkomstig van verschillende virussen. Het herkennen van verschillende pHLA complexen door dezelfde T-cel receptor wordt ook wel "kruisreactiviteit" genoemd.

Heterologe immuniteit in transplantatie

Interessant genoeg komt heterologe immuniteit niet alleen voor bij antivirale immuunresponsen, maar ook bij immuunresponsen tegen vreemd ("allogeen") HLA - bijvoorbeeld met HLA van een donor in een transplantatiesetting ("alloreactiviteit"). In dat geval is het mogelijk dat dezelfde T-cel receptor niet alleen een pHLA complex met een ander peptide herkent, maar tevens met een ander HLA antigeen. Een T cel die aanvankelijk getraind is om een virus te bestrijden kan zodoende een "vergissing" maken en een donorcel aanvallen. Doordat zulke virus-specifieke T cellen een geheugenfenotype hebben, zou zo'n vergissing dus relatief snelle en sterke anti-donorreactiviteit tot gevolg kunnen hebben.

Dit proefschrift

Zoals gezegd is er nog veel onduidelijk over de rol van virus-specifieke T cellen die kruisreageren met allogeen HLA in transplantaatafstoting. In dit proefschrift probeer ik meer inzicht te genereren in de rol van deze cellen in orgaantransplantatie.

In **Hoofdstuk 1**, de algemene inleiding, wordt achtergrondinformatie gegeven over de geschiedenis van de orgaantransplantatie en tevens worden de basisprincipes van het immuunsysteem geïntroduceerd.

Hoofdstuk 2 schetst een overzicht van studies die het effect van virus-specifieke T cellen die kruisreageren met allogeen HLA in een transplantatiesetting onderzocht hebben. Waar in muizen een duidelijk verband kan worden gelegd tussen virus-specifieke T cellen en transplantaatafstoting, is dit bij mensen tot op heden nog niet zo eenduidig. Ook blijkt het aantal klinische studies dat tot op heden uitgevoerd is, erg beperkt te zijn. Er dient zodoende meer kennis vergaard te worden over heterologe immuniteit van virus-specifieke cellen, zodat een inschatting gemaakt kan worden of dit fenomeen een risico vormt voor transplantatiepatiënten.

Dit blijkt echter makkelijker gezegd dan gedaan. De huidige experimentele technieken waarmee virus-specifieke T cellen die kruisreageren met allogeen HLA gedetecteerd kunnen worden,

gaan alle gepaard met zowel voor- als nadelen. In **Hoofdstuk 3** worden hun mogelijkheden en valkuilen besproken. Het is belangrijk te realiseren dat de meeste methoden lang niet alle kruisreacties kunnen detecteren, waardoor vele zo onder de radar blijven. Daarnaast kunnen vals-positieve resultaten optreden doordat omstandere T cellen, die niet zelf met allogeen HLA kunnen kruisreageren, geactiveerd raken door het inflammatoire milieu dat gecreëerd wordt door toedoen van “echte” kruisreagerende T cellen. Door een kleine aanpassing door te voeren in een bestaande experimentele techniek, bleek de detectie van echte kruisreactiviteit tegen allogeen HLA sterk verbeterd te kunnen worden.

In **Hoofdstuk 4** waren we in staat om aan te tonen dat een infectie met een enkel virus een breed assortiment aan kruisreactieve T cellen kan doen ontstaan die zowel virus als allogeen herkennen. Op basis van proliferatie-experimenten, waarin virus-specifieke T cellen werden blootgesteld aan een verzameling van donorcellen met de meest voorkomende HLA antigenen, bleken T cellen die hetzelfde virus herkennen kruisreactief te zijn tegen verscheidene allogene HLA antigenen. Zo kan een infectie met een enkel virus ervoor zorgen dat diens gastheer een afweerreactie ontwikkelt tegen meerdere donor HLA antigenen, zonder eerder aan die antigenen te zijn blootgesteld.

In tegenstelling tot het mogelijk nadelige effect van kruisreactiviteit in een transplantatie-setting, hebben we in **Hoofdstuk 5** aangetoond dat heterologe immuniteit ook positieve effecten kan hebben. Door allogene (donor)cellen juist in te zetten om T cellen te stimuleren, kunnen goed functionerende antivirale reacties opgewekt worden. Door deze “omweg” te nemen zou antivirale immuniteit bevorderd kunnen worden in immuun-gecompromitteerde patiënten (denk bijvoorbeeld aan HIV patiënten).

Daarnaast hebben we in **Hoofdstuk 6** gevonden dat meerdere ongerelateerde personen identieke kruisreacties tegen allogeen HLA kunnen ontwikkelen, zogenaamde “publieke” kruisreactiviteit. Dat personen met diverse HLA achtergronden precies dezelfde T-cel receptoren tot expressie kunnen brengen is al een klein wonder – wat verklaart waarom men voor lange tijd in de veronderstelling was dat publieke kruisreactiviteit extreem zeldzaam is. Echter, het feit dat eerder al een publieke kruisreactiviteit tegen allogeen HLA was gedocumenteerd van T cellen die het veel voorkomende Epstein-barr virus (EBV) herkennen, toont aan dat publieke kruisreactiviteit wellicht toch niet zo zeldzaam is. In dit proefschrift hebben we maar liefst drie additionele publieke kruisreacties kunnen identificeren, namelijk van cytomegalovirus-specifieke T cellen (CMV B35/IPS tegen allogeen HLA-B57/58 en HLA-B51), influenza-specifieke T cellen (FLU A2/GIL tegen allogeen HLA-B38) en varizella zoster virus-specifieke T cellen (VZV

A2/ALW tegen allogene HLA-B55). Deze bevinding toont aan dat publieke kruisreactiviteit veel vaker voorkomt dan aanvankelijk voor mogelijk werd gehouden. Indien de klinische relevantie van publieke kruisreacties zorgvuldig bestudeerd wordt, kan deze kennis ingezet worden om alloreactiviteit te voorspellen en een risicoanalyse te maken voor transplantaatafstoting bij individuele donor-ontvanger combinaties.

Niet alle kruisreactieve T cellen zijn in staat om een volwaardige afweerreactie tegen allogene (donor)cellen te verwezenlijken. Een T cel wordt namelijk pas geactiveerd als de interactie tussen de T cel en zijn doelwit-cel sterk genoeg is ("T-cel aviditeit"). In **Hoofdstuk 7** hebben we aangetoond dat alloreactiviteit afhankelijk is van de expressie van het allogene pHLA complex (het "allo-epitoom") op het celoppervlak - en dat de T-cel aviditeit zelfs hoger uit kan vallen voor het allo-epitoom dan voor het virale epitoom (het lichaamseigen HLA dat een virus peptide presenteert). Dit laatste suggereert dat een alloreactie een vergelijkbaar immuunpotentieel kan hebben als een antivirale reactie. Daarnaast vonden we dat de alloreacties die we in dit proefschrift bekeken hebben afhankelijk waren van hulp van een extra receptor op het oppervlak van de T cel (de "CD8 co-receptor"), die aan de zijkant van het HLA molecuul bindt en zo de interactie tussen de T-cel receptor en het allogene pHLA complex versterkt. De reactie van dezelfde kruisreactieve T cellen voor hun virale pHLA complex was niet afhankelijk van deze hulp. Of dit ook gegeneraliseerd kan worden voor alle kruisreactieve virus-specifieke T cellen moet nog worden onderzocht.

Tenslotte worden de bevindingen van dit proefschrift in **Hoofdstuk 8** samengevat en in een breder perspectief geplaatst. Met name de queeste om het allogene peptide te vinden dat bij een kruisreactie betrokken is (het "allopeptide") komt uitgebreid aan bod, aangezien kennis over de aard van dit peptide onmisbaar is om de klinische relevantie van (al dan niet publieke) kruisreactiviteit te bepalen. Tot op heden bestaat er geen universele werkwijze voor de identificatie van deze allopeptides. Echter, een veelbelovende nieuwe strategie is momenteel in ontwikkeling aan de Monash Universiteit in Melbourne, Australië, welke functionele T-cel assays met chromatografie en massaspectrometrie combineert. Als deze aanpak zijn belofte waarmaakt, ontstaan vele nieuwe mogelijkheden voor vervolgonderzoek en zouden we eindelijk de klinische relevantie van kruisreagerende virus-specifieke T cellen die donor-HLA herkennen in orgaantransplantatie kunnen bepalen.