



Universiteit
Leiden

The Netherlands

HLA epitopes in kidney transplantation: from basic science to clinical application

Bezstarosti, S.

Citation

Bezstarosti, S. (2023, October 5). *HLA epitopes in kidney transplantation: from basic science to clinical application*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3642858>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3642858>

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

ABBREVIATIONS

Å	Ångstrom
AA	amino acid
ABMR	antibody-mediated rejection
BCM	background corrected mean fluorescence intensity
CDC	complement-dependent cytotoxicity
CDR-H3	complementarity-determining region 3 of the heavy chain
CNI	calcineurin inhibitor
dnDSA	de novo donor-specific antibodies
DSA	donor-specific antibodies
EBV-LCL	Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cell line
EMS	electrostatic mismatch score
FACS-XM	flow cytometric cross match
HLA	human leukocyte antigen
HLA-EMMA	HLA Epitope Mismatch Algorithm
mAb	monoclonal antibody
MFI	mean fluorescence intensity
MSC	mesenchymal stromal cells
NGS	next-generation sequencing
PDB	Protein Data Bank
saAA	solvent-accessible amino acid
SAB	single antigen beads
TCMR	T cell mediated rejection

LIST OF PUBLICATIONS

In this thesis

HLA-DQ eplet mismatch load may identify kidney transplant patients eligible for tacrolimus withdrawal without donor-specific antibody formation after mesenchymal stromal cell therapy.

Suzanne Bezstarosti, Soufian Meziyerh, Marlies E J Reinders, Kim Voogt-Bakker, Koen E Groeneweg, Dave L Roelen, Jesper Kers, Johan W de Fijter, Sebastiaan Heidt.
HLA. 2023 Jul;102(1):3-12. doi: 10.1111/tan.15008.

Site-directed mutagenesis of HLA molecules reveals the functional epitope of a human HLA-A1/A36-specific monoclonal antibody.

Tina Meng, **Suzanne Bezstarosti**, Ujjwala Singh, Michelle Yap, Laura Scott, Nairi Petrosyan, Fred Quiroz, Ned Van Eps, Eric Ka-Wai Hui, David Suh, Quansheng Zhu, Rui Pei, Cynthia S M Kramer, Frans H J Claas, David Lowe, Sebastiaan Heidt.
HLA. 2023 Feb;101(2):138-142. doi: 10.1111/tan.14895.

A Comprehensive Evaluation of the Antibody-Verified Status of Eplets Listed in the HLA Epitope Registry.

Suzanne Bezstarosti, Kim H Bakker, Cynthia S M Kramer, Johan W de Fijter, Marlies E J Reinders, Arend Mulder, Frans H J Claas, Sebastiaan Heidt.
Front Immunol. 2022 Jan 28;12:800946. doi: 10.3389/fimmu.2021.800946.

HLA-DQ-Specific Recombinant Human Monoclonal Antibodies Allow for In-Depth Analysis of HLA-DQ Epitopes.

Suzanne Bezstarosti, Cynthia S M Kramer, Marry E I Franke-van Dijk, Manon Vergunst, Kim H Bakker, Merve Uyar-Mercankaya, Rico Buchli, Dave L Roelen, Johan W de Fijter, Frans H J Claas, Sebastiaan Heidt.
Front Immunol. 2022 Jan 7;12:761893. doi: 10.3389/fimmu.2021.761893.

Implementation of molecular matching in transplantation requires further characterization of both immunogenicity and antigenicity of individual HLA epitopes.

Suzanne Bezstarosti, Cynthia S M Kramer, Frans H J Claas, Johan W de Fijter, Marlies E J Reinders, Sebastiaan Heidt.
Hum Immunol. 2022 Mar;83(3):256-263. doi: 10.1016/j.humimm.2021.12.002.

Other publications

HLA antibody affinity determination: From HLA-specific monoclonal antibodies to donor HLA specific antibodies (DSA) in patient serum.

Melanie N Hug, Sabrina Keller, Talea Marty, Daniel Gygax, Dominik Meinel, Peter Spies, Joëlle Handschin, Marc Kleiser, Noemi Vazquez, Janina Linnik, Rico Buchli, Frans Claas, Sebastiaan Heidt, Cynthia S M Kramer, **Suzanne Bezstarosti**, Jar-How Lee, Stefan Schaub, Gideon Hönger.

HLA. 2023 May 16. doi: 10.1111/tan.15047. Online ahead of print.

Population pharmacokinetics of subcutaneous alemtuzumab in kidney transplantation.

Tom C Zwart, **Suzanne Bezstarosti**, Federica R Achini, Marlies E J Reinders, Marco W Schilham, Sebastiaan Heidt, Henk-Jan Guchelaar, Johan W de Fijter, Dirk Jan A R Moes.

Br J Clin Pharmacol. 2023 Apr;89(4):1471-1485. doi: 10.1111/bcp.15608.

Left Atrial Structural and Functional Response in Kidney Transplant Recipients Treated With Mesenchymal Stromal Cell Therapy and Early Tacrolimus Withdrawal.

Maria Chiara Meucci, Marlies E J Reinders, Koen E Groeneweg, **Suzanne Bezstarosti**, Nina Ajmone Marsan, Jeroen J Bax, Johan W De Fijter, Victoria Delgado.

J Am Soc Echocardiogr. 2023 Feb;36(2):172-179. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.022.

Cardiovascular Effects of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cell Therapy With Early Tacrolimus Withdrawal in Renal Transplant Recipients: An Analysis of the Randomized TRITON Study.

Maria Chiara Meucci, Marlies E J Reinders, Koen E Groeneweg, **Suzanne Bezstarosti**, Nina Ajmone Marsan, Jeroen J Bax, Johan W De Fijter, Victoria Delgado.

J Am Heart Assoc. 2021 Dec 21;10(24):e023300. doi: 10.1161/JAHA.121.023300.

Two Human Monoclonal HLA-Reactive Antibodies Cross-React with Mamu-B*008, a Rhesus Macaque MHC Allotype Associated with Control of Simian Immunodeficiency Virus Replication.

Natasja G de Groot, Corrine M C Heijmans, **Suzanne Bezstarosti**, Jesse Bruijnesteijn, Geert W Haasnoot, Arend Mulder, Frans H J Claas, Sebastiaan Heidt, Ronald E Bontrop.

J Immunol. 2021 Apr 15;206(8):1957-1965. doi: 10.4049/jimmunol.2001405.

CURRICULUM VITAE

Suzanne Bezstarosti was born on November 11th 1994 in Rotterdam, the Netherlands. In 2013 she completed her secondary education at the Erasmiaans Gymnasium in Rotterdam, after which she moved to Leiden to study Medicine at Leiden University. During her studies, she was enrolled in the Honours program in which she followed extra-curricular activities. She was also active in student-representation and played the saxophone in the medical student band Stitches. During the first years of her studies, she became interested in internal medicine and immunology, and enrolled in the minor Clinical Immunology. She graduated cum laude from her bachelor and participated in the Leiden-Oxford Transplantation Summerschool in 2016. After her clinical rotations, she moved to Oxford in 2019, to perform her master's research internship at the Transplant Research Immunology Group at the Nuffield Department of Surgical Sciences at the University of Oxford, under supervision of dr. Fadi Issa and dr. Joanna Hester. After spending 6 months in Oxford, Suzanne moved back to Leiden and graduated cum laude in October 2019. In the same month, she started her PhD program in a joint project of the Department of Internal Medicine (Nephrology) and the Department of Immunology at the Leiden University Medical Center, under supervision of prof. dr. Hans de Fijter, prof. dr. Marlies Reinders and dr. Sebastiaan Heidt.

Despite the Coronavirus pandemic, which caused the cancellation of many international meetings, Suzanne presented her research at national and international conferences including the conference of the European Society for Organ Transplantation (Milan, 2021; Athens 2023), the conference of the European Federation for Immunogenetics (Amsterdam, 2022), The Transplantation Society congress (Buenos Aires, 2022) and the annual meeting of the American Society for Histocompatibility (Hybrid meeting Orlando, 2021; Las Vegas, 2022), and contributed to the 18th International Workshop on HLA and Immunogenetics (Noordwijkerhout, 2022). She received several bursaries to attend these conferences and received the International Scholar Award from the American Society for Histocompatibility in 2021 and a best abstract bursary from the European Society for Organ Transplantation in 2023.

In 2022, Suzanne moved to Rotterdam and started a job as physician in Internal Medicine at the Maasstad Hospital in Rotterdam.

DANKWOORD

Sinds oktober 2019 heb ik met erg veel plezier aan het onderzoek gewerkt dat tot dit proefschrift heeft geleid. Uiteraard zijn er veel mensen die ik wil bedanken voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit werk.

Allereerst mijn promotors Hans de Fijter en Marlies Reinders, en mijn co-promotor Sebastiaan Heidt. Toen ik tegen het einde van mijn geneeskundestudie op zoek was naar een promotieplek, hebben jullie mij het vertrouwen gegeven om aan dit project te beginnen. Hans, ik heb veel geleerd van jouw kritische vragen tijdens onze meetings. Marlies, toen onze paden voor het eerst kruisten tijdens LOTS in 2016 had ik niet kunnen vermoeden dat je zo'n belangrijke rol in mijn wetenschappelijke leven zou spelen. Niet alleen was je, per toeval, mijn mentor tijdens de coschappen, ook als promotor zie ik je als mijn mentor. Ik hoop dat we nog lang blijven samenwerken. Sebas, een van de redenen dat ik het afgelopen jaren zo goed naar mijn zin heb gehad is jouw toegankelijkheid en laagdrempelige manier van begeleiding. Naast onze gedeelde interesse in de immunologie en transplantatie delen we ook de liefde voor muziek (samen optreden op het Bootcongres in Leiden!), en ik zou in goed HLA jargon willen beweren dat wij een goede match zijn.

Cynthia, jij bent degene die mij geholpen heeft een vliegende start te maken in de wereld van HLA epitopen. Ik heb heel erg gehad aan jouw kennis en ervaring, en wil je bedanken voor de fijne samenwerking. Marry en Manon, dankzij jullie was ik snel wegwijs in het lab en samen hebben we heel wat HLA-specifieke antistoffen geproduceerd. Merve en Kim, ook jullie stonden altijd paraat om mij te ondersteunen met het doen van experimenten, dankjewel!

Mijn tijd op de afdeling immunologie heeft extra sjeu gekregen door alle leuke en behulpzame collega's. Frans, als emeritus-hoogleraar ben je vertrokken van de afdeling, maar ben je nog steeds enorm betrokken in dit onderzoeksveld. Het was heel fijn dat je altijd bereid was om mee te denken en ik vond het een eer om met je samen te werken. Dave, met jouw enthousiasme bij presentaties en meetings ben je een echte sfeermaker. Ik heb het erg naar mijn zin gehad tijdens alle meetings, uitjes en congressen.

Uiteraard zou dit proefschrift er niet zijn geweest zonder de collega's van het HLA typeer- en screeningslab. In het bijzonder dank aan Simone en Pieter, voor het beantwoorden van al mijn vragen over samples en technieken. Ik heb ook veel gehad aan de ondersteuning van de collega's van ETRL en de ICT. Geert, dank voor de energie die je in alle Cox modellen hebt gestoken en voor je hulp bij statistiek. Johan, bedankt voor je inzet om HLA-EMMA steeds weer te verbeteren. Natuurlijk wil ik ook de rest van de collega's van ETRL, ICT, de bieb en daarbuiten bedanken; Marissa, Yvonne Z, Paul, Nelleke, Gijs, Ellen, Yvonne V, Els, Ouasiima, Jacqy en Michael.

Appendix

Mijn kantoorgenoten en mede PhD'ers en complement-collega's; Hanneke, Carin, Juliette, Snow, Douwe, Michelle, Stef, Sanne en Rob, dank voor jullie gezelligheid en eerste hulp bij PhD-problemen.

Ilse en Gonca, wat hebben we mooie avonturen beleefd tijdens congressen in binnen- en buitenland (Viva Las Vegas!).

Ook buiten de immunologie heb ik erg prettig samengewerkt met de collega's van de nierziekten, farmacologie en de kindergeneeskunde; in het bijzonder mijn mede-PhD'ers Soufian en Tom.

Behalve mijn collega's wil ik tot slot ook al mijn familie en vrienden bedanken voor jullie support tijdens dit traject. Stef en Kim, bedankt dat jullie mijn paranimfen willen zijn!

Dank aan mijn ouders Karel en Margreet voor de vrijheid en het vertrouwen dat jullie mij gegeven hebben. Dit proefschrift was er niet geweest zonder jullie.

Zaid, I am so grateful that you are in my life. I have felt your support since the day we met.