



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Risks and potential benefits of adoptively transferred virus-specific T cells

Huisman, W.

Citation

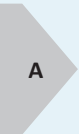
Huisman, W. (2024, February 1). *Risks and potential benefits of adoptively transferred virus-specific T cells*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3715887>

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/1887/3715887>

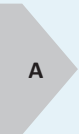
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



ABBREVIATIONS

AdV	Adenovirus
AlloSCT	Allogeneic stem cell transplantation
APCs	Antigen presenting cells
APC	Allophycocyanin
B2m	β 2-microglobulin
BD	Beckton dickinson
BM	Bone marrow
CAEBV	Chronic active EBV
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of differentiation
CMV	Cytomegalovirus
CDR1,2,3	Complementary determining region 1,2,3
DC	Dendritic cell
DLI	Donor lymphocyte infusion
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EBV	Epstein-Barr virus
EBV-LCLs	EBV-transformed lymphoblastoid cell-lines
FBS	Fecal bovine serum
EBNA1-3	EBV Nuclear Antigen 1-3
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FBS	Fetal bovine serum
FACS	Fluorescent activated cell sorting
FITC	Fluorescein isothiocyanate
FL	Follicular lymphoma
GC	Gastric carcinoma
GMP	Good manufacturing practise
GvHD	Graft versus host disease
GVL	Graft versus leukemia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin lymphoma
HLA	Human leukocyte antigen
IFN- γ	Interferon gamma
IL-2	Interleukin-2
IMDM	Iscove's modified dulbecco's medium
LMPs	Latent membrane proteins
LUMC	Leiden university medical center
MACS	Magnetic activated cell sorting
MHC	Major histocompatibility complex

NGFR	Nerve growth factor receptor
NK	Natural killer
NPC	Nasopharyngeal carcinoma
PB	Peripheral blood
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PBS	Phosphate-buffered saline
PE	Phycoerythrin
PerCP	Peridinin-chlorophyllprotein
pMHC	Peptide major histocompatibility complex
PHA	Phytohemagglutinin
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disease
PUB-HS	Public highly-similar
PUB-I	Public identical
Rt-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reactions
TCD	T-cell depletion
TCR	T-cell receptor
TRAV	T-cell receptor alpha variable
TRAJ	T-cell receptor alpha joining
TRBD	T-cell receptor beta determining
TRBV	T-cell receptor beta variable
TRBJ	T-cell receptor beta joining
TSO	Template switching oligo



LIST OF PUBLICATIONS AND CONFERENCE PRESENTATIONS

Publications

Loeff, F. C., Falkenburg, J. H. F., Hageman, L., **Huisman, W.**, Veld, S. A. J., van Egmond, H. M. E., van de Meent, M., von dem Borne, P. A., Veelken, H., Halkes, C. J. M., & Jedema, I. High Mutation Frequency of the PIGA Gene in T Cells Results in Reconstitution of GPI Anchor(-)/CD52(-) T Cells That Can Give Early Immune Protection after Alemtuzumab-Based T Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Journal of Immunology*. 2018; 200(6), 2199-2208

Huisman, W., Gille, I., van der Maarel, L. E., Hageman, L., Morton, L. T., de Jong, R. C. M., Heemskerk, M. H. M., Amsen, D., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I. (2020). Identification of Functional HLA-A*01 :01-Restricted EBV-LMP2-Specific T-cell Receptors. *Journal of Infectious Diseases*. 2020; ; Vol. 226, Issue 5, Pages 833–842

Huisman, W., Lebox, D. A. T., van der Maarel, L. E., Hageman, L., Amsen, D., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I. Magnitude of Off-Target Allo-HLA Reactivity by Third-Party Donor-Derived Virus-Specific T Cells Is Dictated by HLA-Restriction. *Frontiers in Immunology*. 2021; Vol. 12

Huisman, W., de Gier, M., Hageman, L., Shomuradova, A. S., Lebox, D. A. T., Amsen, D., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I. Amino acids at position 5 in the peptide/MHC binding region of a public virus-specific TCR are completely inter-changeable without loss of function. *European Journal of Immunology*. 2022; 52(11), 1819-1828.

Huisman, W., Hageman, L., Lebox, D. A. T., Khmelevskaya, A., Efimov, G. A., Roex, M. C. J., Amsen, D., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I. Public T-Cell Receptors (TCRs) Revisited by Analysis of the Magnitude of Identical and Highly-Similar TCRs in Virus-Specific T-Cell Repertoires of Healthy Individuals. *Frontiers in Immunology*. 2022; Vol.13

Laghmouchi, A., Kester, M. G. D., Hoogstraten, C., Hageman, L., de Klerk, W., **Huisman, W.**, Koster, E. A. S., de Ru, A. H., van Balen, P., Klobuch, S., van Veelen, P. A., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I. Promiscuity of Peptides Presented in HLA-DP Molecules from Different Immunogenicity Groups Is Associated With T-Cell Cross-Reactivity. *Front Immunol*. 2022; Vol. 13

Roukens, A. H. E., Pothast, C. R., Konig, M., **Huisman, W.**, Dalebout, T., Tak, T., Azimi, S., Kruize, Y., Hagedoorn, R. S., Zlei, M., Staal, F. J. T., de Bie, F. J., van Dongen, J. J. M., Arbous, S. M., Zhang, J. L. H., Verheij, M., Prins, C., van der Does, A. M., Hiemstra, P. S., . . . in collaboration with, C.-L. g.

Prolonged activation of nasal immune cell populations and development of tissue-resident SARS-CoV-2-specific CD8(+) T cell responses following COVID-19.

Nature Immunology. 2022; 23(1), 23-32.

Huisman, W., Roex, M. C. J., Hageman, L., Koster, E. A. S., Veld, S. A. J., Hoogstraten, C., van Balen, P., van Egmond, H. M., van Bergen, C. A. M., Einsele, H., Germeroth, L., Amsen, D., Falkenburg, J. H. F., & Jedema, I.

Tracking the progeny of adoptively transferred virus-specific T cells in patients posttransplant using TCR sequencing.

Blood Advances. 2023; 7(5), 812-827.

Hoving, D., Marques, A. H. C., **Huisman, W.**, Nosoh, B. A., de Kroon, A. C., van Hengel, O. R. J., Wu, B. R., Steenberg, R. A. M., van Helden, P. M., Urban, B. C., Dhar, N., Ferreira, D. M., Kwatra, G., Hokke, C. H., & Jochems, S. P.

Combinatorial multimer staining and spectral flow cytometry facilitate quantification and characterization of polysaccharide-specific B cell immunity.

Communications Biology, 2023; 6(1), 1095.

Jongkees, M. J., Geers, D., Hensley, K. S., **Huisman, W.**, GeurtsvanKessel, C. H., Bogers, S., Gommers, L., Papageorgiou, G., Jochems, S. P., den Hollander, J. G., Schippers, E. F., Ammerlaan, H. S. M., Bierman, W. F. W., van der Valk, M., Berrevoets, M. A. H., Soetekouw, R., Langebeek, N., Bruns, A. H. W., Leyten, E. M. S. & Roukens, A. H. E.

Immunogenicity of an Additional mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccination in People With HIV With Hyporesponse After Primary Vaccination.

Journal of Infectious Diseases. 2023; 227(5), 651-662.

Roukens, A. H. E., Prins, M.L.M., Roozen, G.V.T., Pothast, C.R., **Huisman, W.**, Binnendijk, R., den Hartog, G., Kuiper, V., Prins, C., Janse, J.J., Lamers, O.A.C., Koopman, J.R., Kruitthof, A., Kamerling, I., Dijkland, R., de Kroon, A.C., Azimi, S., Feltkamp, M.C.W., Kuijper, M., Jochems, S.P., Heemskerk, M.H.M., Roestenberg, M., Visser, L.G. & Rosendaal, F.R.

Immunogenicity and reactogenicity of intradermal mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccination: a non-inferiority, randomized-controlled trial.

npj Vaccines. 2023; in press.

Mbow, M., Hoving, D., Cisse, M., Diallo, I., Honkpehedji, Y.I., **Huisman, W.**, Pothast, C.R., Jongsma, M.L.M., Konig, M.H., de Kroon, A.C., Linh, L., Azimi, S., Tak, T., Kruize, Y.C.M., Kurniawan, F., Dia, Y., Zhang, J.L.H., Prins, C., Roukens, A.H.E., de Vries, J.J.C., Wammes, L.J., Smits, H.H., Adegnika, A.A., Zlei, M., Kuijpers, T.W., Wieske, L., Dieye, A., Mboup, S., Krensner, P.G., Eftimov, F., Velavan, T.P., Berlin, I., Heemskerk, M.H.M., Yazdanbakhsh, M., Jochems, S.P.

Diverging immunological trajectories revealed by SARS-CoV-2 infection in individuals from sub-Saharan Africa compared to Western Europe.

Submitted. 2023

Rozen, G.V.T., Prins, M.L.M., Prins, C., Janse, J.J., de Gruyther, H.L.M., Pothast, C.R., **Huisman, W.**, Koopman, J.R., Lamers, O.A.C., Binnendijk, R.S., den Hartog, G., Heemskerk, M.H.M., Jochems, S.P., Feltkamp, M.C.W., Kikkert, M., Rosendaal, F.R., Roestenberg, M., Visser, L.G. & Roukens, A.H.E.

Intradermal delivery of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine: safety and immunogenicity of a fractional booster dose.

Submitted. 2023

CONFERENCE PRESENTATIONS

Dutch Society for Immunology (NVVI) Symposium 2017, Noordwijkerhout, The Netherlands (poster presentation)

Huisman W, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

Third party virus-specific T-cells for treatment of viral reactivations in immune compromised patients and risks of allo-HLA cross-reactivity

European Congress of Immunology (ECI) 2018, Amsterdam, The Netherlands (oral presentation)

Huisman W, Lebox DAT, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

Third party virus-specific T-cells for treatment of viral reactivations in immune compromised patients and risks of allo-HLA cross-reactivity

American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2018, San Diego, USA (poster presentation)

Huisman W, Lebox DAT, van der Maarel LE, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

The Scope of Allo-HLA Cross-Reactivity by (Third Party) Virus Specific T Cells is Surprisingly Affected by HLA Restriction Rather than Virus Specificity

American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2018, San Diego, USA (poster presentation)

Huisman W, van der Maarel LE, Hageman L, de Jong RCM, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

Isolation and Validation of the First Functional HLA-A*01:01 Restricted EBV-LMP2 Specific T Cells For Treatment of EBV Associated Type II/III Lymphomas

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting 2019, Frankfurt, Germany (oral presentation)

Huisman W, Lebox DAT, van der Maarel LE, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

The Scope of Allo-HLA Cross-Reactivity by (Third Party) Virus-Specific T-Cells is Surprisingly Affected by HLA Restriction Rather than Virus Specificity

Winner Best Young Abstract Award

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting 2019, Frankfurt, Germany (oral presentation)

Huisman W, van der Maarel LE, Hageman L, de Jong RCM, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I

Isolation and Validation of the First Functional HLA-A*01:01 Restricted EBV-LMP2 Specific T Cells For Treatment of EBV Associated Type II/III Lymphomas

Dutch Hematology Congress (DHC) 2019, Papendal, The Netherlands (oral presentation)
Huisman W, Lebox DAT, van der Maarel LE, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
The Scope of Allo-HLA Cross-Reactivity by (Third Party) Virus-Specific T-Cells is Surprisingly Affected by HLA Restriction Rather than Virus Specificity

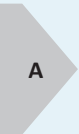
American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2019, Orlando, USA (poster presentation)
Huisman W, Lebox DAT, van der Maarel LE, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
Off-Target HLA Cross-Reactivity by (Third Party) Virus-Specific T Cells is Surprisingly Affected by HLA Restriction and HLA Background but not by Virus Specificity
Winner Abstract Achievement Award

American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2019, Orlando, USA (poster presentation)
Huisman W, Gille I, van der Maarel LE, Hageman L, de Jong RCM, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
The First Functional HLA-A*01:01-Restricted EBV-LMP2-Specific T-cell Receptors For TCR Gene Therapy Of Patients With EBV-Associated Type II/III Malignancies
Winner Abstract Achievement Award

Dutch Hematology Congress (DHC) 2020, Papendal, The Netherlands (oral presentation)
Huisman W, Gille I, van der Maarel LE, Hageman L, de Jong RCM, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
The First Functional HLA-A*01:01-Restricted EBV-LMP2-Specific T-cell Receptors For TCR Gene Therapy Of Patients With EBV-Associated Type II/III Malignancies

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting 2020, Madrid, Spain (virtual poster presentation due to COVID19)
Huisman W, Lebox DAT, van der Maarel LE, Hageman L, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
Off-Target HLA Cross-Reactivity by (Third Party) Virus-Specific T Cells is Surprisingly Affected by HLA Restriction and HLA Background but not by Virus Specificity

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Annual Meeting 2020, Madrid, Spain (virtual poster presentation due to COVID19)
Huisman W, Gille I, van der Maarel LE, Hageman L, de Jong RCM, Amsen D, Falkenburg JHF, Jedema I
The First Functional HLA-A*01:01-Restricted EBV-LMP2-Specific T-cell Receptors For TCR Gene Therapy Of Patients With EBV-Associated Type II/III Malignancies

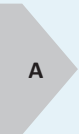


CURRICULUM VITAE

Wesley Huisman werd geboren op 16 juni 1991 in Zoetermeer. In 2010 haalde hij zijn atheneum diploma aan het Erasmus College te Zoetermeer, waarna hij startte met de studie Biologie aan de Universiteit van Leiden. Voor aanvang van de masteropleiding Biologie waar hij zich specialiseerde voor cellulaire biologie, deed hij 7 maanden wetenschappelijk onderzoek op de afdeling Celbiologie aan de Universiteit van Leiden. Hier onderzocht hij welke type prothese materialen bacteriële infecties kon voorkomen door gebruik te maken van infectie modellen in zebrafissen. Tijdens de masteropleiding voor cellulaire biologie deed hij vervolgens 9 maanden wetenschappelijk onderzoek op de Afdeling Hematologie op het Laboratorium voor Experimentele Hematologie in het Leiden University Medical Center (LUMC) waarbij er werd onderzocht of een dendritische cellijn (DCOne®) die tumor geassocieerde antigenen (TAAs) tot expressie brachten als 'vaccin' kon worden gebruikt om T cellen te richten tegen die deze TAAs. Vervolgens heeft hij 10 maanden lang wetenschappelijk onderzoek gedaan op de afdeling Genetica in het Erasmus Medisch Centrum. Hier heeft hij onderzocht of een speciale type spierstamcellen, genoemd reserve cells, verrijkt konden worden *in vitro* en als therapie worden gebruikt bij spierziekten. Hij heeft dit onderzocht in verschillende muis modellen waarbij spierschade was toegebracht.

In oktober 2015 is hij gestart met zijn promotieonderzoek op het Laboratorium voor Experimentele Hematologie van de Afdeling Hematologie van het LUMC onder begeleiding van prof. dr. J.H.F. Falkenburg en dr. I. Jedema. Dit onderzoek was in samenwerking met dr. D. Amsen van Sanquin, als onderdeel van een Product and Process Development of Cellular Products (PPOC) project. In het kader van de verschillende studies bezocht hij diverse congressen in binnen- en buitenland waar hij meerdere presentaties gaf. De resultaten van de projecten zijn beschreven in dit proefschrift.

Op 1 mei 2021 is hij gestart als onderzoeker bij de afdeling Leiden University Center of Infectious Diseases (LU-CID) in het LUMC waarbij hij onderzoek doet naar de wisselwerking van (antigen-specifieke) T cellen die zich in de bovenste luchtwegen bevinden en T cellen die zich in het perifere bloed bevinden.



DANKWOORD

Nu is dan eindelijk het moment gekomen om het allerlaatste deel van mijn proefschrift te schrijven. Dit proefschrift zou niet tot stand zijn gekomen zonder de hulp van talloze mensen, die ik graag hier in het bijzonder wil bedanken.

Om te beginnen wil ik iedereen van de Afdeling Hematologie van het LUMC bedanken en dan in het bijzonder mijn collega's van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie. Vooral dankzij al mijn gezellige collega's voelde dit als een 2^e thuis. De vaste pauze momenten om met elkaar koffie te drinken en het weekend te bespreken. Ik wil graag een aantal mensen speciaal benoemen. Mijn promotor Fred Falkenburg en co-promotoren Inge Jedema en Derk Amsen (Sanquin). Ik heb onwijs veel van jullie geleerd en ik wil jullie bedanken voor jullie vertrouwen, wijze lessen, nuttige feedback en jullie geduld. Nelleke en Esther, uiteraard wist ik wel dat wij een perfecte organisatie op het lab hadden, maar dit besef je pas echt als je op een ander laboratorium gaat werken. Dank voor alle logistiek en organisatie. Gerrie, dank voor het vele regelen en plannen van afspraken. Marian, dankzij jou heb ik zo veel basis vaardigheden geleerd toen ik nog student bij jullie was. Bedankt en fijn dat je mijn paranimf wilt zijn. Marthe, Aïcha en Lois, wat hebben wij het gezellig met elkaar gehad op het lab. Tijdens het labwerk konden we onze frustraties kwijt, maar ook de leuke dingen werden besproken. Dank voor het luisterend oor. Jullie input tijdens besprekingen en betrokkenheid bij mijn onderzoek werd ook zeker gewaardeerd. In het bijzonder nog even Lois, na 3 jaar zwoegen zonder analist, kreeg ik toch in de laatste fase hulp van jou. Dank voor al je hulp en fijn dat je mijn andere paranimf wilt zijn. Dan Hanny en Bas, dankzij jullie was de voorraad altijd perfect in orde en werden veel lab gerelateerde taken uit handen genomen, wat een luxe, dank daarvoor. Als laatste nog even onze kamer op C5. Ik spreek denk ik namens alle PhD studenten en PostDocs die daar hebben gezeten. Hier bracht je meer uren door dan thuis, mits je natuurlijk op het lab staat. Door de jaren heen zijn hier veel mensen komen te zitten, en daarom wil ik Laura, Aïcha, Marthe, Miranda, Rosa, Janneke, Marije, Sietse, Ana en Georgia bedanken voor de fijne gesprekken, steun en het continue tolereren van mijn hik-aanvallen.

Didier, Lieve, Ilse en Melanie het was heel leerzaam en leuk om jullie te mogen begeleiden tijdens jullie stages. Jullie waren altijd enthousiast en gemotiveerd en hebben alle 4 waardevolle bijdragen geleverd aan de gepubliceerde onderzoeken in dit proefschrift. Bedankt voor het aanhoren van mijn veel te uitgebreide theoretische uitleg. Jullie hielden mij scherp en dankzij jullie heb ik enorm veel geleerd van het aspect van begeleiden.

Beste vrienden, bedankt voor jullie vriendschap en alle leuke dingen die we samen doen. Ieder van jullie is altijd enorm geïnteresseerd geweest in mijn onderzoeken en dat zijn jullie nog steeds. Inmiddels weten jullie nu ook dat zodra de vraag gesteld wordt : „Hoe gaat het onderzoek”, je niet meer van mij af komt. De uitleg hoe T en B cellen werken vindt dan plaats met veel attributen zoals vaatjes zout, peper en glazen. Ik hoop dat ik nog lang dit soort verhalen met jullie mag delen, en wellicht begrijpen we ooit elkaars werk.

Lieve familie, bedankt voor jullie steun en aanhoudende interesse. Jullie hebben ook meerdere malen van het schouwspel met de zout en peper vaatjes mogen genieten. Dank voor jullie geduld en sterkte voor de toekomst voor mijn te uitgebreide enthousiaste uitleg over mijn onderzoeken. Jullie zijn altijd beschikbaar voor advies of een luisterend oor, op welk gebied dan ook. Ik kon altijd op jullie rekenen als ik weer een keer laat thuis was van werk en de kat Milo naar binnen gelaten moest worden.

Liefste Chantal, bedankt voor al jouw liefde en je toegewijde steun tijdens mijn hele PhD traject. Jij wist mij altijd weer te motiveren om de moed niet op te geven en door te blijven gaan. Je hebt 6 jaar lang mijn verhalen aangehoord, wederom met zout en peper vaatjes, zonder daar ook maar de helft ervan te begrijpen. Ik vind het knap dat je toch altijd deze veel te enthousiaste verhalen hebt weten aan te horen. Gelukkig hielp het vak “Hematologie” tijdens je Physician Assistant opleiding mijn verhalen eindelijk te begrijpen en inmiddels zijn er heel veel meer opties naast zout en peper bijgekomen, want immunologie is complex. Ik ben vooral voor ons als gezin blij dat ik mijn vrije tijd niet meer aan mijn PhD hoeft te besteden. Ik kijk uit naar de rest van ons leven samen, samen met onze kleine Sef. Sef, het is fantastisch om jouw vader te zijn.

