



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Primary T-cell responses against SARS-CoV-2 in patients with hematological disorders

Pothast, C.R.

Citation

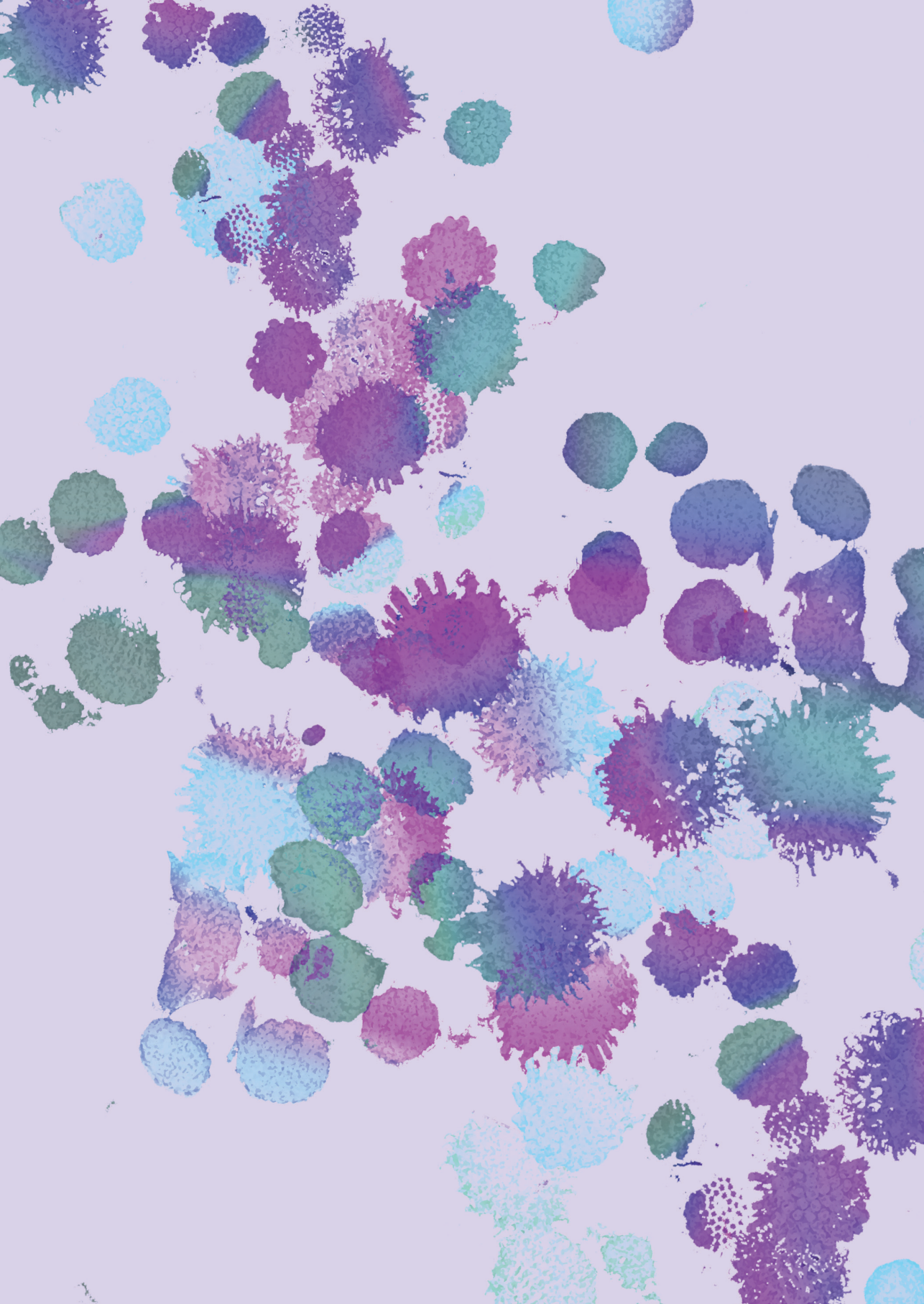
Pothast, C. R. (2026, February 12). *Primary T-cell responses against SARS-CoV-2 in patients with hematological disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4290106>

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/1887/4290106>

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



Appendices

NEDERLANDSE SAMENVATTING

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS

ACKNOWLEDGEMENTS

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift met als titel *“Primaire SARS-CoV-2-specifieke T-celresponsen in patiënten met hematologische aandoeningen”*, gaat over hoe goed het immuunsysteem van patiënten met verschillende bloedziekten reageert op de COVID-19-mRNA-vaccinaties. We weten hoe gezonde individuen met een goed functionerend immuunsysteem reageren op de mRNA-vaccinaties tegen het virus dat COVID-19 veroorzaakt, SARS-CoV-2. Dit kunnen we vergelijken met patiënten van wie we verwachten dat zij een verminderd immuunsysteem hebben, zoals vaak het geval is bij patiënten met bloedziekten. De pandemie leent zich goed voor dit soort onderzoek, omdat iedereen voor de eerste keer werd blootgesteld aan SARS-CoV-2 of de vaccinatie. We kunnen daardoor goed in kaart brengen hoe het immuunsysteem van deze patiënten functioneert wanneer het voor het eerst een pathogeen of vaccinatie tegenkomt zonder vertroebeling door immuniteit van eerdere SARS-CoV-2 infecties of vaccinaties. In deze sectie wordt een samenvatting gegeven van het proefschrift, beginnend met achtergrondinformatie over het onderwerp gevolgd door de resultaten van de onderzoekshoofdstukken.

HET IMMUUNSISTEEM

Het immuunsysteem is een verzameling van verschillende typen immuuncellen met uiteenlopende functies, die gezamenlijk bijdragen aan het effectief opruimen van pathogenen en zieke cellen. Immuuncellen reageren op lichaamsvreemde eiwitten of gevaarsignalen van andere cellen. Grofweg is het immuunsysteem op te delen in twee onderdelen: het aangeboren en het aangeleerde immuunsysteem. Dit systeem is in staat om pathogenen snel en effectief aan te vallen. Lukt dit onvoldoende, dan komt het aangeleerde immuunsysteem in actie. Het aangeleerde immuunsysteem komt trager op gang, maar is specifiek gericht tegen het pathogeen én vormt geheugen. Dit betekent dat als het specifieke pathogeen nogmaals in het lichaam aanwezig is, het aangeleerde immuunsysteem wél snel kan reageren. Daarom verloopt de eerste infectie met een bepaalde bacterie of virus vaak heftiger dan een volgende infectie, die meestal milder is.

HET AANGELEERDE IMMUUNSISTEEM

Het aangeleerde immuunsysteem, ook wel het adaptieve immuunsysteem genoemd, bestaat uit B- en T-cellen die ontstaan in het beenmerg. De T-cellen gaan vervolgens

naar de thymus (ook wel zwezerik genoemd) voor verdere ontwikkeling. B-cellen produceren antistoffen (ook wel antilichamen genoemd) die sterk kunnen binden aan een virus of bacterie, waardoor het pathogeen niet meer kan infecteren en het zorgt ervoor dat de andere immuuncellen het virus sneller kunnen opruimen. Er bestaan verschillende soorten antilichamen met uiteenlopende functies en bindingsterkte. T-cellen bestaan hoofdzakelijk uit twee soorten, afhankelijk van of ze het eiwit CD4 of CD8 tot expressie brengen. CD4-positieve (CD4+) T-cellen helpen B-cellen optimaal te functioneren en scheiden stimulerende eiwitten uit die andere immuuncellen aansturen. CD8+ T-cellen zijn goed in het direct opruimen van virusgeïnfecteerde cellen. Bij een goed werkend immuunsysteem worden alle drie de componenten van het aangeleerde immuunsysteem geactiveerd bij een infectie of vaccinatie. Zoals eerder aangegeven, duurt het soms enkele dagen voordat het aangeleerde immuunsysteem volledig actief wordt. Dit komt doordat voor het specifieke pathogeen eerst de juiste B- en T-cellen moeten worden geselecteerd, aangepast en vermeerderd. Dit zorgt ervoor dat de immunoreactie effectief is, maar ook specifiek. Zodra de B en T-cellen eenmaal gevonden en aangepast zijn, blijven ze in grotere aantallen aanwezig in het bloed, waardoor bij een tweede infectie deze B- en T-cellen al snel en effectief kunnen reageren. Het pathogeen wordt dan dus veel sneller opgeruimd. Dit fenomeen noemen we immuniteit of immunologisch geheugen.

DE PANDEMIE

Het *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) virus circuleerde voor het eerst in de menselijke populatie in 2019 en veroorzaakte in 2020 een pandemie. De ernst van de infectie varieerde van geen symptomen tot ernstige *coronavirus disease 2019* (COVID-19). De verscheidenheid aan symptomen kwam door meerdere factoren, die deels nog onbekend waren omdat nog niemand eerder besmet was geweest met het virus. Hierdoor had nog niemand immunologisch geheugen en moest het aangeleerde immuunsysteem nog worden geactiveerd. De ernst van de symptomen was sterk afhankelijk van de eerste reactie van het aangeboren immuunsysteem en de mate waarin het aangeleerde immuunsysteem reageerde. Gezonde mensen hebben meestal een goed functionerend immuunsysteem, maar mensen met een verzwakt immuunsysteem door ziekte, ouderdom of therapie zijn extra gevoelig voor een ernstig beloop van COVID-19. Gelukkig werden snel effectieve en veilige vaccinaties ontwikkeld tegen SARS-CoV-2, mede doordat de genetische opbouw van het virus snel beschikbaar was, door eerdere ontwikkelingen in mRNA-vaccinatietechnologie, en door het parallel uitvoeren van verschillende fasen van het vaccinatieontwikkelingsproces. Sinds 2021 hebben de meeste mensen een

vaccinatie en/of infectie doorgemaakt en daardoor immunologisch geheugen met het aangeleerde immuunsysteem opgebouwd tegen het virus. Tijdens de pandemie was er grote interesse in het begrijpen waarom het immuunsysteem bij bepaalde groepen mensen anders reageerde tijdens SARS-CoV-2 infectie en na vaccinatie. Om die reden zijn er tijdens de pandemie veel bloedmonsters opgeslagen. Deze monsters vormen uniek materiaal waarmee we kunnen onderzoeken hoe het immuunsysteem reageert als het voor het eerst een pathogeen tegenkomt.

MRNA VACCINATIE

Vaccinatie maakt gebruik van de mogelijkheid van het aangeleerde immuunsysteem om geheugen op te bouwen. Een vaccin bevat meestal onderdelen of een verzwakte versie van het pathogeen waarvoor bescherming gewenst is. Op deze manier wordt het lichaam wel blootgesteld aan het pathogeen, maar zonder de nadelen van een daadwerkelijke infectie. Een vaccinatie wordt in een spier toegediend en het immuunsysteem reageert direct, doordat cellen worden blootgesteld aan lichaamsvreemde eiwitten. Zo wordt immunologisch geheugen opgebouwd tegen het pathogeen. Er bestaan verschillende typen vaccinaties, waarvan de mRNA-vaccinatie, zoals gebruikt voor COVID-19, één van de soorten is. De verschillende typen vaccinaties verwijzen meestal naar de manier waarop de pathogeeneiwitten worden ingebracht. Bij een mRNA-vaccinatie gebeurt dit door middel van mRNA. mRNA is een klein en snel afbreekbaar afgietsel van DNA dat codeert voor hoe een eiwit gemaakt moet worden. In elke cel wordt DNA omgezet in mRNA en vervolgens in eiwit. DNA blijft stabiel aanwezig in de cel, maar mRNA wordt na de aanmaak van het eiwit direct weer afgebroken. In het mRNA vaccin tegen COVID-19 zit mRNA dat codeert voor een belangrijk eiwit van SARS-CoV-2: het spike-eiwit. Dit eiwit is essentieel voor het virus om cellen binnen te kunnen dringen. Het losse eiwit kan gelukkig geen kwaad, maar ons immuunsysteem reageert er wel op omdat wij zelf geen spike-eiwit hebben. Hierdoor bouwt het immuunsysteem immunologisch geheugen op tegen het spike-eiwit, zonder dat er een infectie optreedt. Wanneer SARS-CoV-2 vervolgens het lichaam wil infecteren, herkent het immuunsysteem het spike-eiwit aan de buitenkant van het virus en blokkeert het direct de verspreiding. Tijdens de pandemie en in vele onderzoeken is gebleken dat mRNA-vaccinaties effectief zijn in het activeren van het aangeleerde immuunsysteem en daarmee de symptomen en verspreiding verminderen.

PATIËNTEN MET EEN VERMINDERD IMMUUNSISTEEM

Patiënten met bloedkanker, zoals leukemie of lymfoom, hebben vaak een minder goed functionerend immuunsysteem. Dit kan veroorzaakt worden door de kanker zelf, maar ook door de therapie. Het is moeilijk om een therapie te ontwikkelen die uitsluitend kankercellen aanvalt en gezonde cellen, zoals immuuncellen, onaangetaast laat. Daarnaast kunnen kankercellen gezonde immuuncellen in hun functie belemmeren. Infecties vormen daarom een groter probleem bij deze patiëntengroep. We weten dat deze patiënten een verminderd immuunsysteem hebben, maar welke onderdelen precies minder goed functioneren is nog niet helemaal duidelijk. Dit kan onderzocht worden door te kijken hoe hun immuunsysteem reageert op de mRNA-vaccinaties. Hoe het immuunsysteem reageert op een vaccinatie kan in het laboratorium worden gemeten, zowel oppervlakkig als heel gedetailleerd. Bij grootschalige screenings wordt vaak slechts één type antilichaam gemeten (titerbepaling) om te bepalen of een individu gereageerd heeft op een vaccinatie. Voor de meeste gezonde individuen is dit voldoende. Bij patiënten met bloedkanker wordt echter verwacht dat het immuunsysteem verminderd functioneert, waardoor de aanmaak van de antistoffen na vaccinatie mogelijk beperkt is. Een titerbepaling geeft dan onvoldoende beeld, omdat de T-cellen mogelijk wel goed functioneren. Dit is belangrijke informatie, bijvoorbeeld om te bepalen welk vaccin het meest effectief is, wanneer vaccinatie het meest zinvol is, en om de invloed van ziekte of therapie op het aangeleerde immuunsysteem beter te begrijpen. Idealiter zouden bij screenings dus ook de T-cellen gemeten worden. Het meten van T-cellen is echter arbeidsintensief en kostbaar, en kan daardoor niet routinematig worden uitgevoerd. Hierdoor werd het T-celgeheugen bij gezonde individuen snel in kaart gebracht, maar bij bepaalde patiëntengroepen bleef deze kennis achter.

DIT PROEFSCHRIFT

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de manier waarop T-cellen reageren op SARS-CoV-2-vaccinatie bij patiënten met verschillende bloedziekten. In **hoofdstuk 2** onderzoeken we kruisreactieve T-cellen: T-cellen die niet op één enkel virus reageren, maar op twee of meer. We ontdekten geheugen-T-cellen die reageerden op SARS-CoV-2, terwijl deze cellen waren afgenomen en ingevroren vóór de pandemie. Deze T-cellen hadden dus geheugen tegen een ander virus, maar reageerden toevallig ook op SARS-CoV-2. Zulke T-cellen kunnen dan mogelijk alvast wat bescherming bieden. Daarnaast maken ze de interpretatie van de resultaten complexer, omdat ze moeilijk te onderscheiden zijn van T-cellen die direct geheugen hebben gevormd tegen SARS-

CoV-2. In hoofdstuk 2 hebben we een deel van deze T-cellen in kaart gebracht en onderzocht tegen welk virus zij oorspronkelijk geheugen hadden gevormd. We hadden als hypothese dat dit door het cytomegalovirus (CMV) komt, onder andere doordat de geheugen T-cellen tegen dit virus in grote hoeveelheden aanwezig zijn in het bloed. Dit was ook het geval voor deze kruisreactieve T-cellen. Deze hypothese was echter controversieel omdat CMV en SARS-CoV-2 weinig op elkaar lijken, waardoor de kans op kruisreactiviteit klein werd geacht. Om dit te onderzoeken, analyseerden we bloed van 67 gezonde individuen om te bepalen of zij degelijke kruisreactieve T-cellen hadden. Bij een aantal van hen werden deze cellen inderdaad gevonden, en hun aanwezigheid correleerde met de aanwezigheid van geheugen-T-cellen tegen CMV. Door deze T-cellen uit het bloed te isoleren en op te kweken, konden we bevestigen dat zij zowel SARS-CoV-2 als CMV herkenden. Vervolgens onderzochten we of deze T-cellen beide virussen even effectief konden opruimen en of ze actief waren bij patiënten met ernstige COVID-19. We zagen dat deze T-cellen minder effectief waren in het opruimen van SARS-CoV-2- en niet actief leken te zijn bij patiënten met ernstige COVID-19. Ze zijn dus minder effectief dan T-cellen die direct geheugen tegen SARS-CoV-2 hebben gevormd. Dit hoofdstuk laat zien dat de kruisreactiviteit tussen twee onverwachte virussen kan optreden, maar dat detectie van zulke T-cellen niet automatisch betekent dat zij functioneel relevant zijn.

In **hoofdstuk 3** hebben we de antilichaamtiter en T-cellen na SARS-CoV-2-vaccinatie onderzocht bij patiënten met aplastische anemie. Aplastische anemie is een auto-immuunziekte waarbij de stamcellen in het beenmerg verdwijnen, wat onder andere leidt tot een slecht functionerend immuunsysteem. Normaal gesproken is het belangrijk dat deze patiënten in een pandemie zo snel mogelijk gevaccineerd worden, maar volgens de destijdsse richtlijnen moest men hier voorzichtig mee zijn. Dit was gebaseerd op kleine studies die een mogelijke opleving van de ziekte na vaccinatie aantoonde en op de verwachting dat de vaccinatie bij patiënten weinig effect zou hebben. Dit laatste zou vooral het geval zijn bij vaccineren kort na intensieve behandelingen, maar de richtlijnen maakten daar geen onderscheid in. Onze studie liet zien dat patiënten die in het verleden zware behandelingen hadden ondergaan, inmiddels goed immunologisch geheugen konden opbouwen door vaccinatie. Bovendien zagen we geen aanwijzingen voor een opleving van de ziekte. Onze data ondersteunen dus juist het vaccineren van deze patiëntengroep.

In **hoofdstuk 4** richtten we ons op de antilichaamtiter en T-cellen na SARS-CoV-2-vaccinatie bij een andere groep patiënten, namelijk patiënten met bloedkanker. Dit betrof onder meer patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL), lymfoom, en multipel myeloom (ziekte van Kahler). Deze patiënten maken vaak weinig antistoffen

aan omdat de kankercellen sterk lijken op gezonde B-cellen. Daardoor verdringen zij gezonde B-cellen, of de therapie tast ook deze cellen aan. Slecht functionerende B-cellen leiden tot lage antilichaamtiteren. We zagen inderdaad dat vooral patiënten met CLL of lymfoom lage antilichaamtiteren hadden na vaccinatie. Wanneer we echter naar de T-cellen keken, zagen we een ander beeld: het merendeel van de patiënten bouwde goede T-celgeheugen op na vaccinatie. Het leek erop dat patiënten die geen antistoffen aanmaakten, juist sterke T-celgeheugen aanmaakte. Daardoor was het aantal patiënten dat zowel geen antistoffen als geen T-celgeheugen had, zeer klein.

In **hoofdstuk 5** hebben we de onderzoeksgroep uitgebreid naar zestien verschillende subgroepen, onderverdeeld op type bloedkanker en therapie. De behandelingen varieerden van doelgerichte therapie tot stamceltransplantatie en immunotherapie. Ook in deze grotere groep konden we onze eerdere observatie bevestigen: de meeste patiënten met bloedkanker konden nog steeds goed T-celgeheugen aanmaken na SARS-CoV-2-vaccinatie. Slechts zelden zagen we patiënten zonder zowel antistoffen als T-celgeheugen. Daarnaast onderzochten we de functionaliteit van de T-cellen, dus hoe goed zij stimulerende eiwitten kunnen uitscheiden na blootstelling aan viruseiwitten. Zo konden we nauwkeuriger vaststellen in welke patiëntengroepen de T-cellen goed functioneerden en in welke niet. Opvallend was dat sommige patiëntengroepen, ondanks een laag aantal T-cellen in het bloed, toch goed T-celgeheugen konden ontwikkelen. Deze bevindingen helpen verklaren waarom sommige patiënten gevoeliger zijn voor infecties dan anderen, en wat het effect is van bloedkanker of therapie op het adaptieve immuunsysteem. Adviezen over vaccinatie bij patiënten met bloedkanker worden doorgaans gebaseerd op de verwachte antistoftiter en het aantal T-cellen in bloed. Onze resultaten tonen echter aan dat dit geen betrouwbare graadmeters zijn. De meeste patiënten bouwen wél enig van immunologisch geheugen op. Een zekere mate van geheugen is beter dan geen, zeker wanneer het virus actief circuleert in de populatie.

CONCLUSIE

Het immuunsysteem bestaat uit meerdere onderdelen die gezamenlijk bijdragen aan de bescherming tegen ernstige infecties. Immunologisch geheugen kan worden opgebouwd door B-cellen (antistoffen) en T-cellen. Tijdens de pandemie werd de wereldbevolking blootgesteld aan een virus waarvoor niemand immunologisch geheugen had, wat een unieke gelegenheid bood om de opbouw van dit geheugen te bestuderen. In dit proefschrift is dit onderzocht in de context van de COVID-19-mRNA-vaccinaties. Meestal worden alleen antistoffen gemeten als maat voor immunologisch

geheugen, maar dit is vaak onvoldoende bij immuungecompromitteerde patiënten. Daarom zijn in dit onderzoek bij verschillende patiëntengroepen zowel antistoffen als T-celgeheugen na vaccinatie gemeten. We ontdekten dat het ontbreken van antistoffen na SARS-CoV-2-vaccinatie niet automatisch betekent dat er geen T-celgeheugen is. Daarnaast bleek dat slechts weinig patiënten noch antistoffen noch T-celgeheugen ontwikkelden, en dat dit niet kon worden voorspeld op basis van het aantal T-cellen in het bloed. Dit proefschrift laat zien dat patiënten met een verzwakt immuunsysteem baat hebben bij mRNA-vaccinaties. De vaccinaties bieden hen de mogelijkheid om immunologisch geheugen op te bouwen, wat bijdraagt aan een snellere en effectievere opruiming van het virus.