



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Maternal-fetal HLA compatibility and trophoblast-immune interactions in healthy and preeclamptic pregnancy: elegance in complexity**

Hof, L.J. van 't

### **Citation**

Hof, L. J. van 't. (2026, May 22). *Maternal-fetal HLA compatibility and trophoblast-immune interactions in healthy and preeclamptic pregnancy: elegance in complexity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4303848>

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/1887/4303848>

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



## **APPENDICES**

**Abbreviations**

**List of publications**

**Co-authors and their affiliations**

**Acknowledgements (Dankwoord)**

**About the author**

**ABBREVIATIONS**

APCs	Antigen presenting cells
APLA	Abortus provocatus lege artis
ART	Assisted reproductive technique
β-HCG	Beta human chorionic gonadotropin
BSA	Bovine serum albumin
CCR7	C-C motif chemokine receptor 7
cDNA	Complementary DNA
CK-7	Cytokeratin-7
CNS	Conserved noncoding sequence 1
CTB	Cytotrophoblast
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DAB	Diaminobenzidine
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole
(d)NK	(decidual) natural killer cell
DARWIN	DNA Analysis of Residents Within an Isolate in the Netherlands
DC	Dendritic cell
EGF	Epithelial growth factor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EVT	Extravillous trophoblast
EUG	Extra-uterine gravidity
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FADS	Foetal akinesia deformation sequence
FBS	Fetal bovine serum
FcR	Fc receptor
FGR	Fetal growth restriction
FOXP3	Forkhead box P3
Gal-9	Galectin-1 (protein)
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GPA33	Glycoprotein A33
HCK	Hemopoietic cell kinase (PCR reference gene)
HBCs	Hofbauer cells
HELLP	Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets
HLA	Human leukocyte antigen
HRP	Horseradish peroxidase
ICC	Intraclass correlation coefficient

IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase
IgG	Immunoglobulin G
IHC	Immunohistochemistry
IFN-γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
ITS	Insulin-Transferrin-Selenium
ITGA	Integrin subunit alpha
KIR	Killer-cell immune-globulin like receptor
KSR	KnockOut Serum Replacement
LILRB	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B
LGALS9	Galectin-9 (gene)
MACS	Magnetic activated cell sorting
MHC	Major histocompatibility complex
MFI	Mean fluorescence intensity
MMPs	Matrix metalloproteinases
NC	Naturally conceived pregnancy
NC PE	Naturally conceived pregnancy complicated with preeclampsia
NIPT	Non-Invasive Prenatal Test
NRG1	Neuregulin-1
OD	Oocyte donation pregnancy
OD PE	Oocyte donation pregnancy complicated with preeclampsia
PAS	Placenta accreta spectrum
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PBS	Phosphate-buffered saline
PCR-RSSO	Polymerase Chain Reaction – Reverse Sequence Specific Oligonucleotides
PCH2	Pontocerebellar hypoplasia type 2
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1/2	Programmed death-ligand 1 or 2
PE	Preeclampsia (pregnancy complication) – or – phycoerythrin (fluorochrome)
PIH	Pregnancy-induced hypertension
PIGF	Placental growth factor
PPH	Postpartum hemorrhage
PPROM	Preterm prelabor rupture of membranes
PVR	Poliovirus receptor (CD155)
PIRCHE-II	Predicted indirectly recognizable HLA epitopes class II
RCDP1	Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1

ROPA	Reception of oocytes from partner
RPL	Recurrent pregnancy loss
RUPP	Reduced uterine perfusion pressure
SC	Sectio caesarea
sFlt-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
STB	Syncytiotrophoblast
TCM	Central memory T cell
Tconv	Conventional CD4+ T cells
TCR	T cell receptor
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TEAD4	TEA domain transcription factor 4
TEM	Effector memory T cell
TEMRA	Effector memory T cell re-expressing CD45RA
Th	T helper cell
Tn	Naive T cell
TP63	Tumor protein p63
Treg	Regulatory CD4+ T cells
TRIC	Trophoblast Retrieval and Isolation from the Cervix
UCB	Umbilical cord blood
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WGA	Whole genome amplification

## LIST OF PUBLICATIONS

### In this thesis

van 't Hof LJ, Dijkstra KL, van der Keur C, Eikmans M, Baelde HJ, Bos M, van der Hoorn MLP. Decreased expression of ligands of placental immune checkpoint inhibitors in uncomplicated and preeclamptic oocyte donation pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2020 Sep 3;142:103194. doi: 10.1016/j.jri.2020.103194.

van 't Hof LJ, Schotvanger N, Haasnoot GW, van der Keur C, Roelen DL, Lashley EELO, Claas FHJ, Eikmans M, van der Hoorn MLP. Maternal-fetal HLA compatibility in uncomplicated and preeclamptic naturally conceived pregnancies. *Front Immunol*. 2021;673131. doi: 10.3389/fimmu.2021.673131

van 't Hof LJ, Kapsenberg JM, Drabbels JJM, van der Meeren LE, Roelen DL, Eikmans M, van der Hoorn MLP. Non-invasive fetal HLA typing on isolated trophoblasts from cervical smears in early pregnancy. *Front Immunol*. 2025 May 9;16:1575086. doi: 10.3389/fimmu.2025.1575086.

van 't Hof LJ, van der Hoorn MLP, Migdis S, van der Linden PJE, Anholts JDH, Haasnoot GW, de Vreede H, Ottenhof W, Roelen DL, Eikmans M, Mathijssen IB, Lashley EELO. Maternal-fetal HLA compatibility and pregnancy outcome in a genetically isolated population. *HLA*. 2025 Aug;106(2):e70374. doi: 10.1111/tan.70374.

### Abstracts

van 't Hof LJ, Schotvanger N, Haasnoot GW, van der Keur C, Roelen DL, Lashley EELO, Claas FHJ, Eikmans M, van der Hoorn MP. Maternal-Fetal HLA Compatibility in Uncomplicated and Preeclamptic Naturally Conceived Pregnancies (Abstract). *Placenta*. 2021 September. 112:e14 doi: 10.1016/j.placenta.2021.07.048

van 't Hof LJ, Kapsenberg JM, Drabbels JJM, Eikmans M, van der Hoorn MLP. Non-invasive method for fetal trophoblast HLA typing in early pregnancy (Abstract). *J Reprod Immunol*. 2023;159:104072. doi: 10.1016/j.jri.2023.104072

van 't Hof LJ, Zwaard I, van der Keur C, Anholts J, Verleng L, Schrama E, Borst JG, van der Hoorn MLP, Eikmans M. Primary extravillous trophoblasts induce a regulatory phenotype in conventional CD4+ T cells (Abstract). *J Reprod Immunol*. 2025;170:104585. doi: 10.1016/j.jri.2025.104585.

### Not related to this thesis

van 't Hof LJ, Pellikaan L, Soonawala D, Roshani H. An Unusual Presentation of Pyelonephritis: Is It COVID-19 Related? *SN Compr. Clin. Med*. 2021. doi: 10.1007/s42399-021-00909-0

**CO-AUTHORS AND THEIR AFFILIATIONS**

Jacqueline D.H. Anholts	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Hans J. Baelde	Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Jannie G. Borst	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Manon Bos	Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Frans H.J. Claas	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Kyra L. Dijkstra	Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Jos J.M. Drabbels	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Michael Eikmans	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Geert W. Haasnoot	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Johanna M. Kapsenberg	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Lisa E.E.L.O. Lashley	Department of Obstetrics and Gynaecology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Inge B. Mathijssen	Department of Human Genetics, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, the Netherlands
Selena Migdis	Department of Obstetrics and Gynaecology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Winnie Ottenhof	Waterland Oost Midwifery Practice, Volendam, the Netherlands
Emma T.M. Peereboom	Center for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
Dave L. Roelen	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Naomi Schotvanger	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Ellen L.M. Schrama	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Eric Spierings	Center for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
Marie-Louise P. van der Hoorn	Department of Obstetrics and Gynaecology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Carin van der Keur	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Pieter J.E. van der Linden	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Lotte E. van der Meeren	Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Lotte J. Verleng	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Heleen de Vreede	Waterland Oost Midwifery Practice, Volendam, the Netherlands
Iris M. Zwaard	Department of Immunology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

## ACKNOWLEDGEMENTS (DANKWOORD)

De dans van onderzoek kan en doe je nooit alleen. Al swingend, springend, vallend en weer opgestaan vormen uitdaging, aanmoediging en inspiratie de choreografie van dit promotietraject. Graag wil ik mijn dank uitspreken aan alle betrokkenen die elk op een unieke manier hebben bijgedragen aan dit proefschrift.

Dank aan alle vrouwen, partners, en kinderen die belangeloos deelnamen aan het onderzoek en hun waardevolle bijdrage aan de wetenschap.

Dank aan mijn promotoren Jannie, Marie-Louise en Michael voor hun begeleiding en vertrouwen. Jannie, als uiterst doortastende kritische wetenschapper heb ik veel van je geleerd. Marie-Louise en Michael, jullie zijn een uniek topteam! Marie-Louise, vanaf de eerste koffie op de K6 in 2018 voelde ik gelijk de match. Jouw passie en optimisme zijn aanstekelijk. Je bent scherp, analytisch en gevat. Het is genieten om met jou samen te werken. Michael, je hebt een diepgaande nieuwsgierigheid en legt steeds nieuwe verbanden. Je staat altijd open voor discussie en bent een motivator met humor.

Dank aan vooraanstaande onderzoekers waar ik mee mocht samenwerken. Lisa, bedankt voor de enthousiaste discussies, ideeën en openhartigheid. Inge, bedankt voor het inkleuren van de genetica en de fijne samenwerking. Lotte, door jou groeit ieders enthousiasme voor de placenta(pathologie). Eric en Emma, dank voor de prettige samenwerking. Frans Claas, als grondlegger in de reproductieve immunologie liet jij mij de relevantie van vakoverstijgende verbanden zien, je wordt gemist.

Dank aan alle collega's van het RI-lab waar ik altijd bij terecht kon. Hanneke, rots in de branding, dank voor jouw flexibiliteit. Carin, wat een doorzetter ben jij, dank voor al jouw harde werk. Jos en Jacqy, van wielrennen tot speciaalbier; dankzij jullie werden analyses een feestje. Geert, jouw bijdrage aan de HLA-analyses is van onschatbare waarde, het was prettig samenwerken met jou. Dank aan Els, Paul en Naomi voor jullie hulp.

Dank aan mede-onderzoekers Kim, Juliëtte, Anita, Snow, Rachel, het was ontzettend leuk om samen met jullie de RI-passie en discussies te delen. Géraldine, wat een mooi pad hebben wij samen bewandeld, en wat mag ik ongelofelijk blij zijn met jou aan mijn zijde. Yentl, je bent een inspiratie vol doorzettingsvermogen, altijd daar voor stoom afblazen of relativering.

Dank aan alle studenten voor jullie inzet en hulp. Iris, gedeelde smart is halve smart, wat een geluk en plezier had ik met jou. Selena, weken lang reizen naar Volendam had niet beter gekund dan met jou. Jasmijn, zelden kom je zo'n vrolijke reislustige student tegen.

Dank aan Ellen en Sander voor jullie bijdrage aan T-cel onderzoek en Lotte voor jouw scherpe blik en belangeloze betrokkenheid.

Dank aan Leendert, Joanne, Ferry, als *guidance committee* en bijdrage aan mijn kennis van immunologie danwel verloskunde.

Dank aan Dave, Pieter, Bernadette, Steve en het gehele HLA-lab voor jullie gestructureerde aanpak.

Dank aan Ilse, Stef, Thika, en iedereen betrokken bij de ITI meeting, waarbij ik altijd nieuwe inzichten opdeed.

Dank aan de Flow Cytometry Core Facility voor het meedenken bij onze experimenten die nét even anders waren.

Dank aan de nierpathologie-groep waarin gedurende mijn eerste project de passie voor wetenschappelijk onderzoek is ontstaan. In het bijzonder Manon, je gaf mij een gevleugelde start door jouw wetenschappelijke bevlogenheid, en Hans, dank voor de introductie tot vele lab-technieken.

Dank aan alle medewerkers van Verloskundigen Waterland Oost voor het faciliteren van de tijdelijke polikliniek.

Dank aan collega-onderzoekers Nadia, Kim v. N, Kim B., Isabelle, Rozemarijn, Yaël, Romy, Renske, Anne-Fleur, Mees, Merlijn, Anne, Fokkediën, Margot; dank voor het opfleuren van mijn dagen en de ontzettend leuke tijd. Dank aan Ivanka, Jolanda, Nadine op de K6 en Jetty, Marijke, Renata, Kristen op de L3 voor jullie onmisbare secretariële ondersteuning. Dank aan alle stafleden op de K6 voor het warme welkom en de leuke vragen tijdens de wetenschapsbesprekingen.

Dank aan alle collega's van OLVG voor jullie interesse en de fijne leeromgeving waarin ik kan groeien als arts.

Dank aan mijn paranimfen, ik had geen sterkere of mooiere vrouwen aan mijn zijde kunnen wensen. Milou, geen avontuur te groot, geen afstand te ver voor ons; ik ben onbeschrijfelijk

blij met jou. Max, mijn inspiratie onder het credo van 'work hard, play hard', je bent een mooi mens, bij jou voel ik me altijd goed.

Dank aan al mijn lieve vrienden, Walkuren, clubgenoten, huisgenoten, voor het eeuwig blijven aanmoedigen. In het bijzonder Liza, jouw eigenzinnigheid en interesse is bewonderenswaardig en ik ben enorm blij met onze speciale vriendschap, en Alexandra, ons biomedisch avontuur werd een bijzondere vriendschap en zo veel meer dan gedeelde PhD-perikelen.

Dank aan mijn lieve (schoon)familie, Sander, Victoria, Caroline, Martin, Bente, voor jullie enthousiaste support.

Lieve papa en mama, ik ben jullie eeuwig en innig dankbaar voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Felix, wat ben ik gelukkig dat ik de dans van het leven met jou mag maken. Elkaars inspiratie en grootste cheerleader. Bedankt voor jouw interesse, optimisme en dat je er altijd voor me bent.

## ABOUT THE AUTHOR

Liseanne van 't Hof was born on 12 November 1994 in Zeewolde, the Netherlands. In 2013, she obtained her bilingual pre-university secondary education (VWO) diploma at RSG 't Slingerbos, after which she commenced her academic studies in Leiden. At Leiden University and the Leiden University Medical Center, she obtained her Bachelor's degree in Biomedical Sciences in 2017. During her undergraduate studies, she spent six months at the Karolinska Institutet in Stockholm. She subsequently continued her training in Medicine through the lateral entry (pre-master) program.

Following an extracurricular surgical internship in Florianópolis, Brazil, she commenced the Master's program in Biomedical Sciences at the Leiden University Medical Center in 2018. During her studies, she held various part-time positions and engaged in extracurricular healthcare-related activities, further strengthening her societal engagement and professional experience within healthcare. For her first research internship in 2019, she contacted Dr. Marie-Louise van der Hoorn and began conducting research on immunological pathways in the placenta within the Department of Pathology. It was during this period that her enthusiasm for scientific research was firmly established. After successfully completing this internship, she continued her research activities alongside her clinical rotations. The resulting publications and research experience led to the award of an MD-PhD scholarship from the Leiden University Medical Center.

In April 2022, she completed her Master's degree in Medicine. In August 2022, she finalized her final research internship for the Master's program in Biomedical Sciences within the framework of her ongoing PhD trajectory. Her PhD research at the Leiden University Medical Center was conducted within the Departments of Immunology and Obstetrics under the supervision of Professor dr. Jannie Borst, Dr. Michael Eikmans, and Dr. Marie-Louise van der Hoorn. During her PhD, she presented her work at national and international conferences, where she received awards for best presentation. She also contributed to teaching activities and the organization of scientific symposia. During her doctoral training, Liseanne completed the training program to become an SMBWO-certified immunologist.

She is currently working as a physician in Obstetrics and Gynaecology at OLVG in Amsterdam.