

PhD portfolio

The PhD trajectory – an overview

Dyantha van der Lee began conducting research in the spring of 2014 during her bachelor's programme in Medicine as part of the MD/PhD-track of the Honours College. She combined her medical studies with part-time research at the Department of Hematology under the supervision of Dr. Marieke Griffioen and Prof. dr. Fred Falkenburg. Her project was focused on the identification of minor histocompatibility antigens that play a role in immune responses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with hematological malignancies. After she obtained her bachelor's degree in 2015, she continued this project during the research internship that formed part of her master's programme. Besides identifying minor histocompatibility antigens, Dyantha also investigated the potential of various online available prediction algorithms for the discovery of T-cell antigens. This work resulted in a publication and **chapter 2** of this thesis. She has shared this work in an oral presentation at the Dutch Tumor Immunology Meeting and in a poster presentation at the Joint British Society for Immunology (BSI) and Dutch Society for Immunology (NVVI) Congress.

In May 2016, Dyantha was awarded a two-year research grant from the LUMC by the selection committee of the MD/PhD-track. This prompted her to temporarily suspend her master's programme to continue working on her research full-time from June 2016. At this stage, she began exploring whether neoantigens are expressed on acute myeloid leukemia. After successfully identifying an NPM1 neoantigen and a T-cell receptor specific for this antigen, her research focus shifted toward the identification of public neoantigens encoded by driver mutations in adult patients with acute myeloid leukemia.

Dyantha's research efforts were concentrated on the discovery of HLA class I-binding neoantigens derived from mutated NPM1. In collaboration with the research group of Dr. Peter van Veelen from the Center for Proteomics and Metabolomics at the LUMC, several NPM1 neopeptides were successfully identified in the HLA class I ligandome of acute myeloid leukemia. With support from the research group of Prof. dr. Mirjam Heemskerk at the Department of Hematology, and with assistance from the Flow cytometry Core Facility and the Central Animal Facility of the LUMC, she validated one of the identified NPM1 neopeptides as neoantigen on acute myeloid leukemia, and isolated a T-cell receptor directed against this neoantigen that mediated anti-leukemic reactivity *in vitro* and in a murine model. This work has been published along with a commentary and is outlined in **chapter 3** of this thesis.

Dyantha has presented this research at various national and international scientific conferences, including an oral presentation at the American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, and at the International Cellular Therapy Symposium. This work also led to interview invitations for the website Oncologie.nu, and for HemaTalks of the Dutch Journal of Haematology (NTvH). Concerning public outreach, Dyantha has presented this work at a meeting for charity fundraisers of the Dutch Cancer Society and at a meeting for people interested in research at the Department of Hematology to recruit benefactors for the Doelfonds Leukemie.

The identified NPM1 neoantigen and T-cell receptor have been used by other research groups at the LUMC and in Germany for research on the immunotherapy of cancer. Moreover, based on the research in **chapter 3**, a patent has been granted for the identified NPM1 neoantigen and T-cell receptor. This work formed the basis for a collaboration with biopharmaceutical company Miltenyi Biotec & Biomedicine, in which Dyantha was involved in the initial stages. This collaboration ultimately led to the initiation of a phase I/II clinical trial in which T cells engineered with the identified T-cell receptor are investigated as treatment for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia.

The collaborations described for the research in **chapter 3** also contributed to the work described in **chapter 4**. In this chapter, Dyantha applied the theoretical knowledge and experimental skills that she acquired to another NPM1 neopeptide that had been identified in the HLA class I ligandome of acute myeloid leukemia. Additionally, in collaboration with the research group of Dr. Jan Wouter Drijfhout from the Department of Immunology at the LUMC, peptide-HLA class I binding assays were performed to confirm HLA-binding of this neopeptide. The work presented in **chapter 4** also reflects the efforts of master's students Karl Harber, Lisanne Roelofsen and Annemiek Schouten, who were supervised by Dyantha.

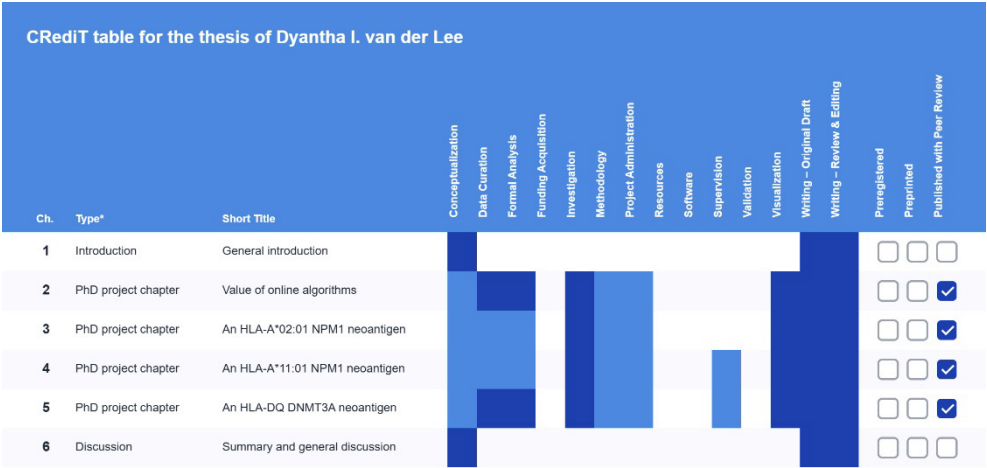
Dyantha's final research project focused on the identification of neoantigens presented on acute myeloid leukemia by HLA class II. During this project, she supervised master's student Bas Laan, whose work has contributed to the research described in **chapter 5**.

In addition to the supervision of four master's students, Dyantha has strengthened her teaching and communication skills by giving a lecture on targeting neoantigens on acute myeloid leukemia in the FOS course Allogeneic Stem cell Transplantation and Immunotherapy in 2017, 2018 and 2019, and in the half minor Immunotherapy of Cancer in 2018 and 2019. Furthermore, she complemented her experimental research development with several courses to improve her theoretical knowledge on

statistics, data analysis, immunology, oncology, and the regulations and organization of clinical research.

After 3.5 years of full-time research, Dyantha returned to her master's programme in 2020 and graduated in 2023. Since 2020, she has worked part-time on her research, which resulted in scientific publications describing the research of **chapters 4 and 5**.

CRediT table



*PhD project chapters are the direct result of the PhD project of the PhD candidate.
Some theses also include Collaboration Chapters, to which the PhD candidate has contributed but fall outside the PhD project.

Dissemination table

The value of online algorithms to predict T-cell ligands created by genetic variants Van der Lee DI, Pont MJ, Falkenburg JHF, Griffioen M PLoS One. 2016;11(9):e0162808	
Chapter in this thesis	2
Publication in peer-reviewed journal	DOI: 10.1371/journal.pone.0162808
Conference contributions of the PhD candidate	<u>Oral presentation at:</u> Dutch Tumor Immunology Meeting <u>Poster presentation at:</u> Joint BSI and NVVI Congress
Mutated nucleophosmin 1 as immunotherapy target in acute myeloid leukemia Van der Lee DI, Reijmers RM, Honders MW, Hagedoorn RS, de Jong RCM, Kester MGD, van der Steen DM, de Ru AH, Kweekel C, Bijen HM, Jedema I, Veelken H, van Veelen PA, Heemskerk MHM, Falkenburg JHF, Griffioen M J Clin Invest. 2019;129(2):774-785	
Chapter in this thesis	3
Publication in peer-reviewed journal	DOI: 10.1172/JCI97482
Conference contributions of the PhD candidate	<u>Oral presentation at:</u> ASH Annual Meeting and Exposition NVVI Annual Meeting Dutch Hematology Congress Dutch Tumor Immunology Meeting European Congress of Immunology International Cellular Therapy Symposium <u>Laptop presentation at:</u> Dutch Tumor Immunology Meeting <u>Poster presentation at:</u> CRI – CIMT – EATI – AACR International Cancer Immunotherapy Conference <u>Presentation at:</u> Meeting for charity fundraisers of the Dutch Cancer Society Meeting for benefactors of Doelfonds Leukemie <u>Interview for:</u> Website Oncologie.nu HemaTalks of the NTvH
Other forms of dissemination	
An HLA-A*11:01-binding neoantigen from mutated NPM1 as target for TCR gene therapy in AML Van der Lee DI, Koutsoumpli G, Reijmers RM, Honders MW, de Jong RCM, Remst DFG, Wachsmann TLA, Hagedoorn RS, Franken KLMC, Kester MGD, Harber KJ, Roelofs LM, Schouten AM, Mulder A, Drijfhout JW, Veelken H, van Veelen PA, Heemskerk MHM, Falkenburg JHF, Griffioen M Cancers (Basel). 2021;13(21):5390	
Chapter in this thesis	4
Publication in peer-reviewed journal	DOI: 10.3390/cancers13215390
Mutated DNMT3A creates a public HLA-DQ-binding neoantigen on acute myeloid leukemia Van der Lee DI, Argiro EM, Laan SNJ, Honders MW, de Jong RCM, Struckman NE, Falkenburg JHF, Griffioen M Front Immunol. 2025;16:1556121	
Chapter in this thesis	5
Publication in peer-reviewed journal	DOI: 10.3389/fimmu.2025.1556121

Overview of completed courses and other training

Mandatory activities		
<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Hours</i>
2016	Leiden University Onboarding Programme	5
2017	Responsible Research: BROK Certification	42
2018	Basic Methods and Reasoning in Biostatistics	42
Scientific courses		
<i>Year</i>	<i>Title</i>	<i>Hours</i>
2016	Leiden Institute for Immunology Course in Immunology	80
2018	Course Basic and Translational Oncology	50
2019	Course Statistical Aspects of Clinical Trials	20
2019	Course Using R for Data Analysis	32
2021	BROK Recertification	5
2024		17

Other relevant scientific activities related to this thesis

Presentations at scientific conferences		
<i>Year</i>	<i>Description</i>	<i>Linked to chapter</i>
2016	Dutch Tumor Immunology Meeting Breukelen, the Netherlands <i>Oral presentation</i>	2
2016	Joint BSI and NVVI Congress Liverpool, the United Kingdom <i>Poster presentation</i>	2
2017	Dutch Tumor Immunology Meeting Breukelen, the Netherlands <i>Laptop presentation</i>	3
2017	ASH Annual Meeting and Exposition Atlanta, GA, the United States of America <i>Oral presentation</i>	3
2017	NVVI Annual Meeting Noordwijkerhout, the Netherlands <i>Oral presentation</i>	3
2018	Dutch Hematology Congress Papendal, the Netherlands <i>Oral presentation</i>	3
2018	Dutch Tumor Immunology Meeting Breukelen, the Netherlands <i>Oral presentation</i>	3
2018	European Congress of Immunology Amsterdam, the Netherlands <i>Oral presentation</i>	3
2018	CRI – CIMT – EATI - AACR International Cancer Immunotherapy Conference New York City, NY, the United States of America <i>Poster presentation</i>	3
2019	International Cellular Therapy Symposium Erlangen, Germany <i>Oral presentation</i>	3

Other presentations		
<i>Year</i>	<i>Description</i>	<i>Linked to chapter</i>
2017	Presentation at a meeting for charity fundraisers of the Dutch Cancer Society	3
2017	Presentation at a meeting for benefactors of Doelfonds Leukemie (part of the Bontius Stichting)	3
2017	Interview for website Oncologie.nu	3
2017	Interview for HemaTalks of the NTvH	3

List of publications

Struckman N.E., Koutsoumpli G., de Jong R.C.M., **van der Lee D.I.**, Remst D.F.G., Smith S.I., Honders M.W., Hagedoorn R.S., de Ru A.H., Matsuda M., Ishikawa F., Tak T., Valk P.J.M., Heemskerk M.H.M., van Veelen P.A., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *A T-cell receptor targeting RUNX1 frameshift mutations in acute myeloid leukemia*. Leukemia. 2026 Feb;40(2):265-278.

Van der Lee D.I., Argiro E.M., Laan S.N.J., Honders M.W., de Jong R.C.M., Struckman N.E., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *Mutated DNMT3A creates a public HLA-DQ-binding neoantigen on acute myeloid leukemia*. Front Immunol. 2025;16:1556121.

Struckman N.E., de Jong R.C.M., Honders M.W., Smith S.I., **van der Lee D.I.**, Koutsoumpli G., de Ru A.H., Mikesch J.H., van Veelen P.A., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *Hotspot DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) and isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1/2) mutations in acute myeloid leukemia and their relevance as targets for immunotherapy*. Biomedicines. 2024;12(5):1086.

Van der Lee D.I., Koutsoumpli G., Reijmers R.M., Honders M.W., de Jong R.C.M., Remst D.F.G., Wachsmann T.L.A., Hagedoorn R.S., Franken K.L.M.C., Kester M.G.D., Harber K.J., Roelofsen L.M., Schouten A.M., Mulder A., Drijfhout J.W., Veelken H., van Veelen P.A., Heemskerk M.H.M., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *An HLA-A*11:01-binding neoantigen from mutated NPM1 as target for TCR gene therapy in AML*. Cancers (Basel). 2021;13(21):5390.

Fuchs K.J., Honders M.W., van der Meijden E.D., Adriaans A.E., **van der Lee D.I.**, Pont M.J., Monajemi R., Kielbasa S.M., 't Hoen P.A.C., van Bergen C.A.M., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *Optimized whole genome association scanning for discovery of HLA class I-restricted minor histocompatibility antigens*. Front Immunol. 2020;11:659.

Van der Lee D.I., Reijmers R.M., Honders M.W., Hagedoorn R.S., de Jong R.C.M., Kester M.G.D., van der Steen D.M., de Ru A.H., Kweekel C., Bijen H.M., Jedema I., Veelken H., van Veelen P.A., Heemskerk M.H.M., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *Mutated nucleophosmin 1 as immunotherapy target in acute myeloid leukemia*. J Clin Invest. 2019;129(2):774-785.

Van der Lee D.I., Pont M.J., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *The value of online algorithms to predict T-cell ligands created by genetic variants*. PLoS One. 2016;11(9):e0162808.

Pont M.J., **van der Lee D.I.**, van der Meijden E.D., van Bergen C.A.M., Kester M.G.D., Honders M.W., Vermaat M., Eefting M., Marijt E.W.A., Kielbasa S.M., 't Hoen P.A.C., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *Integrated whole genome and transcriptome analysis identified a therapeutic minor histocompatibility antigen in a splice variant of ITGB2*. Clin Cancer Res. 2016;22(16):4185-96.

Struckman N.E., Honders M.W., Koutsoumpli G., de Jong R.C.M., **van der Lee D.I.**, Kester M.G.D., van de Meent M., Hagedoorn R.S., de Ru A.H., van der Reijden B.A., Valk P.J.M., Mak G.W.Y., Verhoef J.J.F., Heemskerk M.H.M., van Veelen P.A., Falkenburg J.H.F., Griffioen M. *T-cell receptors targeting distinct FLT3-D835Y neoantigens exhibit variable reactivity against acute myeloid leukemia*. Under review at Blood Immunology & Cellular Therapy.

Dankwoord

De inzet, expertise, hulp en steun van oud-collega's, vrienden en familie waren essentieel voor het tot stand komen van dit proefschrift. Ik ben iedereen die heeft bijgedragen dan ook immens dankbaar.

Mijn promotor Fred Falkenburg en copromotor Marieke Griffioen, jullie hebben mij de kans gegeven om aan dit promotietraject te werken en dankzij jullie fantastische begeleiding heb ik me niet alleen kunnen ontwikkelen als onderzoeker, maar ook als persoon. Fred, dankjewel voor je scherpe blik en behulpzame commentaar, altijd gebracht met humor. Marieke, jij was niet alleen onmisbaar voor mijn onderzoek, maar jouw deur stond ook open om persoonlijker dingen te bespreken. Dit is voor mij onvoorstelbaar waardevol geweest.

Mijn oud-collega's van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie, bij jullie kon ik altijd terecht voor hulp, advies, vragen en gezelligheid. Jullie hebben een warme en vertrouwde sfeer op de afdeling gecreëerd, waardoor ik me heel erg op mijn plek heb gevoeld. Ik heb mooie herinneringen aan de tijd die ik in het lab heb doorgebracht. Ik wil jullie vanuit de grond van mijn hart hiervoor bedanken.

Edith en Margot, bedankt dat jullie mij de weg hebben gewezen in het lab toen ik als student op de afdeling begon. Edith, je was er aan het begin van mijn promotietraject en ook weer aan het einde en stond altijd klaar om me aan te moedigen. Rob en Willy, ik waardeer de ongelooflijke hoeveelheid werk die jullie voor dit proefschrift hebben verzet enorm. Ook kon ik tijdens grote experimenten altijd op jullie rekenen. Ik kijk met veel plezier en dankbaarheid terug op onze samenwerking. Willy, ik wil jou in het bijzonder bedanken voor alle proeven die je hebt uitgevoerd toen ik weer verder ging met mijn opleiding. Edith en Willy, wat een voorrecht dat jullie mijn paranimfen zijn. Eva Argiro, Georgia, Kyra en Nadine, enorm bedankt voor jullie inbreng tijdens werkbesprekingen, voor de experimenten die jullie hebben uitgevoerd en voor jullie gezelligheid. Marian, met jou kon ik altijd lachen, zowel tijdens het werk als daarbuiten.

Daarnaast wil ik mijn waardering extra uitspreken voor Chris, Dennis, Dirk, Ilona, Michel, Renate, Rogier en Tassilo. Jullie diverse werkzaamheden in het lab zijn van onschatbaar belang geweest voor dit onderzoek. Ditzelfde geldt voor Guido, Sabrina en de medewerkers van de FCF. Bedankt voor jullie hulp en advies bij het FACS en sorteren. Mijn oud-kamergenoten op C2, Janneke, Julieta, Kees en Ruben, bij jullie kon ik terecht voor discussies, vragen en leuke gesprekken. Esther en Nelleke, dankzij jullie was het lab piekfijn georganiseerd en liep het als een goed geoliede

Dankwoord

machine. Gerrie, wat fijn dat ik altijd op jou kon rekenen als organisatorische duizendpoot. Henk, zonder jou geen goede IT, dankjewel. Bas en Hanny, jullie zorgden ervoor dat de bevoorrading van het lab op-en-top in orde was en dat ik tijdens mijn proeven nooit misgreep. Jullie werk maakte het verschil. Hanny, ik maak nog steeds gebruik van je hardlooptips. Alle (oud-)PhD-studenten en postdocs, jullie hebben mij enorm geholpen met jullie inbreng tijdens seminars en daarbuiten, en met jullie bemoedigende woorden, humor en afleiding. Vooral wil ik hier ook Ana, Cilia, Emma, Eva Koster, Marije, Marthe, Rosa, Sietse en Wesley noemen. Aicha, Laura, Lois, Miranda en Tassilo, jullie hebben mijn promotietraject en mijn leven daarnaast met jullie vriendschap verrijkt. Ik ben heel dankbaar dat ik mijn tijd binnen en buiten het onderzoek met jullie heb mogen delen.

Annemiek, Bas, Karl, en Lianne, als studenten hebben jullie een belangrijke bijdrage geleverd aan dit onderzoek. Ik heb met veel plezier met jullie samengewerkt, genoten van jullie gezelligheid en humor, en ook veel van jullie geleerd.

Mijn oud-collega's van de afdeling Neurologie van het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda, ik ben jullie zeer dankbaar voor jullie begeleiding, hulp en de fijne samenwerking toen ik bij jullie als ANIOS aan de slag ging na het afronden van mijn studie. Ik heb ontzettend veel geleerd van jullie.

Sophie en Maxime, ik ben heel blij dat wij tijdens ons jaar LST bevriend zijn geraakt. Bedankt voor de balans die jullie de afgelopen jaren hebben aangebracht tussen ontspanning en een luisterend oor. Maxime, ik heb vreselijk veel gehad aan je kennis en raadgevingen over het proces van promoveren.

Mijn familie, jullie zijn mijn steun en toeverlaat. Jullie kennen mij door en door. Op jullie kan ik terugvallen en jullie herinneren mij eraan dat dingen ook gevierd moeten worden. Lieve papa, mama, Yenta en Aranxtha, bedankt voor jullie support, de rust en ontspanning die jullie boden, en het hart onder de riem dat ik soms nodig had. Peter en Thomas, jullie brachten altijd gezelligheid en een helpende hand. Oma en opa, jullie betrokkenheid bij mijn onderzoek en opleiding, en jullie onvoorwaardelijke steun hieraan waren mij ongelooflijk dierbaar.

