



Samenvatting proefschrift H. van den Heuvel

“Heterologous Immunity in Organ Transplantation”

**Promotie: 25 april 2019
Universiteit Leiden**

Promotor:
Prof. Frans H.J. Claas

Virusinfecties vormen een groot risico voor succesvolle transplantatie. Met name het cytomegalovirus (CMV) heeft een grote impact op transplantaatoverleving. Wat minder mensen weten, is dat de immuunrespons tegen dit soort virussen ook nadelig kan zijn voor de patiënt. Dit komt doordat de immuuncellen die getraind zijn om een virus te herkennen, een “vergissing” kunnen maken en het donororgaan aan kunnen vallen (“heterologe immuniteit”). Er is echter nog veel onduidelijk over de rol van deze cellen in transplantaatafstoting. Kunnen deze cellen ook daadwerkelijk een sterke immuunrespons tegen een donororgaan opwekken? Welke factoren spelen hierbij een rol? En kunnen we deze reacties voorspellen? In dit proefschrift proberen we antwoord te geven op deze vragen.

In het specifiek hebben we gekeken naar heterologe immuniteit van cytotoxische T cellen; deze immuuncellen zijn onder andere gespecialiseerd in de afweer tegen virussen en kunnen direct een virus-geïnficeerde cel aanvallen en doden. Dat doen ze door het herkennen van specifieke eiwitcomplexen op het celoppervlak, namelijk de combinatie van een humaan leukocytenantigeen (HLA) en het peptide dat daarin wordt gepresenteerd (samen ook wel het “pHLA complex” genoemd). Het peptide dat in het HLA gepresenteerd wordt is een stukje eiwit afkomstig van binnenin de cel en reflecteert als het ware wat zich daar afspeelt. Als dit peptide afwijkt van de norm, zoals tijdens een virusinfectie of de ontwikkeling van een maligniteit, kan een T cel dit herkennen en wordt hij geactiveerd om een afweerreactie op gang te zetten. Nadat de afwijkende cellen zijn opgeruimd, blijven in het lichaam nog “geheugen” T cellen achter die, mocht het ongewenste materiaal zich nogmaals aandienen, extra snel en krachtig een aanval kunnen inzetten zodat de gastheer niet (opnieuw) ziek wordt.

Een T cel herkent een pHLA complex door middel van T-cel receptoren op zijn celoppervlak, die zeer specifiek alleen bepaalde peptide-HLA combinaties herkennen. Dit wordt ook wel “T-cel specificiteit” genoemd. Wie een oud leerboek openslaat, zal daarin lezen dat een T-cel receptor slechts één specificiteit heeft. Vandaag de dag weten we echter dat dit gegeven achterhaald is. Een T-cel receptor kan wel degelijk



meerdere specificiteiten hebben – hetgeen zelfs een groot voordeel heeft, omdat zulke “multispecificiteit” gepaard gaat met een gunstig effect op de overleving van de soort. Immers, als een afweerreactie tegen virus X tevens bescherming biedt tegen virus Y, dan geeft dat de gastheer een evolutionair voordeel als hij later in aanraking komt met virus Y. Dit fenomeen wordt ook wel “heterologe immuniteit” genoemd. Bij heterologe immuniteit tussen virussen herkent een T-cel receptor dus verschillende pHLA complexen; waarin lichaamseigen HLA verschillende peptides presenteert afkomstig van verschillende virussen. Het herkennen van verschillende pHLA complexen door dezelfde T-cel receptor wordt ook wel “kruisreactiviteit” genoemd.

Heterologe immuniteit komt niet alleen voor bij antivirale immuunresponsen, maar ook bij immuunresponsen tegen vreemd (“allogeen”) HLA - bijvoorbeeld met HLA van een donor in een transplantatiesetting. In dat geval is het mogelijk dat dezelfde T-cel receptor niet alleen pHLA complexen met verschillende peptides herkent, maar tevens pHLA complexen met verschillende HLA antigenen. Een T cel die aanvankelijk getraind is om een virus te bestrijden (een “virus-specifieke” T cel), kan zodoende cellen die afkomstig zijn van een donor aanvallen. Doordat zulke virus-specifieke T cellen een geheugenfenotype hebben, zou

zo’n vergissing dus relatief sterke anti-donorreactiviteit tot gevolg kunnen hebben. Bovendien zijn geheugen T cellen moeilijker te bestrijden met afweersonderdrukkende medicijnen in vergelijking met naïeve T cellen.

In dit proefschrift waren we in staat om aan te tonen dat een infectie met een enkel virus een breed assortiment aan kruisreactieve T cellen kan doen ontstaan die zowel virus als allogeen herkennen. Zo kan een infectie met een enkel virus ervoor zorgen dat diens gastheer een afweerreactie ontwikkelt tegen meerdere donor HLA antigenen, zonder eerder aan die antigenen te zijn blootgesteld. Daarnaast hebben we gevonden dat meerdere ongerelateerde personen identieke kruisreacties tegen allogeen HLA kunnen ontwikkelen, zogenaamde “publieke” kruisreactiviteit. Dat personen met diverse HLA achtergronden precies dezelfde T-cel receptoren tot expressie brengen is al een klein wonder – wat verklaart waarom men voor lange tijd in de veronderstelling was dat publieke kruisreactiviteit extreem zeldzaam is. Echter, het feit dat eerder al een publieke kruisreactiviteit tegen allogeen HLA was gedocumenteerd van T cellen die het veel voorkomende Epstein-barr virus (EBV) herkennen, toont aan dat publieke kruisreactiviteit wellicht toch niet zo zeldzaam is. In dit proefschrift hebben we maar liefst drie additionele publieke kruisreacties kunnen identificeren, namelijk van cytomegalovirus-specifieke T cellen, influenza-specifieke T cellen en varizella zoster virus-specifieke T cellen. Deze bevinding toont aan dat publieke kruisreactiviteit veel vaker voorkomt dan aanvankelijk voor mogelijk werd gehouden. Indien de klinische relevantie van publieke kruisreacties zorgvuldig bestudeerd wordt, kan deze kennis ingezet worden om alloreactiviteit in de kliniek te voorspellen en een risicoanalyse op transplantaatafstoting te maken voor individuele donor-ontvanger combinaties.

Niet alle kruisreactieve T cellen zijn in staat om een volwaardige afweerreactie tegen allogene (donor)cellen te verwezenlijken. Een T cel wordt namelijk pas geactiveerd als de interactie tussen de T cel en zijn doelwit-cel sterk genoeg is (“T-cel aviditeit”). Om dit te onderzoeken, hebben we gekeken naar de mate waarin het pHLA complex op het celoppervlak van de doelwit-cellen tot expressie werd gebracht. We hebben zowel naar



het “virale epitoom” (lichaamseigen HLA + viraal peptide), als naar het “allo-epitoom” (allogeen HLA + willekeurig allopeptide) gekeken. We konden vervolgens aantonen dat alloreactiviteit afhankelijk is van de expressie van het allo-epitoom - en dat T-cel aviditeit zelfs hoger uit kan vallen voor het allo-epitoom dan voor het virale epitoom. Dit laatste suggereert dat een alloreactie een vergelijkbaar immuunpotentieel kan hebben als een antivirale reactie. In tegenstelling tot het mogelijk nadelige effect van heterologe immuniteit in een transplantatie-setting, hebben we tevens aan kunnen tonen dat het ook positieve effecten kan hebben: door allogene (donor)cellen juist in te zetten om T cellen te stimuleren, kunnen goed functionerende antivirale reacties opgewekt worden. Door deze “omweg” te nemen zou antivirale immuniteit bevorderd kunnen worden in immuun-gecompromitteerde patiënten. Tenslotte worden in het laatste hoofdstuk de bevindingen van het proefschrift samengevat en in een breder perspectief geplaatst. Met name de queeste om het allopeptide te vinden dat bij een kruisreactie betrokken is komt uitgebreid aan bod, aangezien kennis over de aard van het allopeptide onmisbaar is om de klinische relevantie van (publieke) kruisreactiviteit te bepalen. Tot op heden bestaat er geen universele werkwijze voor de identificatie van kruisreagerende allopeptides, echter, een veelbelovende nieuwe strategie is momenteel in ontwikkeling aan de Monash Universiteit in Melbourne, Australië. Als deze aanpak zijn belofte waarmaakt, biedt dit vele nieuwe mogelijkheden voor vervolgonderzoek en kunnen we eindelijk de klinische relevantie van heterologe immuniteit van virus-specifieke T cellen jegens allogene HLA in orgaantransplantatie bepalen.