



## **Samenvatting proefschrift Lloyd J.A. D'Orsogna**

"HLA alloreactivity by human viral specific memory T-cells"

**Promotie: 8 december 2010  
Leiden University Medical Centre**

**Promotor:**  
Prof. dr. F.H.J. Claas

**Co-promotoren:**  
Prof. dr. I.I.N. Doxiadis  
Dr. D.L. Roelen

De beste behandeling voor patiënten met eindfase nierfalen is een niertransplantatie. Het probleem na transplantatie is echter dat de nier door het immuunsysteem van de patiënt herkend wordt als lichaamsvreemd. De T-cellen (witte bloedcellen) van de patiënt herkennen de donorcellen als niet-eigen (allogeen) en veroorzaken afstoting van het orgaan. Om dit proces zo veel mogelijk te voorkomen dient de patiënt voor de rest van zijn leven immunosuppressieve medicijnen te gebruiken.

Iedereen heeft unieke eiwitten van het immuunsysteem, HLA moleculen (humaan leukocyten antigenen) genaamd, op het oppervlak van zijn cellen. Afstoting kan optreden wanneer T-cellen vreemde HLA moleculen herkennen op de cellen van het getransplanteerd orgaan.

Het is al langer bekend dat virale infecties een nadelige invloed hebben op de uitkomst van niertransplantatie. Infecties die opgetreden zijn vóór de transplantatie kunnen in verband gebracht worden met afstoting na transplantatie. Het mechanisme waardoor een in het verleden doorstane virusinfectie de afstoting van een getransplanteerde nier kan veroorzaken was nog onduidelijk. Eén hypothese is dat de T-cellen die geactiveerd worden door de infectie langere tijd kunnen overleven en op een later moment afstoting van het getransplanteerde orgaan kunnen veroorzaken. Echter, deze hypothese vereist dat dezelfde T-cel twee volstrekt verschillende vreemde antigenen kan herkennen, namelijk zowel het virus als het vreemde HLA op de allogene cellen van het transplantaat. In het verleden werd aangenomen dat deze kruisreactiviteit zelden voorkomt.



Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was om vast te stellen of deze kruisreactiviteit van virusspecifieke T-cellen de verklaring is voor de aanwezigheid van donor specifieke T-cellen in patiënten die niet eerder getransplanteerd zijn. Indien dit wordt bevestigd, is het volgende doel om de frequentie van het optreden van deze kruisreactiviteit vast te stellen. Voor het bepalen van virusspecifieke T-cellen, die tevens kruisreageren tegen getransplanteerde cellen, hebben wij een nieuwe techniek ontwikkeld. Het is mogelijk om een enkele T-cel, ontstaan na een normale virusinfectie, te identificeren en te isoleren. Deze enkele T-cel werd gestimuleerd om te delen en uit te groeien tot vele miljoenen identieke T-cellen (T-cel kloon) die gebruikt konden worden voor experimenten. Daarna is getest of deze individuele T-cel kloon ook de verschillende celtypes kon herkennen die aanwezig zijn in een getransplanteerde nier.

Deze techniek bleek de basis te zijn voor een effectief systeem om te bevestigen dat door een virusinfectie geactiveerde T-cellen in staat zijn om afstoting van allogene cellen te veroorzaken. Tevens hebben we bevestigd dat afstoting kan worden veroorzaakt door dezelfde T-cel die ook een virus kan doden. Daarnaast laten we zien dat dit veel frequenter voorkomt dan algemeen werd aangenomen.

Hier volgt een overzicht van de nieuwe bevindingen op het gebied van transplantatie waartoe het onderzoek dat beschreven wordt in dit proefschrift heeft geleid:

Hoofdstuk 1 is een inleiding op het proefschrift. Het geeft een overzicht van wat tot nu toe bekend is over de normale immuunrespons tegen virussen en over de immunologische afstoting van getransplanteerde cellen.

Hoofdstuk 2 beschrijft een nieuwe techniek voor het isoleren en opkweken van vele identieke T-cellen uit een individuele virusspecifieke T-cel om de immuunreactie tegen allogene cellen te kunnen bepalen. In de appendix van hoofdstuk 2 wordt uitgebreid de methode beschreven die is gebruikt.

In hoofdstuk 3 is nagegaan hoe vaak kruisreactiviteit van T cellen, geactiveerd door een virusinfectie, optreedt. Hiervoor hebben we meerdere virusspecifieke T cellen van verschillende personen getest. Er is aangetoond dat één-en-dezelfde T-cel zowel het originele virus als bepaalde HLA moleculen op de allogene cellen herkent.

Hoofdstuk 4 laat zien dat de kruisreactiviteit gebaseerd is op het feit dat de T-cel een lichaamseigen eiwit herkent dat gepresenteerd wordt op het celoppervlak van allogene cellen.



In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat niet alleen virale infecties, maar ook anti-virale vaccinaties, T-cellen kunnen activeren die mogelijk in staat zijn afstoting van niertransplantaten te veroorzaken. Er is een patiënt bestudeerd die op de wachtlijst stond voor niertransplantatie, en die een vaccinatie had gekregen tegen het varicella-zoster (waterpokken) virus. Het bleek dat de T-cellen die geactiveerd werden door de vaccinatie in staat waren om cellen te vernietigen die normaliter aanwezig zijn in een getransplanteerde nier.

De huidige stand van zaken wat betreft kruisreactiviteit van virusspecifieke T-cellen tegen allogene menselijke cellen wordt besproken in hoofdstuk 6. Dit hoofdstuk geeft een samenvatting van onze eigen bevindingen, en ook van eerder onderzoek van anderen met betrekking tot virusspecifieke T-cellen die afstoting van niertransplantaten kunnen veroorzaken.

Hoofdstuk 7 laat zien dat, andersom, stimulatie van bloedcellen met allogene cellen bruikbaar kan zijn om een virusspecifieke T-cel reactie te versterken bij patiënten met een infectie. De mogelijke klinische toepassingen worden besproken.

In hoofdstuk 8 worden alle bevindingen samengevat en in een klinisch perspectief geplaatst. Verder wordt bediscussieerd hoe onze bevindingen gebruikt zouden kunnen worden om afstoting bij toekomstige niertransplantaties te voorkomen. ◀