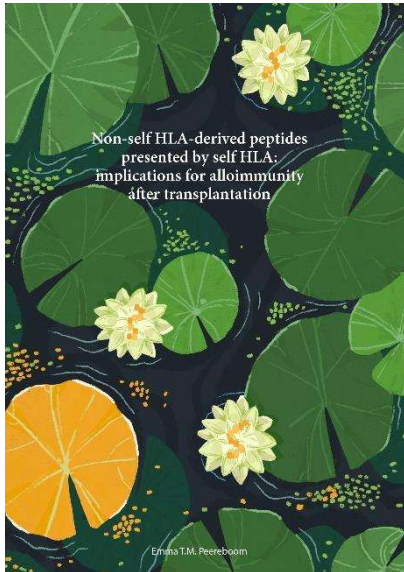




Samenvatting proefschrift Emma T.M. Peereboom

“Non-self HLA-derived peptides presented by self HLA: implications for alloimmunity after transplantation”

Promotie: 02 oktober 2025
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Promotors:
prof. dr. Femke van Wijk

Co-promotors:
dr. Eric Spierings

HLA-matching speelt een belangrijke rol in het succes van een niertransplantatie. Een mismatch tussen donor- en ontvanger-HLA kan leiden tot een immuunrespons tegen het transplantaat, wat kan resulteren in afstoting en mogelijk zelfs in het falen van het getransplanteerde orgaan. Afstoting wordt doorgaans onderverdeeld in twee subtypes: antistof-gemedieerde afstoting (ABMR), waarin donor-specifieke antistoffen een belangrijke rol spelen, en T-cel-gemedieerde afstoting (TCMR), dat met name wordt veroorzaakt door cytotoxische CD8⁺ T-cellen die direct aan donor-HLA binden. Bij zowel ABMR als TCMR spelen CD4⁺ T-helpercellen een belangrijke rol. De CD4⁺ T-helpercel bindt met haar T-celreceptor aan haar epitoom. In de context van orgaantransplantatie is dit epitoom een peptide afkomstig van lichaamsvreemd donor-HLA dat gepresenteerd wordt in een HLA-molecuul van de ontvanger. In dit proefschrift staat de herkenning van lichaamsvreemd HLA centraal, en wordt onderzocht hoe deze herkenning kan leiden tot een immuunrespons gericht tegen de donor. Hiermee willen we meer inzicht krijgen in de mechanismen die betrokken zijn bij mogelijke afstoting van een transplantaat.

CD4⁺ T-celepitopen en alloreactiviteit

Als maat voor de CD4⁺ T-helpercelrespons tegen het donororgaan kan het PIRCHE-II-algoritme worden gebruikt om te voorspellen hoeveel peptiden afkomstig van lichaamsvreemd donor-HLA gepresenteerd kunnen worden door de HLA-moleculen van de ontvanger. Voorheen hebben verschillende studies al aangetoond dat het aantal voorspelde CD4⁺ T-celepitopen geassocieerd is met de ontwikkeling van donor-specifieke antistoffen en met het falen van de donormier na transplantatie. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat een hoger aantal CD4⁺ T-celepitopen zoals voorspeld door het PIRCHE-II algoritme ook geassocieerd is met TCMR na niertransplantatie, met name vasculaire afstoting.

Wanneer een patiënt voor de transplantatie al eerder in contact is geweest met lichaamsvreemd HLA, dan kan er immunologisch geheugen zijn opgebouwd tegen een bepaald epitoom. Wanneer dit epitoom ook voorkomt in het donor-HLA, dan kunnen deze eerder gevormde immuuncellen gereactiveerd worden en zo snel tot een immuunrespons tegen de donor leiden. In dit proefschrift hebben we het PIRCHE-II-algoritme gebruikt om te voorspellen in hoeverre eerder gesensibiliseerde niertransplantatie-patiënten CD4⁺ T-celgeheugen tegen de donor heeft en of de aanwezigheid hiervan een verhoogd risico geeft op het falen van het getransplanteerde orgaan. We zagen dat ontvangers met een hoger aantal van deze overlappende PIRCHE-II-peptiden tussen de immuniserende HLA-moleculen en donor-HLA een significant verhoogd risico hadden op falen van het transplantaat.



Orgaantransplantatie heeft overeenkomsten met zwangerschap, aangezien er lichaamsvreemd HLA afkomstig van de vader aanwezig in het lichaam van de moeder. Vrouwen met secundaire herhaalde miskramen hebben een volledige zwangerschap ervaren, maar krijgen daarna meerdere miskramen. Bij deze vrouwen zou het eerste kind als sensibiliserend kunnen worden beschouwd, waarbij er immunologisch geheugen ontstaat tegen paternaal HLA. In dit proefschrift hebben we onderzocht of het aantal peptiden afkomstig van de HLA-moleculen van de vader, die door het HLA van de moeder gepresenteerd kunnen worden, verband houdt met het succes van een zwangerschap bij vrouwen met secundaire herhaalde miskramen. Daarnaast hebben we bekeken in hoeverre de twee HLA-haplotypen van de vader overlappende peptiden bevatten, als maat voor de mogelijke aanwezigheid van CD4⁺ T-celgeheugen. Onbehandelde vrouwen met secundaire herhaalde miskramen die tijdens de studie een succesvolle zwangerschap doormaakten hadden significant meer CD4⁺ T-celepitopen vergeleken met de vrouwen die nog een miskraam kregen. Daarnaast waren er in de succesvolle casussen meer overlappende peptiden tussen beide HLA-haplotypen van de vader. Deze bevindingen suggereren dat een bepaalde mate van HLA-mismatching voordelig zou kunnen zijn bij de kans op een succesvolle zwangerschap bij vrouwen met secundaire herhaalde miskramen – dit in tegenstelling tot transplantatie, waar een grotere HLA-mismatch juist een risicofactor vormt voor de uitkomst van de transplantatie.

Het aantal CD4⁺ T-celepitopen dat het PIRCHE-II-algoritme voorspelt blijft theoretisch. Als een proof-of-principle hebben we daarom een aantal van de voorspelde peptiden experimenteel getest. We zagen dat deze peptiden konden binden aan specifieke HLA-moleculen op het celoppervlak, zoals voorspeld door het algoritme. Vervolgens immuniseerden we muizen met deze peptiden, waarna hun immuuncellen – na stimulatie met dezelfde peptiden in het laboratorium – een immuunreactie lieten zien, gemeten aan de hand van de uitscheiding van interferon-gamma. Hoewel bredere validatie nodig is om meer zekerheid te krijgen over de voorspellende waarde van het algoritme, laat deze proof-of-principle studie zien dat de voorspelde peptiden daadwerkelijk een immuunrespons kunnen opwekken.

Signaalpeptiden en vroege TCMR na transplantatie

Wanneer we het hebben over HLA-matching, kijken we over het algemeen naar de HLA-moleculen zoals ze op het celoppervlak tot expressie komen. Echter, het signaalpeptide van HLA klasse I allelen, wat ervoor zorgt dat het HLA-molecuul naar het endoplasmatisch reticulum getransporteerd wordt, zou mogelijk ook een rol kunnen spelen in alloreactiviteit. Deze peptiden kunnen gepresenteerd worden door het niet-klassieke HLA-E en verschillen tussen verschillende HLA-allelen. Opmerkelijk is dat de signaalpeptiden van bepaalde HLA-A en HLA-C allelen identiek zijn aan een peptide dat door specifieke cytomegalovirus (CMV)-stammen wordt geproduceerd. We veronderstelden dat niertransplantatie-patiënten die zo'n specifiek signaalpeptide niet hebben, maar in het verleden geïnfecteerd zijn met een CMV-stam die dit peptide bevat, een immuunrespons tegen dit peptide hebben opgebouwd. Deze respons zou opnieuw geactiveerd kunnen worden wanneer ditzelfde peptide aanwezig is op de donornier. In dit proefschrift zagen we dat CMV-seropositieve niertransplantatie-patiënten zonder het signaalpeptide, maar met een donor mét dit peptide, inderdaad een verhoogd risico hadden op TCMR. Dit effect trad op in de eerste paar weken na transplantatie, wat suggereert dat het gaat om een geheugenimmuunrespons dat vroeg na de transplantatie wordt gereactiveerd.

Het signaalpeptide van HLA-B – met een methionine (-21M) of een threonine (-21T) op positie -21 – heeft mogelijk ook invloed op de uitkomst van een transplantatie. Onderzoeken in stamceltransplantatie suggereren dat deze varianten invloed hebben op het succes van de transplantatie. Wij hebben onderzocht of dit dimorfisme mogelijk ook een rol zou kunnen spelen in de ontwikkeling van TCMR na niertransplantatie. We zagen dat patiënten met een -21M-variant van het signaalpeptide een verhoogd risico hadden op vroege TCMR. Dit effect was onafhankelijk van de variant aanwezig in de donor, en werd versterkt wanneer de patiënt CMV-seropositief was. Het werkingsmechanisme is nog onduidelijk,



maar in dit proefschrift speculeren we dat de CMV-infectie leidt tot de expansie van immuuncellen die mogelijk gevoeliger voor HLA-mismatches zijn in ontvangers met een -21M-variant van het signaalpeptide.

Tot slot

Een immuunrespons tegen lichaamsvreemd HLA na transplantatie is een complex proces dat door meerdere factoren wordt beïnvloed. De bevindingen gepresenteerd in dit proefschrift benadrukken het belang van de T-celgemedieerde immuunrespons tegen donor-HLA. We beschrijven een belangrijke rol voor zowel CD4⁺ T-celepitopen als HLA-sigtaalpeptiden. De resultaten die in dit proefschrift worden gepresenteerd dragen bij aan een beter begrip van de immuunrespons tegen peptiden afkomstig van lichaamsvreemd HLA die in eigen HLA gepresenteerd worden. In de toekomst kunnen de inzichten uit dit werk mogelijk kunnen bijdragen aan een betere toewijzing van donororganen en een nauwkeurigere inschatting van het risico op afstoting na transplantatie.