

5. Chapman JR, Taylor CJ, Ting A, Morris PJ. Immunoglobulin class and specificity of antibodies causing positive T-cell crossmatches. Relationship to renal transplant outcome. *Transplantation* 1986; 42: 608-613.
6. Hoor GM ten, Coopmans M, Allebes WA. Specificity and Ig class of preformed alloantibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. The implications for graft survival. *Transplantation* 1993; 56: 298-304.
7. Arnold ML, Dechant M, Doxiadis II, Spriewald BM. Prevalence and specificity of immunoglobulin G and immunoglobulin A non-complement-binding anti HLA alloantibodies in retransplant candidates. *Tissue Antigens* 2008; 72: 60-66.
8. Muro M, Llorente S, Marin L, Moya-Quiles MR, Gonzalez-Soriano MJ, Prieto A, Gimeno L, Alvarez-Lopez MR. Acute vascular rejection mediated by HLA antibodies in a cadaveric kidney recipient: discrepancies between FlowPRATM, ELISA and CDC versus luminex screening. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 223-226.
9. Zachary AA, Leffell MS. Detecting and monitoring human leukocyte antigen-specific antibodies. *Hum Immunol* 2008; 69: 591-604.
10. Claas FHJ, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis IIN. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004; 78: 190-193.

Summary

Allebes WA, Claas FHJ. Detection and clinical relevance of HLA antibodies. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 17-22.

Transplant-reactive antibodies may lead to graft loss. Major key players are (pre) formed donor specific HLA antibodies. To prevent such graft loss, a pre transplant cross match is performed with serum of the recipient and lymphocytes of the potential organ donor. Besides, the sera of each patient are screened for the presence of antibodies against HLA periodically in order to prevent allocation of donor organs with HLA-antigens against which the recipient has specific antibodies. This will decrease the incidence of positive cross matches and prevents loss of precious time during an organ-transplantation procedure. During time several techniques have been developed for detection and identification of antibodies against HLA. In the Netherlands, two techniques are used on a regular basis. One of the older techniques, with proven clinical relevance, the cell-based complement dependent cytotoxicity (CDC) and a more sensitive solid phase assay, in particular the one based on Luminex technology. The exact clinical relevance of the latter remains to be established. On basis of the combined use of these techniques, antibody profiles of transplant patients are established, especially in patient with many HLA antibodies, the so called highly sensitized patients.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 22-26

Chimerisme: graadmeter voor het succes van allogene stamceltransplantatie

B.G. HEPKEMA en S.P.M. LEMS

Patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan met een niet-myeloablatieve conditioning moeten regelmatig worden gecontroleerd op hun status van het chimerisme. Het maakt niet uit welke techniek hiervoor wordt gebruikt, mits kwantificering mogelijk en reproduceerbaar is. Veranderingen van het chimerisme in de tijd zijn belangrijker dan de uitkomst van een geïsoleerde bepaling. Afname van het donorchimerisme van de T-celfractie kan duiden op 'graft failure' of een recidief van de oorspronkelijke ziekte, terwijl een snelle toename van het donorchimerisme van de T-celfractie vaak samen gaat met 'graft-versus-hostziekte'.

Trefwoorden: chimerisme; stamceltransplantatie; STR

Transplantatie Immunologie, Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30 001, 9700 RB Groningen

Correspondentie: dr. B.G. Hepkema, Transplantatie Immunologie, Afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30 001, 9700 RB Groningen
E-mail: b.g.hepkema@lc.umcg.nl

Bij een beenmerg- of stamceltransplantatie is het de bedoeling dat het hematopoëtische systeem van de ontvanger vervangen wordt door de cellen van de donor, die gevormd worden door de stamcellen van het transplantaat. Bij een autologe (stamcellen van de patiënt zelf) stamceltransplantatie is het niet mogelijk om onderscheid te maken tussen de oude cel populatie en de nieuwe cellen, maar bij allogene stamceltransplantatie, waarbij de stamcellen van een ander individu worden gebruikt, bestaat die mogelijkheid er wel. De verschillen tussen de patiënt en de donor kunnen fenotypische verschillen zijn, zoals een verschil in de bloedgroep, maar het meest worden genetische verschillen tussen patiënt en donor gebruikt voor het identificeren en het kwantificeren van de oorsprong van de cellen. Deze bepaling wordt chimerisiebepaling genoemd, naar het vuurspuwende monster in de Griekse mythologie met het lichaam van een geit, de staart van een slang en de kop van een leeuw (figuur 1).

Definities

De definities voor de verschillende vormen van chimerisme zijn vooral gebaseerd op de toepassing bij stamceltransplantatie(1). Met 'volledig donorchimerisme' wordt bedoeld dat het hematopoëtische sys-

teem van de patiënt volledig van donororigine is. Bij 'mixed donorchimerisme' is een deel van donororigine en een deel van patiënt zelf. Een speciale vorm van 'mixed chimerisme' is het 'split chimerisme' waarvan sprake is indien één of meerdere celfracties volledig van donororigine zijn en andere lijnen volledig van patiëntorigine. Een voorbeeld van 'split chimerisme' is een patiënt waarbij de myeloïde cellen volledig van patiëntorigine zijn, maar alle T-cellen van donororigine.

Er is sprake van 'microchimerisme' indien er minder dan 1% donormateriaal wordt gedetecteerd. Deze vorm van chimerisme is vooral beschreven bij patiënten na orgaantransplantatie in relatie met de ontwikkeling van tolerantie (2) en bij het natuurlijk voorkomende chimerisme van vrouwen die een zwangerschap hebben doorgemaakt (3). Voor het monitoren van het resultaat van een stamceltransplantatie lijkt deze vorm van chimerisme weinig informatief.

Technieken

Het chimerisme kan op vele manieren bepaald worden (zie voor een overzichtsartikel Bader et al. (4)), maar er zijn twee op PCR gebaseerde technieken die op dit moment in de meeste laboratoria routinematig worden toegepast. De meest gebruikte techniek maakt gebruik van het amplificeren van 'short tandem repeat' (STR)-merkers. Deze merkers liggen op niet coderende delen van het genoom en ze kenmerken zich door een per individu variabel aantal herhalingen van 1-10 nucleotiden. Door het aantal 'repeats' van meerdere merkers te bepalen, verkrijgt men een zeer specifiek patroon. Dit wordt bij forensische instituten gebruikt voor de identificatie van personen en wordt door justitie als bewijsmateriaal geaccepteerd.

Bij de meest gebruikte methode voor STR is er in de PCR één primer gelabeld met een fluorescerend molecuul en wordt de grootte van het PCR-product nauwkeurig bepaald met capillaire elektroforese. Voor de forensische toepassingen gaat het om identificatie



Figuur 1. Bordschildering van Chimera, ca. 350-340 BCE (Musée du Louvre).

en is het alleen van belang om het aantal 'repeats' of de grootte van de fragmenten vast te stellen; de bepaling van het chimerisme is kwantitatief en hierbij wordt ook de hoeveelheid van het PCR-fragment bepaald. Het chimerisme geeft een relatieve waarde en wordt uitgedrukt in percentage donor- of percentage patiëntmateriaal. Hiervoor wordt de verhouding van de signaalsterkte van de specifieke donoriek(en) ten opzichte van de signaalsterkte van het totaal (= donoriek(en) + patiënt piek(en)) berekend. Voor de signaalsterkte kan zowel de oppervlakte als de hoogte van de pieken dienen.

De tweede techniek die wordt toegepast voor routinematige chimerisiebepalingen is een real-time-PCR. De meest betrouwbare resultaten worden verkregen indien het verschil tussen de donor en de patiënt bestaat uit een insertie of een deletie (5). De aan- of afwezigheid van de insertie of deletie van minimaal 2 nucleotiden kan zeer specifiek worden aangetoond indien de bindingsplaats van één van de primers precies de sequentie van de insertie is.

Het is niet mogelijk om aan te geven welke techniek het beste is; de keuze voor de methode zal afhangen van de toepassingen en van de lokale situatie (tabel 1). Voor beide technieken geldt dat er eerst een typering van zowel de donor als de patiënt verricht moet worden om te bepalen welke merkers tussen donor en patiënt verschillend zijn. Deze informatieve merkers kunnen gebruikt worden voor de screening. De STR hebben meerdere allelen zodat met het typeren van een beperkt aantal loci de kans op informatieve markers groot is. Vanwege het bi-allelic systeem waarop de real-time-PCR is gebaseerd, is de kans op informatieve markers kleiner, en zal er voor meerdere merkers getypeerd moeten worden. De STR-methode berekent het chimerisemepercentage door middel van de verhouding van waarden binnen dezelfde meting; de real-time-PCR berekent het percentage met behulp van een ijklijn of referentiemonster met een bekende verhouding donor en patiëntmateriaal. Bij de real-time-PCR worden amplificatie en meting tegelijk gedaan; voor de STR-methode moet er nog een capillaire elektroforese na de PCR worden gedaan. De dataverwerking is met de real-time-PCR, afhankelijk van de gebruikte software, relatief makkelijk en snel; de STR-methode vereist een zorgvuldige analyse die tijdrovend is.

Het grootste verschil tussen beide methoden zit in de gevoeligheid. De real-time-PCR is geen eindpuntmeting en heeft daardoor een veel groter bereik. Verder

Tabel 1. Verschillen tussen STR-methode en real-time-PCR

STR-methode	Real-time-PCR
Meerdere allelen; minder loci nodig	Bi-allelic; meerdere loci nodig
Interne verhouding	Externe ijklijn
PCR+ elektroforese	Alleen PCR
PCR-apparaat + fragmentanalyse	Real-time PCR-apparaat
Intensieve dataverwerking	Eenvoudiger dataverwerking
Eindpuntmeting	Real-time
Detectielimiet 1-5%	Detectielimiet 0,01-0,1%

is de gevoeligheid direct afhankelijk van de hoeveelheid DNA die voor de bepaling gebruikt wordt. Dit is niet alleen een gevolg van technische beperkingen, maar heeft ook te maken met statistiek: bij afnemende percentages neemt de kans op een 'sampling error' toe. Voor de klinische toepassing van de chimerisiebepaling na allogene stamceltransplantatie is de gevoeligheid van 1-5% van de STR-methode ruim voldoende, en zal de toekomst moeten leren of de veel lagere detectiegrens van de real-time-PCR (0,1 tot mogelijk 0,01%) toegevoegde waarde heeft.

Reagentia

Er zijn firma's die kits leveren voor de bepaling van STR; de meest gebruikte kits zijn van Applied Biosystems (ABI, Nieuwerkerk a/d IJssel) en Promega (Leiden). Beide maken gebruik van een multiplex-PCR waarin alle merkers (ABI 15 merkers; Promega 16 merkers) in één reactie worden geamplificeerd, en door verschillende fluorescerende labels te gebruiken, in combinatie met verschillende fragmentgroottes, ook in één run van een capillaire elektroforese geanalyseerd kunnen worden. In ons laboratorium maken we gebruik van een set van 7 merkers (tabel 2) opgezet in samenwerking met en gebaseerd op de methode beschreven door De Weger et al(6). Op basis van de typeringsresultaten worden de twee meest informatieve merkers geselecteerd. De PCR wordt voor deze twee merkers afzonderlijk uitgevoerd, maar voor de analyse worden de twee PCR-producten, met empirisch bepaalde verdunningen, bij elkaar gevoegd zodat de merkers tegelijk geanalyseerd kunnen worden met capillaire elektroforese met een ABI 3130.

De real-time-PCR is grotendeels afhankelijk van zelf ontwikkelde en gevalideerde reagentia, maar ABI/Celera heeft een kit met 34 loci in ontwikkeling waarmee verwacht wordt dat meer dan 99% van de patiënt-donor combinaties onderscheiden kan worden, met een gevoeligheid van ten minste 0,05% (7).

Kwaliteitscontrole

Zoals elke laboratoriumbepaling dient ook de chimerisiebepaling te voldoen aan van tevoren opgestelde kwaliteitseisen. Externe kwaliteitscontroles worden georganiseerd door de ASHI (www.ashi-hla.org) en de UKNEQAS (www.ukneqas.org.uk). Voor de interne kwaliteitscontrole in ons laboratorium dienen alle voor deze bepaling gekwalificeerde analisten

Tabel 2. STR-merkers, fluorescentielabel en grootte van de fragmenten

Merker	Chromosoom	Label	PCR product (bp)
D19S253	19p13.1	VIC	205-245
388II/D11S554	11p12-p11.2	NED	168-284
HvWF	12p13.3-p13.2	VIC	126-179
Humtho	11p15-15.5	FAM	154-178
D3S1358	3p21.3	FAM	97-145
FGA	4q28	FAM	256-320
SE33/ACTBP2	6q	PET	130-320

minimaal één keer per jaar het chimerisme te bepalen van een zelfgemaakte reeks DNA-mengsels. Het blijkt dat de resultaten zeer reproduceerbaar zijn, met hooguit een verschil van enkele procenten tussen de verschillende bepalingen. Opvallend is dat er wel een, ook reproduceerbaar, verschil is tussen de resultaten van verschillende merkers. Dit is te verklaren door een mogelijke preferentiële amplificatie van één van de allelen. Om inzicht te krijgen of er preferentiële amplificatie plaatsvindt, gebruiken wij bij het bepalen van de informatieve merkers ook een zelf gemaakt mengsel van 50% donor-DNA en 50% patiënten-DNA. Dit levert soms verrassende, maar zeer reproduceerbare verschillen tussen merkers op; dit kan oplopen tot een verschil van wel 25%. Indien we de keuze hebben tussen meerdere informatieve merkers kiezen we die merkers waarvan het resultaat de 50% van het mengsel het dichtst benadert.

Toepassingen

Zoals eerder genoemd wordt de chimerisiebepaling vooral gebruikt voor het monitoren van het resultaat van een allogene stamceltransplantatie. Voor een goede interpretatie van de resultaten van de chimerisiebepalingen is het van essentieel belang om te weten of de indicatie voor transplantatie een hematologische maligniteit was (dit betreft het merendeel van de patiënten) of een aangeboren afwijking. En tevens, of het een myeloablatieve conditionering betreft of een transplantatie waarbij een mildere voorbehandeling heeft plaatsgevonden (Reduced Intensity Stemcell Transplantation: RIST). Bij een myeloablatieve voorbehandeling is de eigen hemopoëse door de bestraling en/of chemotherapie volledig gestopt. Deze patiënten zullen dan ook een volledig donorchimerisme moeten hebben, en indien dit niet het geval is duidt dit meestal op een recidief van de oorspronkelijke ziekte. Bij een RIST daarentegen blijft de eigen hemopoëse gedeeltelijk in stand en zullen de stamcellen van de donor de hemopoëse in de loop van de tijd overnemen. Het spreekt voor zich dat het chimerisme juist bij deze categorie patiënten nauwkeurig moet worden vervolgd.

Afhankelijk van het type hematologische maligniteit zal er klinisch moeten worden gereageerd op een verandering in het chimerisme, of kan het beloop worden afgewacht en alleen ingegrepen worden indien het chimerisme zich na langere tijd niet herstelt of stabiliseert. De behandeling is ook afhankelijk van de periode na transplantatie. Kort na transplantatie is de kans op afstoting van het transplantaat groter, en zal er bij een afnemend donorchimerisme vaak een verhoging van de immuunsuppressie plaatsvinden. Langer na transplantatie zal bij afnemend donorchimerisme de immuunsuppressie worden verminderd en indien dit niet het beoogde effect heeft kan er een transfusie met donorlymfocyten ('donor lymphocyte infusion', DLI) gegeven worden. Bij niet maligne indicaties zal er in het algemeen terughoudender worden gereageerd op een afnemend donorchimerisme omdat er dan door DLI een verhoogd risico op een 'graft-versus-host'-reactie ontstaat. Bij zo'n reactie richt het immuunsysteem van de donor zich op de lichaamscellen van de

patiënt en dit kan een letale complicatie zijn van allogene stamceltransplantatie.

Met de chimerisiebepaling wordt de verhouding van de hoeveelheid patiëntmateriaal en donormateriaal in geïsoleerd DNA bepaald. Indien er erg weinig uitgangsmateriaal beschikbaar is, bijvoorbeeld omdat de patiënt aplastisch is, kan deze verhouding een vertekend beeld geven en moeten de resultaten onder voorbehoud worden geïnterpreteerd.

Het DNA kan uit verschillende fracties van het bloed geïsoleerd worden en elke celpopulatie volgt een andere kinetiek. Zo neemt het donor-T-celchimerisme meestal later toe dan bij cellen van de myeloïde reeks (8). Een snelle toename van donor-T-celchimerisme gaat vaak samen met klinische symptomen van een graft-versus-hostreactie (8).

De chimerisiebepaling kan een bijdrage leveren aan het (vroeg) detecteren van een recidief van de oor-

spronkelijke ziekte, maar bij voorkeur wordt dit met een voor de aandoening specifieke PCR gedaan omdat dit zowel specifieker als, in de meeste gevallen, gevoeliger is (4).

Frequentie en rapportage

De minimale frequentie van het bepalen van het chimerisme is afhankelijk van het soort stamceltransplantatie en de indicatie. Voor de RIST's wordt in ons centrum de eerste bepaling 4 weken na transplantatie gedaan, en vervolgbepalingen zijn afhankelijk van het resultaat van de eerste bepaling. Indien het perifere T-celchimerisme > 50% is op dag +28, dan wordt dit herhaald op dag +84 en na 1 jaar. Als het perifere T-celchimerisme na 4 weken ≤ 50%, dan wordt het frequenter vervolgd: op dag +56, +84, +180, en na 1 jaar. Uiteraard wordt het chimerisme op indicatie, bijvoorbeeld bij een dreigende 'graft failure', vaker bepaald. Bij een beenmergpunctie zal er in principe altijd een chimerisiebepaling van het beenmerg worden verricht, zowel bij protocollaire puncties als bij puncties op medische indicatie.

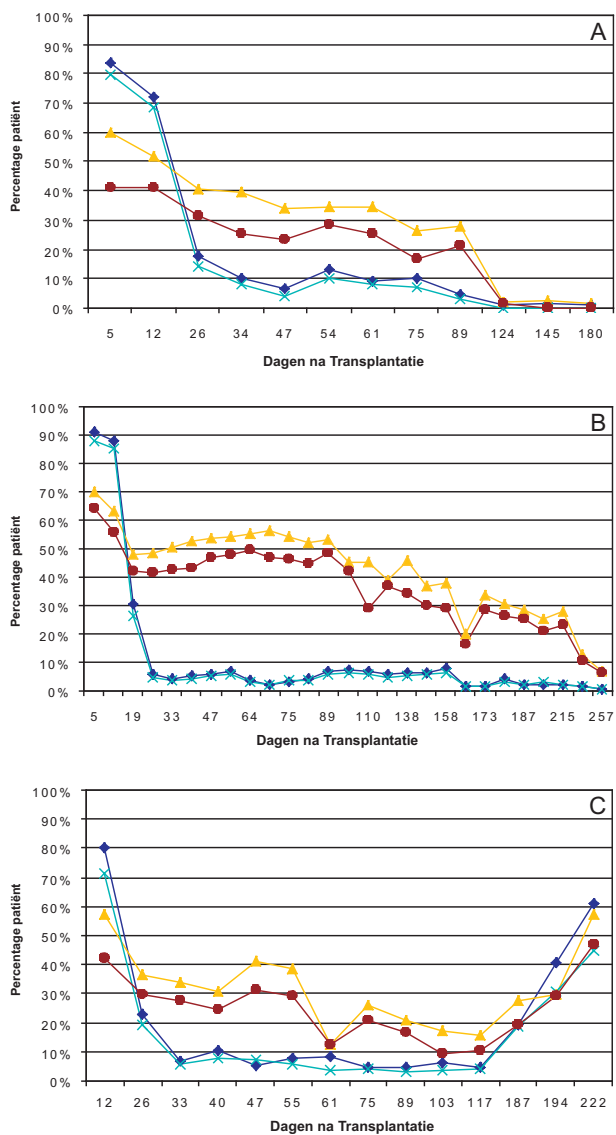
Bij de interpretatie van het resultaat van de chimerisiebepaling is één enkele waarde niet altijd informatief, maar is het verloop in de tijd van groter belang. Een grafische rapportage maakt het verloop van het chimerisme het meest inzichtelijk. Hiervoor kan een standaard LIMS gebruikt worden maar er is ook specifieke software beschikbaar (ChimerTrack (9)). Figuur 2 geeft voorbeelden van een snel ontstaan van donorchimerisme (fig. 2A), een langzaam verkregen donorchimerisme (fig. 2B) en een voorbeeld van een patiënt met een recidief van de oorspronkelijke ziekte (fig. 2C).

Conclusie

De bepaling van het chimerisme kan gezien worden als graadmeter van een allogene stamceltransplantatie. Hierbij is het chimerisme van de T-cellen het meest informatief en het maakt niet uit of het met een op STR gebaseerde techniek of een real-timesysteem wordt bepaald. De toepassing beperkt zich hoofdzakelijk tot patiënten na allogene stamceltransplantatie, maar in zeldzame gevallen kan het ook informatief zijn bij andere patiëntencategorieën. Zo bleek recent dat de diagnose graft-versus-hostziekte bij een patiënt die een levertransplantatie had ondergaan pas kon worden bevestigd door het aantonen van een 90%-donorchimerisme van de T-cellen.

Literatuur

1. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralto S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(9): 473-485.
2. Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101 Suppl 2: 14607-14614.
3. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest* 1999; 104(1): 41-47.



Figuur 2. Verloop van het percentage patiëntchimerisme na allogene stamceltransplantatie. A) snel ontstaan van volledig T-cel donorchimerisme (dag 124); B) langzaam verkregen volledig T-cel donorchimerisme (>dag 257); C) patiënt met een recidief van de oorspronkelijke ziekte.
 —◆— merker A volbloed; —▲— merker A T-cel; —×— merker B volbloed; —●— merker B T-cel

4. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(2): 107-119.
5. Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood* 2002; 99(12): 4618-4625.
6. Weger RA de, Tilanus MG, Scheidel KC, Tweel JG van den, Verdonck LF. Monitoring of residual disease and guided donor leucocyte infusion after allogeneic bone marrow transplantation by chimaerism analysis with short tandem repeats. *Br J Haematol* 2000; 110(3): 647-653.
7. Lazaruk KD, Stein J, Bost D, MacLaughlin I, Krausa P, McGinnis M. High sensitivity chimerism detection by real-time quantitative PCR. *Human Immunology* 2008; 69(S1): S113.
8. Baron F, Little MT, Storb R. Kinetics of engraftment following allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning. *Blood Rev* 2005; 19(3): 153-164.
9. Kristt D, Stein J, Yaniv I, Klein T. Interactive ChimerTrack software facilitates computation, visual displays and long-term tracking of chimeric status based on STRs. *Leukemia* 2004; 18(5): 909-911.

Summary

Hepkema BG, Lems SPM. Chimerism: the monitor for allogeneic stem-cel transplantation. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 22-26.

Reduced intensity stem-cell transplantation requires frequent monitoring of chimerism. The technique used is not essential as long as the chimerism status can be reproducibly quantified. Longitudinal measurement of chimerism is more important than single time point measurements. A decrease in donor T cell chimerism might indicate either a graft failure or recurrence of the original disease. A rapid increase in donor T cell chimerism is associated with graft versus host disease.

Keywords: chimerism; stemceltransplantation; STR

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 26-34

Tolerantie na orgaantransplantatie: is het mogelijk en hoe stel je het vast?

I. JOOSTEN¹ en L.B. HILBRANDS²

De immunologisch gerichte laboratoriumdiagnostiek heeft zich met betrekking tot de preventie van transplantataafstoting aanvankelijk vooral gericht op het traject voorafgaand aan de transplantatie. Het selecteren van de optimale donor-ontvangercombinatie door middel van HLA-matching en antistofscreening heeft volop aandacht gekregen en heeft samen met de toepassing van steeds effectievere immunosuppressiva geleid tot een duidelijke toename van de transplantatoeverleving. Echter, recente inzichten en ontwikkelingen maken het noodzakelijk de immunologische diagnostiek uit te breiden. Na langdurig gebruik van immunosuppressieve middelen wordt hiervan ook de schaduwkant duidelijk. De verbeterde inzichten in de immunologische processen die betrokken zijn bij transplantataafstoting en tolerantie-inductie hebben de aandacht verschoven naar strategieën waarmee actief de inductie van tolerantie voor het orgaan wordt nagestreefd. Voordat deze protocollen voor immunomodulatie succesvol kunnen worden toegepast in de kliniek, is het noodzakelijk om over diagnostische

technieken te beschikken waarmee de immunologische reactie van de ontvanger op het transplantaat gevolgd kan worden. In deze bijdrage leggen wij eerst beknopt uit hoe transplantataafstoting tot stand kan komen, en hoe dat te voorkomen is door tolerantie te induceren. Vervolgens geven we een overzicht van de kennis over biologische markers waarmee immunologische monitoring kan worden uitgevoerd.

Trefwoorden: orgaantransplantatie; immunomonitoring, tolerantie; transplantataafstoting; immunosuppressie, T-cel; cytokine

De immunobiologie van afstoting

Na een orgaantransplantatie zal het immuunsysteem van de ontvanger vreemde antigenen van de donor herkennen waardoor een afstotingsreactie (rejectie) in gang wordt gezet. De donor-HLA-moleculen die hierbij de hoofdrol spelen, kunnen via twee wegen door het immuunsysteem van de ontvanger worden herkend (zie figuur 1). In de 'directe route' reageren de T-cellen van de ontvanger op de vreemde HLA-antigenen, die aanwezig zijn op het oppervlak van donorcellen. In de 'indirecte route' herkennen de T-cellen van de ontvanger peptiden van allo-HLA-moleculen die eerst door antigeenpresenterende cellen van de ontvanger zijn verwerkt en vervolgens op hun celoppervlak verschijnen in de peptidebindende groeve van het eigen HLA-molecuul. Om volledig geactiveerd te raken heeft de T-cel daarnaast een tweede, costimulator

Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie¹ en Afdeling Nierziekten². Universitair Medische Centrum St Radboud, Nijmegen

Correspondentie: dr. I. Joosten, Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie Immunologie, Universitair Medische Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: i.joosten@abti.umcn.nl