

CHAPTER 9

Summary

Samenvatting

SUMMARY

The main aim of this thesis was to investigate the functional role of B cells and their secreted antibodies in transplantation and cancer. We explored to what extent B cells are activated to produce antibodies after exposure to foreign antigens in (kidney) transplantation, whether their secreted antibodies can be used as biomarker after (kidney) transplantation or cancer treatment, and whether B cells and their effector functions can be influenced in the context of cancer.

In (e.g. kidney) transplantation, the recognition of foreign antigens by the recipient's immune system generates a barrier for successful graft outcome. After contact with foreign antigens, activated B cells can produce antibodies against minor and major histocompatibility antigens (such as HLA molecules) and antibodies against blood group antigens such as RhD.

HLA-DRB3 is a functional HLA class II gene, which has a limited allelic diversity in the human population. Since its presence is tightly associated with certain *HLA-DRB1* allele groups, the *HLA-DRB3* gene is only present in a subset of individuals. Therefore, in organ (e.g. kidney) transplantation this HLA molecule is regularly mismatched between patient and donor, and antibodies against this mismatched HLA molecule can develop. Currently, there is a limited insight in the immunogenicity of HLA-DRB3 in kidney transplantation. In **chapter 3**, we evaluated the prevalence and reactivity of HLA-DRB3 antibodies in kidney patients based on retrospective analysis of a caucasian patient cohort. Moreover, we studied whether these antibodies are correlated with HLA expression and graft outcome. We presented that HLA-DRB3 antibodies are frequently detected in kidney patients (7%) after different immunologic events including transplantation, pregnancy, and transfusion. Interestingly, we showed that not only the presence or absence of HLA-DRB3 is immunogenic, but also the allelic variation of the *HLA-DRB3* gene. Furthermore, we indicated using solid phase assays that the HLA-DRB3 protein has multiple epitopes. Importantly, we questioned whether these HLA-DRB3 antibodies are clinically relevant. We found that kidney transplant recipients with HLA-DRB3 antibodies showed an inferior graft outcome after transplantation as compared to recipients without these HLA-DRB3 antibodies. However, the induction of these antibodies after kidney transplantation or graft failure was associated with a wide allosensitization. At present, the exact clinical relevance of these antibodies remains unclear and needs further investigation.

We also questioned whether the surface expression of HLA-DRB3 was relevant for antibody responses. To this end, our data indicated that the risk of developing antibodies against HLA-DRB3 is to a certain extent dependent on HLA expression (e.g. *HLA-DRB1*11* individuals). In addition, it appears that *HLA-DRB3*01* is more immunogenic than *HLA-DRB3*02* and **03*.

Our study provides new insights on the immunogenicity and reactivity of antibodies against HLA-DRB3 in kidney transplantation, and that HLA expression may be an important factor underlying antibody formation. These findings can be taken into account for accurate HLA and epitope matching strategies in (kidney) transplantation.

In (kidney) transplantation, the recipient's immune system can be exposed to RhD antigens, which may be present on residual RBCs in the donor graft. RhD antigens are not expressed on endothelium of the kidneys and therefore these antigens are not taken into account in the allocation of solid organs (kidneys). Nevertheless, female recipients with RhD antibodies as a consequence of RhD incompatible kidney transplantation may develop HDFN in a future pregnancy. In **chapter 2**, we examined how frequent RhD antibodies develop in transplant recipients who received RhD incompatible kidney transplantation in a transplant setting of reduced immunosuppression and in absence of anti-RhD prophylaxis. We observed only 1 out of 156 (0.6%) RhD- recipients who developed RhD antibodies after a RhD incompatible kidney transplantation. Although this is very infrequent, RhD incompatible kidney transplantation in a setting of reduced immunosuppression and in absence of anti-RhD prophylaxis can lead to the development of these antibodies. This also indicated that even with existing perfusion media not all RBCs are washed from the kidney graft.

Since the number of pregnancies is increasing among kidney transplant recipients, it may be advisable to provide anti-RhD prophylaxis to female transplant recipients under the age of 45 who want to have a future pregnancy.

To date, there remains a need for superior markers to accurately assess organ function and immune activation status in (kidney) transplant recipients. Additionally, markers that provide information on the treatment efficacy in patients with cancer are also required.

A kidney transplantation with positive outcome depends mainly on the ability to distinguish early rejection, infectious problems, or DGF. In general, SCr levels are measured to evaluate kidney function, however SCr is also a relatively late marker for kidney damage. In the search

for an advanced marker, we studied the κ and λ sFLC Ig levels in kidney transplantation. In normal antibody synthesis, sFLC Igs are always overproduced and efficiently reabsorbed in the kidneys. However, patients with kidney failure lose their ability to maintain normal sFLC Ig levels and also during dialysis sFLC Igs are not removed from the circulation. In **chapter 4**, we studied the dynamics and normalization of κ and λ sFLC Igs after kidney transplantation and we determined whether these correlated with SCr, MDRD, β 2-M, and HLA antibodies. We demonstrated that ESRD patients on dialysis maintained elevated κ and λ sFLC Ig levels. These elevated sFLC Ig levels rapidly normalized after kidney transplantation demonstrating that a functioning kidney is necessary to keep normal sFLC Ig levels. In the search for a new marker to assess kidney function immediately after transplantation, we revealed that the κ sFLC Ig normalization was faster than SCr, MDRD, and β 2-M after kidney transplantation with a graft from either a living donor, DBD, or DCD. Importantly, we did not observe a correlation of the sFLC Ig levels with HLA antibody responses against the transplanted kidney graft. To validate our (marker) findings, we compared the sFLC Ig levels with current markers for kidney function. Our data showed that sFLC Igs do not completely reflect these markers, as transplant recipients who demonstrated complete κ sFLC Ig normalization did not display complete SCr and MDRD normalization. Interestingly, however, we showed that complete κ sFLC Ig normalization was a hallmark for recipients displaying IGF, whereas incomplete κ sFLC Ig normalization was only observed in recipients with DGF (within the first week after transplantation). It remains to be established in a large prospective study whether κ and λ sFLC Igs are a predictive marker for complete kidney function or graft rejection.

Although we demonstrated that the sFLC Ig levels did not completely correlate with SCr and MDRD, the rapid decline of both the κ sFLC Ig and β 2-M levels after transplantation implied that these proteins reflect efficient and immediate proximal tubular function. These findings may be essential to discriminate early graft rejections and DGF by assessing kidney function immediately after transplantation to improve transplant outcome.

Accumulating evidence reveals that fractionated radiotherapy (RT) can result in distant non-irradiated (abscopal) tumour regression or disappearance. Although some preclinical studies demonstrated the importance of T cells in this sporadic phenomenon, these studies do not preclude that other immune mechanisms such as antibody responses have an additional role in the abscopal effect. In **chapter 5**, we examined whether fractionated RT (3 x 8Gy) alone or combined with Flt3-L administration (DC stimulation) enhances a pre-existing humoral anti-

tumour response in a mouse model to examine the abscopal effect. In addition, we assessed to what extent humoral anti-tumour responses are invariably associated with abscopal tumour regression. We demonstrated that fractionated RT (3 x 8Gy) alone or combined with Flt3-L stimulates abscopal responses in the 67NR mouse model. Likewise, fractionated RT to the primary tumour was associated with a survival advantage and a delayed growth of the non-irradiated secondary tumour. We questioned whether these mice developed antibody responses against the inoculated tumour. To this end, we showed that the 67NR carcinoma in Balb/C mice was associated with a pre-existing antibody response, which is also observed in human studies. Nevertheless, such humoral anti-tumour immune response in terms of total quantity of plasma antibodies or the Ig isotype composition was not altered after fractionated RT and/or DC stimulation with Flt3-L in this model. Likewise, we did not observe a difference in immune infiltrate and Ig isotype content in between all tumour tissues that was suggestive for local Ig production.

Our data showed that monitoring antibodies in the setting of RT-induced abscopal tumour regression is not invariably associated with therapeutic effects. Furthermore, these findings might be of value to study the relevance of antibodies in novel cancer treatments.

B cells contribute to the pathophysiology of various inflammatory and autoimmune diseases, and malignancies. Therefore, it is important to investigate the exact role of these B cells and their secreted products to unravel novel treatment options.

cGVHD is the major cause of morbidity and mortality after HSCT. Existing immunosuppressive drugs are frequently ineffective, and new therapeutic approaches are necessary. Although donor T cells play a fundamental role in the pathophysiology of cGVHD, it has been shown that B cells also contribute to cGVHD. In **chapter 6**, we examined whether JAK1/2 inhibitor ruxolitinib affects human B cell activation and proliferation. In our B cell proliferation assay, we demonstrated a dose-dependent inhibition of human B cell activation and proliferation after the administration of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib and the more selective JAK2 inhibitor fedratinib. These results indicated that JAK inhibitors have a profound inhibitory effect on the B cell response, which may reflect a mechanism how these JAK inhibitors interfere with all the essential pathways known in cGVHD. Nevertheless, this has to be further investigated in clinical trials. Furthermore, these JAK inhibitors may be effective in the treatment of various autoimmune diseases and other B cell-related diseases.

Patients with CKD and MM show high sFLC Ig levels and often have insufficient vaccination efficacy or infectious disease respectively. The question remains whether high sFLC Ig levels in these patients play a vital role in the modulation of immune responses in these disorders, since the exact biological functions of sFLC Igs are unknown. In **chapter 7**, we determined whether purified sFLC Igs or high sFLC Ig levels in sera from CKD and MM patients affect the activation and proliferation of polyclonally stimulated B cells and T cells. We showed that the activation and proliferation of B cells and T cells was not affected after incubation with sera from CKD and MM patients with high sFLC Ig levels. Moreover, we showed that purified κ and λ sFLC Igs did not affect the activation and the proliferation of stimulated B cells and T cells at different physiologically relevant doses in our experimental design. Our results imply that the sFLC Igs present in sera from CKD and MM patients are most likely not involved in vaccination efficacy problems or infectious disease in these patients.

In **chapter 8**, we critically discuss our results presented in this thesis and point out potential limitations and future perspectives concerning antibody responses after exposure to foreign antigens in (kidney) transplantation, using antibodies as marker after (kidney) transplantation or cancer treatment, and influencing B cell function in the context of cancer.

To conclude, the outcomes described in this thesis contribute to the understanding of B cell biology and especially their secreted antibodies in transplantation and cancer. Furthermore, our findings contribute to the development and realization of enhanced patient monitoring tools and novel treatment strategies in transplantation and cancer.

SAMENVATTING

Het hoofdzakelijke doel van dit proefschrift was om de functionele rol van B cellen en hun uitgescheiden antilichamen te onderzoeken in het kader van transplantatie en kanker. Ten eerste hebben we gekeken naar de mate van antilichaam productie na de blootstelling aan lichaamsvreemde antigenen tijdens (nier)transplantatie. Ten tweede hebben we onderzocht of de uitgescheiden antilichamen kunnen worden ingezet als marker na (nier)transplantatie of kankerbehandeling. Ten derde hebben we gekeken of het mogelijk was B cellen met hun effector functies te beïnvloeden in het kader van kanker.

De herkenning van lichaamsvreemde antigenen door het immuunsysteem van de ontvanger kan een belemmering zijn voor een succesvolle (nier)transplantatie. B cellen kunnen worden geactiveerd na het contact met deze antigenen dat opeenvolgend kan leiden tot de productie van antilichamen tegen 'minor en major' histocompatibiliteit antigenen, zoals HLA moleculen en antilichamen tegen bloedgroep antigenen, zoals RhD.

HLA-DRB3 is een functioneel HLA-klasse II gen, dat een gelimiteerde allel diversiteit vertoont in the humane populatie. Omdat *HLA-DRB3* sterk geassocieerd is met bepaalde *HLA-DRB1* allel groepen, komt het *HLA-DRB3* gen alleen voor in een bepaald deel van de populatie. Dit heeft als gevolg dat dit molecuul regelmatig wordt gemismatched (niet overeenkomt) tussen patiënt en donor bij (nier)transplantaties. Door deze mismatch kunnen antilichamen worden gevormd tegen dit HLA molecuul. Op dit moment is er weinig inzicht in de immunogeniciteit van HLA-DRB3 na niertransplantaties. In **hoofdstuk 3** hebben we het voorkomen en de reactiviteit van HLA-DRB3 antilichamen bij niertransplantatie vastgesteld, gebruikmakend van een retrospectieve analyse van een Kaukasisch (ras) patiënten cohort. Verder hebben we bestudeerd of deze antilichamen gecorreleerd zijn met de expressie van HLA moleculen en de overleving van het transplantaat. We hebben laten zien dat antilichamen tegen HLA-DRB3 regelmatig werden gedetecteerd bij nierpatiënten (7%) nadat zij werden blootgesteld aan diverse immunologische prikkels zoals transplantatie, zwangerschap en transfusie. Een interessante bevinding van onze studie was dat niet alleen de aan- of afwezigheid van HLA-DRB3 immunogeen is, maar ook de allel diversiteit van het *HLA-DRB3* gen. Tevens duiden we aan dat het HLA-DRB3 eiwit meerdere epitopen heeft. De belangrijkste vraag was of de HLA-DRB3 antilichamen klinisch relevant zijn. We vonden dat de transplantaat-ontvangers

met HLA-DRB3 antilichamen een slechtere transplantaat overleving hadden vergeleken met transplantaat-ontvangers zonder HLA-DRB3 antilichamen. Echter waren deze antilichamen tegen HLA-DRB3 na de niertransplantatie of transplantaat falen geassocieerd met een brede allosensitisatie. Tot op heden blijft de precieze klinische relevantie onbekend en is er meer onderzoek nodig. We stelden ook de vraag of de expressie van HLA-DRB3 moleculen op het celoppervlak relevant was voor deze antilichaam responsen. Met betrekking tot deze vraag liet onze data zien dat het risico om antilichamen tegen HLA-DRB3 te ontwikkelen tot een zekere hoogte afhankelijk is van de expressie van HLA moleculen (*HLA-DRB1**11 individuen). Het lijkt er ook op dat *HLA-DRB3**01 meer immunogeen is dan *HLA-DRB3**02 en *03.

Onze studie levert nieuwe inzichten over de immunogeniciteit en reactiviteit van antilichamen tegen HLA-DRB3 bij niertransplantatie en dat de expressie van HLA moleculen mogelijk een vooraanstaande factor is voor het vormen van antilichamen. Deze bevindingen kunnen worden toegepast bij HLA en epitoopt matching strategieën bij (nier)transplantatie.

In het geval van bijvoorbeeld een niertransplantatie kan het immuunsysteem van de ontvanger worden blootgesteld aan RhD antigenen, die aanwezig kunnen zijn op achtergebleven rode bloedcellen in het transplantaat. RhD antigenen worden niet tot expressie gebracht op het endotheel van de nieren waardoor men geen rekening houdt met deze antigenen tijdens de toewijzing van solide organen zoals nieren. Echter kunnen vrouwen die een niertransplantaat ontvangen antilichamen tegen RhD antigenen maken als gevolg van een RhD incompatibele niertransplantatie. Dit zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van de hemolytische ziekte bij de foetus of pasgeborene (HZFP) in toekomstige zwangerschappen. In **hoofdstuk 2** hebben we gekeken naar het voorkomen van RhD antilichamen in niertransplantaat ontvangers die een RhD incompatibele niertransplantatie hebben gehad in een opstelling van verminderde immunosuppressieve medicatie en in de afwezigheid van anti-RhD profylaxis. We vonden dat slechts 1 van de 156 (0.6%) RhD- ontvangers antilichamen tegen RhD ontwikkelde na een RhD incompatibele niertransplantatie. Ondanks het lage aantal kan RhD incompatibele niertransplantatie in een opstelling van verminderde immunosuppressieve medicatie en in de afwezigheid van anti-RhD profylaxis leiden tot de ontwikkeling van deze antilichamen. Deze bevinding geeft ook aan dat met huidige perfusie media niet alle rode bloedcellen uit het niertransplantaat worden gewassen.

Omdat het aantal zwangerschappen onder niertransplantatie ontvangers toeneemt, adviseren we om anti-RhD profylaxis te geven aan vrouwen (<45 jaar) die een RhD incompatibel

niertransplantaat ontvangen en een zwangerschapswens hebben.

Tot de dag van vandaag blijft er een vraag naar superieure markers om de orgaanfunctie en de immuun activatie status nauwkeurig te bepalen bij patiënten met een niertransplantatie. Tevens zijn er nieuwe markers nodig om meer informatie te vergaren over de effectiviteit van behandelingen bij patiënten met kanker.

Bij een niertransplantatie is het belangrijk zo snel mogelijk vast te stellen of er sprake is van transplantaat rejectie, infectie problemen of een vertraagde functie van het transplantaat. In het algemeen worden de SCr (serum creatinine) waarden gemeten om de nierfunctie vast te stellen, maar SCr is ook een relatieve late marker voor eventuele schade aan de nier. Bij de zoektocht naar een betere marker hebben we de κ en λ vrij lichte ketens (VLKs) in het serum bestudeerd voor en na niertransplantatie. Tijdens de gewone antilichaam productie worden VLKs altijd overgeproduceerd en hierna efficiënt geabsorbeerd in de proximale tubuli van de nieren. Echter, patiënten die leiden aan nierfalen verliezen de mogelijkheid om normale VLK waarden te behouden. Zelfs nierpatiënten met dialyse kunnen deze VLKs niet verwijderen uit de bloedcirculatie. In **hoofdstuk 4** hebben we de dynamiek en de normalisatie van κ en λ VLKs onderzocht na niertransplantatie. Verder hebben we gekeken of de VLKs correleren met SCr, MDRD (formule), β_2 -M (β_2 -microglobuline) en HLA antilichamen. We hebben laten zien dat nierpatiënten (ESRD) met dialyse verhoogde VLKs toonden. Deze hoge VLK waarden normaliseerde zeer snel na een niertransplantatie. Dit toonde aan dat een functionele nier noodzakelijk is om normale VLK waarden te behouden. Bij de zoektocht naar een superieure marker om de nierfunctie na niertransplantatie te bepalen, hebben we waargenomen dat de κ VLK normalisatie sneller was dan SCr, MDRD en β_2 -M na een niertransplantatie met een transplantaat van zowel een levende, of een hersendode, of een overleden donor. Hierbij was er geen correlatie van de VLK waarden met de HLA antilichamen die waren gericht tegen het transplantaat. Om deze bevindingen te valideren hebben we de VLKs vergeleken met huidige markers voor nierfunctie. Onze resultaten lieten zien dat er geen volledige reflectie was tussen de VLKs en deze markers. De transplantaat-ontvangers lieten namelijk een complete κ VLK normalisatie zien, terwijl er geen complete SCr en MDRD normalisatie was. Een belangrijke bevinding van onze studie was dat complete κ VLK normalisatie een kenmerk was voor ontvangers met een snelwerkend transplantaat, terwijl incomplete κ VLK normalisatie alleen werd waargenomen bij ontvangers met een vertraagde functie van het transplantaat (binnen

de eerste week na de niertransplantatie). Het moet echter verder worden onderzocht of de VLKs een voorspellende marker zijn voor complete nierfunctie of transplantaat rejectie.

Alhoewel we lieten zien dat de κ VLKs niet volledig correleerde met SCr en MDRD, impliceerde onze bevindingen dat de zeer snelle afname van de κ VLK en β_2 -M waarden na niertransplantatie een efficiënte en snelle proximale tubulaire functie weerspiegelen. Deze resultaten kunnen cruciaal zijn voor het bepalen van een rejectie en het vaststellen van een vertraagde functie van het transplantaat door de nierfunctie meteen na de transplantatie te beoordelen. Dit zal uiteindelijk leiden tot een verbeterde transplantaat overleving.

Verschillende studies hebben aangetoond dat gefractioneerde RT (radiotherapie) kan leiden tot afgelegen niet-bestraalde (abscopal) tumor afname of zelfs complete tumor verdwijning. Alhoewel sommige preklinische studies lieten zien dat T cellen belangrijk zijn in dit zeldzaam fenomeen, werden andere soorten immuun mechanismen niet uitgesloten zoals antilichaam responsen. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of gefractioneerde RT (3 x 8Gy) alleen of gecombineerd met Flt3-L (stimulatie van dendritische cellen) een bestaande humorale anti-tumor respons kan vergroten in een apart muismodel om het abscopal effect te bestuderen. We hebben tevens vastgesteld in welke mate de humorale anti-tumor responsen invariabel geassocieerd zijn met een abscopal tumor afname. We lieten zien dat gefractioneerde RT alleen en/of gecombineerd met Flt3-L de abscopal responsen bevorderde in het 67NR tumor muismodel. Tevens was het bestralen van de primaire tumor geassocieerd met een voordeel in overleving en was er een vertraagde groei van de niet-bestraalde secundaire tumor. Later stelden we de belangrijke vraag of deze muizen een antilichaam respons ontwikkelde tegen de 67NR tumor. We hebben vervolgens waargenomen dat de 67NR tumor in Balb/C muizen geassocieerd was met een bestaande antilichaam respons. In humane studies werd dit ook gevonden. Desalniettemin werd zo een humorale anti-tumor immuun respons (hoeveelheid plasma antilichamen en de antilichaam isotype proportie) niet beïnvloed na gefractioneerde RT en Flt3-L toediening in dit muismodel. Verder werd er ook geen verschil waargenomen in het immuun infiltraat en de antilichaam isotype compositie in alle tumoren die eventueel konden wijzen op lokale antilichaam productie.

Onze resultaten lieten zien dat het monitoren van antilichamen in een opstelling van RT-geïnduceerde abscopal tumor afname niet invariabel geassocieerd is met therapeutische effecten. Deze bevindingen zijn potentieel van waarde in het bestuderen van antilichamen in nieuwe behandelingen voor kanker.

B cellen participeren in de pathofysiologie van verschillende inflammatoire en auto-immuun ziekten, evenals maligniteiten. Daarom is het van belang om de exacte rol van deze B cellen en hun uitgescheiden producten te bestuderen om nieuwe behandel opties te ontwikkelen.

Chronische GVHD (cGVHD) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na een hematopoëtische stamceltransplantatie. De huidige immunosuppressieve medicatie is vaak ineffectief en daarom zijn nieuwe behandelmethoden hard nodig. Alhoewel donor T cellen een fundamentele rol spelen in de pathofysiologie van cGVHD, is het ook aangetoond dat B cellen participeren in het ziekteprofiel van cGVHD. In **hoofdstuk 6** hebben we gekeken of de JAK1 en 2 remmer ruxolitinib de B cel activatie en proliferatie kan beïnvloeden. In onze B cel proliferatie assay hebben we laten zien dat de JAK1 en 2 remmer ruxolitinib en de selectieve JAK2 remmer fedratinib de humane B cel activatie en proliferatie dosis afhankelijk remden. Deze resultaten impliceerde dat JAK remmers een grondig remmend effect hebben op de B cel respons. Dit zou een mechanisme kunnen reflecteren hoe deze JAK remmers interfereren met essentiële punten in het ziekteprofiel van cGVHD. Desalniettemin zal dit verder moeten worden bestudeerd in klinische studies. Tevens zouden deze JAK remmers effectief kunnen zijn in de behandeling van verschillende auto-immuun ziekten en andere B cell gerelateerde ziekten.

Patiënten met chronische nierziekten (CKD) en multipel myeloom (MM) hebben verhoogde VLK waarden (serum). Tevens hebben deze CKD en MM patiënten vaccinatie problemen en infecties respectievelijk. De vraag blijft echter of de verhoogde VLK waarden een belangrijke rol spelen in de modulatie van immuun responsen in deze ziekteprofielen. Alsmede omdat de precieze biologische functies van κ en λ VLKs onbekend zijn. In **hoofdstuk 7** hebben we bepaald of gezuiverde VLKs of verhoogde VLK waarden in sera van CKD en MM patiënten de activatie en proliferatie van polyklonaal gestimuleerde B cellen en T cellen beïnvloeden. We lieten zien dat de activatie en proliferatie van B cellen en T cellen niet werd beïnvloed nadat deze cellen werden geïncubeerd met sera van CKD en MM patiënten (hoge VLK waarden). Verder lieten we zien dat ook de gezuiverde κ en λ VLKs met diverse fysiologisch relevante doses de activatie en proliferatie van B cellen en T cellen niet beïnvloedde (in onze assay). Deze bevindingen impliceren dat de VLKs in de sera van CKD en MM patiënten waarschijnlijk niet betrokken zijn bij de vaccinatie problemen of infecties in deze patiënten.

In **hoofdstuk 8** hebben we de resultaten in dit proefschrift kritisch bediscussieerd en hebben we potentiële limitaties en toekomstperspectieven gegeven m.b.t. antilichaam responsen na blootstelling aan lichaamsvreemde antigenen bij (nier)transplantatie, het gebruik maken van antilichamen als marker na (nier)transplantatie of kankerbehandeling, en het beïnvloeden van de B cel functie in het kader van kanker.

De resultaten die beschreven zijn in dit proefschrift dragen bij aan de algemene kennis over de B cel biologie en met name de rol van hun uitgescheiden antilichamen in transplantatie en kanker. Deze bevindingen kunnen worden toegepast bij de ontwikkeling en realisatie van verbeterde en nieuwe hulpmiddelen om patiënten te monitoren en behandelstrategieën in transplantatie en kanker.