

Ming Ni

Dr. med.

Immunomodulation of patients with steroid-refractory/resistant acute graft-versus-host disease by extracorporeal photopheresis via shaping of CD56<sup>bri</sup> natural killer cells.

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation spielen CD56<sup>bri</sup> Natürliche Killer-Zellen als eine der ersten rekonstituierenden Lymphozytenpopulationen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, der Bekämpfung von Tumorrezidiven und der Verhinderung von Infektionen.

Bei Patienten mit Steroid-refraktärer/resistenter Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation wird die extrakorporale Photopherese als Zweitlinien-Therapie eingesetzt. Über den Wirkungsmechanismus der extrakorporalen Photopherese ist jedoch wenig bekannt, insbesondere darüber, wie das Immunsystem von Patienten durch Modulation der Natürlichen Killer-Zellen beeinflusst wird und ob die antitumorale und antiinfektive Kapazität der natürlichen Killer-Zellen durch die extrakorporale Photopherese behindert wird. Um diese Fragen zu beantworten, wurde die aktuelle Arbeit durchgeführt.

Unsere Daten zeigten, dass (1) das Profil der Untergruppen des Natürlichen Killer-Zellen unterschiedlich bei Gesunden, bei Patienten mit akuter versus chronischer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung ausgeprägt war: Bei Patienten mit akuter Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung bildeten die CD56<sup>bri</sup> Natürlichen Killer-Zellen mit einer hohen Expression von unreifen und Aktivierungsmarkern den Hauptteil der Natürlichen Killer-Zellen, wohingegen Patienten mit chronischer Transplantat-gegen-

Wirt-Erkrankung eine hohe Frequenz von CD56<sup>dim</sup> Natürlichen Killer-Zellen mit erhöhter Expression von Reifungsmarkern aufwiesen. Interessanterweise haben wir erstmals CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> Natürliche Killer-Zellen bei einigen Patienten mit chronischer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung beschrieben. (2) Die Frequenz von zytotoxischen Natürlichen Killer-Zellen wurde unter Langzeit-Behandlung mit extrakorporaler Photopherese herunterreguliert, was mit einer Hochregulation von regulatorischen Natürliche Killer-Zellen einherging. (3) Des Weiteren förderte die Langzeit-Behandlung mit extrakorporaler Photopherese die Reifung von CD56<sup>dim</sup> Natürlichen Killer-Zellen durch die Hochregulation von CD57. (4) Die antitumorale und antivirale Funktion von Natürlichen Killer-Zellen blieb unter extrakorporaler Photopherese-Therapie intakt, d.h. die Frequenz von spezifischen antiviralen und antileukämischen CD57<sup>+</sup>NKG2C<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup> Natürlicheu Killer-Zellen sowie die Qualität und Quantität der Natürlicheu Killer-Zell-Funktion wurden aufrechterhalten. (5) Die Proliferationskapazität von Natürlichen Killer- und T-Zellen wurde unter der Langzeit-Behandlung mit extrakorporaler Photopherese nicht beeinflusst.

Zusammengefasst stellt die Behandlung mit extrakorporaler Photopherese aufgrund ihrer Wirkung auf Rekonstitution, Differenzierung, Reifung und Ausbildung von Natürlichen Killer-Zellen eine sichere und effektive immunmodulatorische Therapie für Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung Patienten dar.