

Julia Eggern

Dr. med.

Funktionelle Immunphänotypisierung nierentransplantierter Patienten nach Influenzaimpfung

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: Prof. Dr. Thomas Giese

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Teile.

Zuerst wurde die humorale und zelluläre Impfantwort der nierentransplantierten Patienten quantifiziert, mit der Impfantwort der gesunden Probanden verglichen und der Einfluss klinischer Variablen auf die Impfantwort der nierentransplantierten Patienten untersucht. Hier zeigte sich zum einen ein deutlich schlechteres Impfsprechen der nierentransplantierten Patienten, welches in der Literatur bereits an verschiedenen Stellen dokumentiert wurde. Darüber hinaus zeigten sich starke Unterschiede der Impftiter der verschiedenen Impfstämme. Dies unterstreicht den Einfluss der vorangegangenen Influenzavakzinierungen und Kontakte mit einzelnen Virusstämmen, sowie die unterschiedliche Immunogenität, beispielsweise der Influenza A und B Stämme. Die Immunsuppression spielte eine zentrale Rolle als Einflussfaktor auf die Impfantwort der nierentransplantierten Patienten. Eine vorangegangene Therapie mit Rituximab, eine aktuelle Therapie mit Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolsäure, sowie ein höherer Immunsuppressionsscore, der maßgeblich durch die eingenommene Menge des Mycophenolsäurederivats bestimmt wurde, ging mit einer schlechteren Impfantwort besonders auf den Impfstamm A/Michigan (H1N1) einher. Die zelluläre Impfantwort, wenn auch aufgrund der geringen Fallzahl nur mäßig beurteilbar, war in den vorliegenden Daten zwischen nierentransplantierten Patienten und gesunden Probanden vergleichbar.

Anschließend wurde der Immunphänotyp nierentransplantierter Patienten untersucht, mit dem Immunphänotyp gesunder Probanden verglichen, der Einfluss klinischer Variablen auf den Immunphänotyp nierentransplantierter Patienten ausgewertet und Korrelationen mit der Impfantwort der nierentransplantierten Patienten untersucht. Insgesamt unterschied sich der Immunphänotyp der nierentransplantierten Patienten stark von dem der gesunden Probanden. Die Nierentransplantatempfänger zeigten unter anderem einen Trend zu späteren Differenzierungsstufen von B- und T-Zellen im Vergleich zu gesunden Probanden, sowie eine verminderte Zytokintranskription. Besonders große Unterschiede zeigten sich in der Population der B-Zellen. Innerhalb der Gruppe der nierentransplantierten Patienten hatte die Immunsuppression einen großen Einfluss auf den Immunphänotyp. Besonders eindrücklich war, dass die Therapie mit Rituximab auch noch nach Jahren den B-Zell-Pool verändert und in einigen Patienten zu einer langfristigen B-Zell-Depletion führte. Unter dreifacher Immunsuppression mit Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolsäure zeigten Patienten vor allem Veränderungen des T-Zell-Pools. Erkennbar waren unter anderem geringere Anteile von aktivierten CD8⁺ T-Zellen, sowie eine Verschiebung der T-Helferzellpopulationen der Effektorgedächtniszellen von Th1 Zellen zu Th1 ähnlichen Th17 Zellen. Auch ein höheres Alter der nierentransplantierten Patienten ging mit einer Reihe von Veränderungen des

Immunphänotyps einher, darunter eine Vermehrung differenzierter Zellpopulationen wie CD8+ TEMRA-Zellen zulasten früher Differenzierungsstufen wie naiven CD8+ T-Zellen oder unter den B-Zellen transitionale B-Zellen. Außerdem zeigten ältere nierentransplantierte Patienten eine verstärkte spontane Expression von Effektor-Zytokinen, wie Perforin und Granzym-B.

Insgesamt ähnelte der Immunphänotyp nierentransplantierten Patienten dem in der Literatur mit Immunseneszenz assoziiertem Immunphänotyp älterer Menschen.

Bei Betrachtung des Zusammenhangs des Immunphänotyps der nierentransplantierten Patienten vor der Vakzinierung mit der humoralen Impfantwort nach der saisonalen Influenzaimpfung erwies sich ein großer B-Zell-Pool mit einem ausreichend großen Anteil Plasmablasten von Vorteil. Patienten mit einer größeren Zahl naiver T-Zellen sowie einer guten T-Zell-Aktivierbarkeit in Form eines großen Anteils aktivierter T-Zellen vor der Vakzinierung zeigten eine bessere Impfantwort. Auch eine stärkere Transkription diverser Zytokin-Gene darunter *TNF*, *IL1B*, *IL2*, *IL4*, *IL6* und *CXCL8*, die teilweise auch mit einer schwächeren Immunsuppression korrelierten, gingen mit höheren Impftitern nach der Vakzinierung einher.

Zuletzt wurden Modelle für den Impferfolg der nierentransplantierten Patienten erstellt. Zuerst wurden die klinischen, immunphänotypischen Daten und die humorale Impfantwort mit Hilfe einer Hauptkomponentenanalyse und schrittweiser logistischer Regression untersucht. Die Suche nach einem allgemeinen Modell, das die Impfantwort aller drei Impfstämme vorhersagen kann, war, auch auf Grund der geringen Korrelationen der Impfantworten untereinander, nicht erfolgreich. Es zeigte sich aber die große prädiktive Vorhersagekraft der Prävakzinationstiters und des Immunsuppressionsscores. In den Modellen spielten die in der Hauptkomponentenanalyse zusammengefassten Variablen des Immunphänotyps eine untergeordnete Rolle. Somit bestätigten die Modellierungen den Eindruck, dass die Immunsuppression ein zentraler Einflussfaktor auf den Immunphänotyp und die Impfantwort nierentransplantierten Patienten ist.

Insgesamt stellt die hier vorgelegte Arbeit eine in diesem Umfang noch nicht in der Literatur zu findende Pilotstudie zum komplexen Zusammenhang zwischen dem Immunphänotyp nierentransplantierten Patienten vor der Influenzavakzinierung unter dem Einfluss verschiedenster klinischer Variablen und der Impfantwort dar. Sie beleuchtet den Immunphänotyp nierentransplantierten Patienten im Spannungsfeld zwischen der Auseinandersetzung mit dem Transplantat und der immunsuppressiven Therapie und gibt erste Einblicke in die Komplexität einer suffizienten Immunantwort in dieser Population. In Bezug auf die Influenzavakzinierung zeigt sich außerdem der Einfluss der Impf- und Erkrankungsanamnese des Impflings sowie der individuellen Immunogenität des Impfstamms.