

Zusammenfassung

Yuntian Ding

Dr. med.

Development of a pipeline based on immune profiling and machine learning to define cellular biomarkers in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host-disease

Fach/Einrichtung: Inner Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. med. Anita Schmitt

Die Steroid-refraktäre akute GvHD (SR-aGvHD) bleibt aufgrund ihrer hohen Sterblichkeit eine große Herausforderung für eine erfolgreiche allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSCT). Obwohl verschiedene neue Therapien entwickelt worden sind, variieren die Ansprechraten. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der SR-aGvHD könnte daher zur Entdeckung neuer therapeutischer Optionen beitragen und die Prognose verbessern. Aus dieserer Grund haben wir in dieser Studie eine tiefere Untersuchung des Immunstatus von SR-aGvHD Patienten im Hinblick auf immunologische Zellsubpopulationen durchgeführt. Die FACS-Panels decken umfassend Monozyten, NK- und NKT-Zellen, B-Zellen, konventionelle $\alpha\beta$ -, regulatorische (Tregs), entzündliche (Th17-Zellen) und $\gamma\delta$ -T-Zellen ab. Anschließend wurde auf Monozyten, T-Zellen und NK-NKT-Zellen fokussiert und weitere Patienten mit SR-aGvHD zu den zusätzlichen Kontrollgruppen (keine aGvHD nach allo-HSCT, steroid-sensitive aGvHD und SR-cGvHD) analysiert, um Biomarker der SR-aGvHD zu untersuchen. Angesichts der hohen Dimensionalität

der FACS-Daten und der Fülle an klinischen Faktoren wurden verschiedene Algorithmen des maschinellen Lernens wie t-SNE, UMAP, FlowSOM, X-Shift, PCA, COX-Hazard-Regression, RandomForest und DCA-Analyse angewendet, um die biologisch relevanten Signaturen der SR-aGvHD zu extrahieren. Auf diese Weise wurde eine datengesteuerte Pipeline für die Entdeckung von Biomarkern durch maschinelles Lernen erstellt. Auf Grundlage dieser Pipeline wurden 6 spezifische Untergruppen von Monozyten, T- und NK-Zellen identifiziert und durch manuelle Überprüfung validiert. Die identifizierten Untergruppen zeigten keine Korrelation mit klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht, BMI, Spendertyp, Grunderkrankung und Tag nach der allo-HSCT. Die SR-aGvHD-Gruppe wies eine einzigartige Immunlandschaft auf. Bemerkenswert ist die hohe Expression von CD62L auf T- und NK-Zellen, die niedrige Expression von HLA-DR auf Monozyten und die niedrige Frequenz von TEM-Zellen, die als zelluläre Biomarker der SR-aGvHD definiert wurden. SR-aGvHD-Patienten ließen sich basierend auf diesen Biomarkern algorithmus- unabhängig gut unterscheiden, was auf ihr biologisches Potenzial hindeutet. Interessanterweise konnte mit der Extrakorporalen Photopherese (ECP) die SR-aGvHD behandelt werden, indem einige dieser Biomarker verändert wurden. So zeigte sich unter der intensiven ECP-Behandlung ein Anstieg der HLA-DR-Expression (von einem Mittelwert von 73,51 % auf 77,57 %) begleitet von einem Rückgang der CD62L Expression (von einem Mittelwert von 58,10 % auf 52,13 %). Mit Hilfe einer datengesteuerten Pipeline konnten 6 Biomarker für die SR-aGvHD identifiziert werden. Diese charakteristischen Zellpopulationen können als Biomarker für die Überwachung der SR-aGvHD, für das Ansprechen auf eine innovative Therapie, wie sie für die ECP gezeigt wurde, und darüber hinaus als potenzielles neues therapeutisches Ziel genutzt werden.