

Xizhe Wang

Dr. med.

Bone marrow single-cell landscape and the role of GPR56 expression by T cells in AML patients after allogeneic stem cell transplantation

Fach: Innere Medizin

Doktormutter: PD Dr. med. Caroline Pabst

Die akute myeloische Leukämie ist eine hämatologische maligne Erkrankung, die in der myeloischen Linie des Knochenmarks entsteht. Während intensive Chemotherapien bei einer kleinen Gruppe von Patienten zu einer langfristigen Remission führen können, bleibt die allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) oft der einzige kurative Therapieansatz für Patienten mit Hochrisikokonstellation. Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf die Transplantation an, und es kann zu einem Rückfall der Krankheit kommen. Die Behandlung von Rezidivpatienten ist nach wie vor eine Herausforderung und geht mit einer ungünstigen Prognose einher. Mehrere Hypothesen wurden mit dem Scheitern der Behandlung in Verbindung gebracht, darunter die Unfähigkeit der T-Zellen, verbliebene Leukämie-Stammzellen zu erkennen und zu eliminieren. In dieser Studie wurde die Rolle der T-Zell-Zusammensetzung für das Ergebnis von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie nach einer Stammzelltransplantation mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung, Multiparameter-Durchflusszytometrie und funktionellen ELISpot-Assays untersucht.

Die Einzelzell-RNA-Sequenzierung wurde an $CD3^+$ T-Zellen und $CD34^+$ Zellen durchgeführt, die 100 Tage nach Stammzelltransplantation aus Knochenmarkaspiraten einer nach Behandlungsergebnis stratifizierten Patientenkohorte isoliert wurden. Es wurden Profile von sechs Patienten erstellt, von denen drei innerhalb von 150 Tagen nach der Transplantation einen Rückfall erlitten, während drei eine komplette Remission für mindestens 12 Monate aufrechterhielten. Unter den T-Zellen und hämatopoetischen Vorläuferzellen wurden etwa 24 verschiedene Zelltypen/Stadien identifiziert. Bei bekannten Populationen wie den regulatorischen T-Zellen sowie bei weniger untersuchten Populationen wie den $\gamma\delta$ -T-Zellen wurden zwischen den beiden Patientengruppen unterschiedliche Häufigkeiten festgestellt. Eine differenzielle Genexpressionsanalyse deutete darauf hin, dass eine erhöhte GPR56-Expression in $CD8^+$ T-Zellen und eine insgesamt erhöhte T-Zell-Zytotoxizität die Hauptmerkmale von Patienten in Langzeitremission sind, während Patienten mit einem AML-Rückfall eine entzündliche und immunsuppressive Mikroumgebung im Knochenmark aufweisen, die den Graft-versus-Leukämie-Effekt beeinträchtigen kann.

Eine anschließende Expressionsanalyse von GPR56 in verschiedenen T-Zell-Untergruppen mittels Durchflusszytometrie in unabhängigen AML-Patientenkohorten zeigte, dass das Expressionsniveau von GPR56 von der nach der Transplantation verstrichenen Zeit und vom Zytomegalievirus-Serostatus des Empfängers abhängig war. Darüber hinaus zeigte der ELISpot-Antigen-Recall-Assay eine deutlich höhere IFN- γ -Sekretion in GPR56⁺CD8⁺ T-Zellen im Vergleich zu GPR56⁻CD8⁺ T-Zellen bei erneuter Exposition mit AML-Zellen von den gleichen Patienten. Diese Ergebnisse deuten auf die potenzielle Rolle von GPR56 als neuartiger Surrogatparameter für die Bewertung der Anti-Leukämie-Aktivität und/oder des Ausmaßes des immunologischen Gedächtnisses von CD8⁺ T-Zellen hin, was zu besseren klinischen Ergebnissen beitragen könnte. Eine große klinische Studie ist erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren, und weitere Funktionsanalysen sind notwendig, um die Mechanismen von GPR56 in T-Zellen zu verstehen. Ein besseres Verständnis, wie die Zusammensetzung der T-Zell-Untergruppen das Ansprechen von Patienten auf die alloSCT beeinflusst, kann neue Ansätze sowohl für die Prognose des klinischen Verlaufs als auch für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien liefern.