

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 40204 Düsseldorf  
Dekanat der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

An alle  
hauptamtlichen Professoren/innen  
und Privatdozenten/innen  
des Faches Biologie der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

**Mathematisch-  
Naturwissenschaftliche  
Fakultät**

Dekanat

**Promotionsangelegenheiten**

Universitätsstraße 1  
40225 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0)211 81 15092  
E-Mail: [promotionmnf@hhu.de](mailto:promotionmnf@hhu.de)

06.12.2024

Promotionsverfahren von **Frau M.Sc. Ramona Grothmann**  
**Auslage** der Dissertation und Gutachten sowie Termin der mündlichen Prüfung  
Anlage: Einseitige Zusammenfassung der Dissertation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Promotionsverfahren wird die Annahme der Dissertation

**KIR3DL1-vermittelte Modulation der NK-Zell-Funktion in chronischen Virusinfektionen**

von den Berichterstattenden Prof. Dr. J. Timm und Prof. Dr. P. Lang beantragt. Sie kann zusammen mit den Gutachten in der Zeit

**vom 20.12.2024 bis 14.01.2025**

eingesehen werden. Bitte wenden Sie sich zur Einsicht an das Promotionsbüro ([promotionmnf@hhu.de](mailto:promotionmnf@hhu.de)).

Einsprüche gegen diese Dissertation können nur zwei Tage nach der vorgenannten Frist geltend gemacht werden. Erfolgt kein Einspruch, so gilt die Dissertation als angenommen (§ 7 Ziffer (5) PO).

Sofern die Dissertation angenommen wird, findet die mündliche Prüfung am

**17.01.2025 um 12:30 Uhr**

im **Raum 22.21.U1.012** statt. Als Prüferinnen bzw. Prüfer sind vorgesehen:  
Prof. Dr. J. Frunzke, Prof. Dr. R. Kalscheuer und Juniorprof. Dr. M. Kutsch.

Die Öffentlichkeit ist bei der Befragung nicht zugelassen.

Mit freundlichen Grüßen  
im Auftrag

Amina Diekmann

Diese Arbeit befasste sich mit der KIR3DL1-vermittelten Modulation der NK-Zell-Funktion in chronischen Virusinfektionen. Hierbei wurde untersucht, ob die immundominanten HLA-B\*27:05-(Bw4)-restringierten Epitope HCV GT1 NS5B<sub>2841-2849</sub> ARMILMTHF und HBV GTD Pol<sub>114-122</sub> ARFYPNVTK bei KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen einen „NK-Zell-Escape“ verursachen, da bei Sequenzanalysen der genannten Epitope festgestellt wurde, dass diese Substitutionen an der für die Bindung mit KIR3DL1 entscheidenden Position 7 aufwiesen. Zudem sollte untersucht werden, ob die Lizenzierung der KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen, der Liganden-Dimorphismus HLA-Bw4 80(I)/80(T) und die KIR3DL1-Allel-Diversität (KIR3DL1<sup>high</sup>, KIR3DL1<sup>low</sup>, KIR3DL1<sup>null</sup>) den Inhibitionseffekt der KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen durch die viralen Peptide beeinflussen. Für die Studie wurde ein Zellkultur-basierter Assay etabliert. KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen von gesunden Probanden wurden mit Zielzellen, die den zu untersuchenden HLA-B\*27:05/Peptid-Komplex exprimierten, stimuliert und deren Aktivität anschließend über die Expression des Degranulationsmarkers CD107a durchflusszytometrisch bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten eindeutig, dass die viralen immundominanten Epitope HCV GT1 NS5B<sub>2841-2849</sub> und HBV GTD Pol<sub>114-122</sub> einen signifikant inhibierenden Einfluss auf KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen hatten. In Bezug auf deren Sequenzvarianten zeigte sich ein heterogenes Bild. Während die Sequenzvarianten des HBV Epitops einen weniger stark inhibierenden Einfluss auf KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen besaßen als das HBV Epitop selbst, konnten die Sequenzvarianten des HCV Epitops KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen noch stärker inhibieren als die Epitop-Sequenz. Demnach gab es nur für das HCV-Epitop einen Hinweis auf einen „NK-Zell-Escape“. Weiter ließen die Untersuchungen den Schluss zu, dass die Peptidsequenz ein entscheidender Faktor für den Inhibitionseffekt des viralen Peptids auf KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen sei.

Bei der Untersuchung der KIR3DL1-Allel-Diversität fiel auf, dass bezogen auf KIR3DL1<sup>low</sup>-Allele nicht nur alle HCV Epitop-Varianten, sondern auch die Hälfte der HBV-Epitop-Varianten einen stärkeren Inhibitionseffekt als das Epitop selbst aufwiesen. Daraus resultierte die Theorie, dass sich schwach exprimierte KIR3DL1-Allele möglicherweise stärker durch die Rezeptor/Ligand-Interaktion beeinflussen lassen als stark exprimierte Allele. Die Untersuchung des Einflusses der NK-Zell-Lizensierung auf die Inhibierbarkeit der KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen ergab, dass tendenziell nicht-lizensierte, also NK-Zellen aus Probanden ohne HLA-Bw4, stärker inhibiert wurden als lizensierte KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen. Bei der Untersuchung des Liganden-Dimorphismus zeigte sich, dass bezogen auf die HCV-Peptidvarianten KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen, die mit HLA-Bw4 80(I) interagierten, stärker inhibiert wurden als KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen nach Interaktion mit HLA-Bw4 80(T).

Alles in allem ergab diese Studie, dass zwar die Allel-Diversität des KIR3DL1-Rezeptors, der HLA-Bw4-Dimorphismus und die NK-Zell-Lizensierung den Inhibitionseffekt beeinflussten, allerdings die virale Peptid-Sequenz, die über den Liganden HLA-Bw4 an KIR3DL1 präsentiert wurde, den stärksten Einfluss auf die Interaktion mit KIR3DL1<sup>+</sup>-NK-Zellen zu nehmen scheint.