

## Die Forschungsverbände im Überblick

### A. Aktuell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Verbände

# Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen



➤ **Angeborene Fiebersyndrome sind entzündliche Erkrankungen, die durch immer wiederkehrende selbstlimitierende Episoden von Fieber und Entzündungsschüben charakterisiert sind. Für diese entzündliche Symptomatik lässt sich keine äußere Ursache finden.**

Die Gruppe umfasst Erkrankungen mit einem eindeutig charakterisierten Defekt des Erbgutes, wie z. B. das Familiäre Mittelmeerfieber oder andere angeborene autoinflammatorische Erkrankungen, die mit einem Proteinkomplex, dem sogenannten Inflammasom, assoziiert

sind. Dieser Proteinkomplex kontrolliert die Aktivierung des entzündungsvermittelnden Moleküls Interleukin 1-beta. Bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen fehlt ein eindeutiger genetischer Hintergrund. Hierzu gehört z.B. eine Form des kindlichen Rheumas, die sogenannte systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis, die allerdings klinisch viele Gemeinsamkeiten mit angeborenen Fiebersyndromen aufweist.

Auch bei Erkrankungen mit eindeutigem genetischen Defekt ist die Ausprägung des Krankheitsbildes sehr wechselnd; die hierfür verantwortlichen Faktoren sind nicht bekannt. Inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass bestimmten entzündlichen Proteinen, wie dem oben erwähnten Interleukin 1, aber auch Interleukin 6 und Interleukin 18 sowie auch den phagozytenspezifischen S100-Proteinen eine besondere Bedeutung bei der Entstehung dieser entzündlichen Erkrankungen zukommt. Interessanterweise sind alle diese Moleküle, bis auf das Interleukin 6, einer Gruppe von Proteinen zuzuordnen, die sich einen sogenannten alternativen Weg der Freisetzung teilen. Die Arbeitshypothese dieses Konsortiums besteht darin, dass der unkontrollierten Aktivierung dieses alternativen Sekretionsweges eine besondere Bedeutung für die autoinflammatorischen Erkrankungen zukommt.

Der Forschungsverbund „Autoinflammatorische Erkrankungen in Kindern“ umfasst aus diesem Grund zwei große Bereiche. In einem klinisch angelegten Forschungsansatz soll sowohl über eine groß angelegte Patientendatei als auch eine parallele Biobank für Serum und DNA-Proben analysiert werden, welche Beziehungen es zwischen bestimmten Mutationen und dem unterschiedlichen

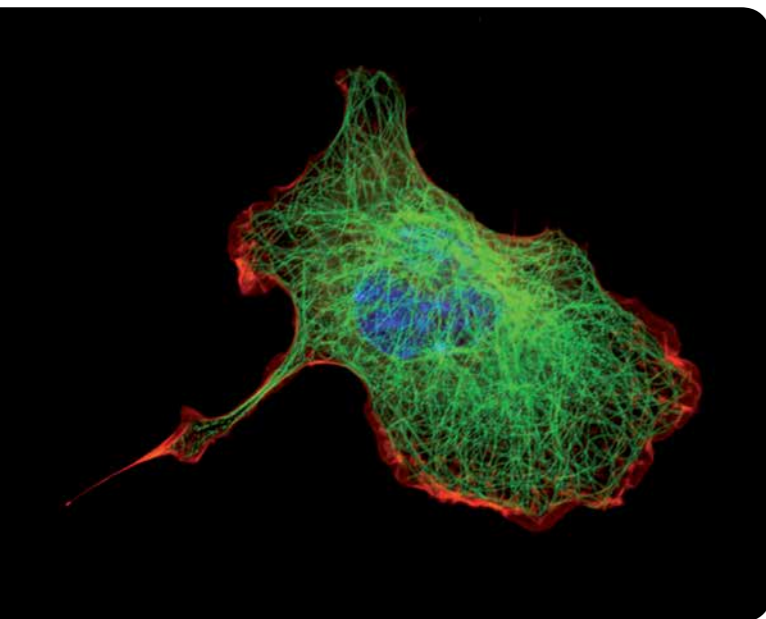
klinischen Verlauf der Patienten gibt. Das biologische Material soll verwendet werden, um neue biologische Marker zu identifizieren, die den klinischen Verlauf besser voraussagen können und eine individuelle Anpassung der Therapie erlauben. Auf diese Weise soll einerseits die Therapie effizienter werden, andererseits können aber auch Nebenwirkungen einer überflüssigen Behandlung vermieden werden.

In einem parallelen Teil der Grundlagenforschung soll in fünf unabhängigen Arbeitsgruppen analysiert werden, wie es durch die unkontrollierte Freisetzung proentzündlicher Proteine über den alternativen Sekretionsweg zur Amplifikation von Entzündungen in den oben beschriebenen Erkrankungen kommt.

Sowohl der klinische als auch der grundlagen-orientierte Forschungsbereich profitieren von einer engen Zusammenarbeit: Die Grundlagenforschung liefert die potentiellen Biomarker, die anhand des vorhandenen Biomaterials getestet werden; die daraus resultierenden Daten dienen wiederum den Partnern aus der Grundlagenforschung. Gen- und Proteinkandidaten für funktionelle Studien,

die dem grundlagenwissenschaftlichen Teil des Netzwerkes entstammen, werden auch in Studien zu genetischen Variationen, die mit autoinflammatorischen Syndromen in Verbindung stehen, untersucht. In einem translationalen bioinformatischen Ansatz konnten bereits neue potentielle Ansatzpunkte für die molekulare Diagnostik von autoinflammatorischen Erkrankungen identifiziert werden, die in der laufenden Förderperiode getestet werden.

Die enge Vernetzung beider Forschungsbereiche soll einerseits neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung für die klinische Versorgung der Patienten verfügbar machen. Außerdem hoffen die Mitglieder des Verbundes, durch die Aufdeckung neuer Defekte in den Patientengruppen generelle Erkenntnisse über entzündliche Mechanismen zu erhalten, die sich ggf. auch für die Therapie häufiger entzündlicher Erkrankungen verwenden lassen. Das bundesweite Konsortium umfasst Arbeitsgruppen in den Universitäten Münster, Essen, Heidelberg, Tübingen und München und ist eng vernetzt mit europäischen Initiativen, die auf diesem Forschungsfeld arbeiten.



Das AID-Net befasst sich mit Erkrankungen, die vom sogenannten ‚unspezifischen‘, angeborenen Immunsystem ausgelöst werden. Das Bild zeigt eine mikroskopische Aufnahme einer Abwehrzelle (weißes Blutkörperchen/Leukozyt), die bei diesen Erkrankungen eine besondere Rolle spielen und deren Funktionen in diesem Forschungsverbund untersucht werden.

#### TEILPROJEKTE:

- Rolle von proinflammatorischen S100-Proteinen in autoinflammatorischen Syndromen (Prof. J. Roth, Münster)
- Regulation der IL-1 $\beta$ -Synthese durch inflammatorische Caspasen und neue I $\kappa$ B-Proteine (Prof. K. Schulze-Osthoff, Tübingen)
- Charakterisierung IKK $\beta$ -defizienter myeloider Progenitorzellen und die Rolle der gestörten NF- $\kappa$ B Aktivierung bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (Prof. F. Greten, München)
- Rolle von PI(4,5)P $_2$ -induzierter Oligomerisierung und Membraninsertion bei der unkonventionellen Sekretion von FGF2. (Prof. W. Nickel, Heidelberg)
- Sekretionsweg des immunmodulatorischen Proteins Annexin A1 (Prof. V. Gerke, Münster)
- Ausbau der bereits bestehenden Biobank zur Sammlung und Analyse von Patienten-Serum (PD H. Wittkowski, Münster)
- Einrichtung einer genetischen Biobank für autoinflammatorische Erkrankungen (Prof. D. Foell, Münster)
- Zentrales Register für das AID-Netzwerk (Dr. E. Lainka, Duisburg-Essen)

#### KOORDINATION:

**Prof. Dr. Johannes Roth**  
Institut für Immunologie  
Universität Münster  
Röntgenstr. 21  
48149 Münster  
**Phone:** +49 (0)251 83-56578  
**Fax:** +49 (0)251 83-56549  
**E-mail:** rothj@uni-muenster.de  
**Internet:** [www.campus.uni-muenster.de/immunologie\\_aid-net.html](http://www.campus.uni-muenster.de/immunologie_aid-net.html)

