

Die verletzliche Haut



Forschungsverbund Epidermolysis bullosa – Molekulare Pathomechanismen und neue Therapiestrategien

➤ **Epidermolysis bullosa (EB) bezeichnet eine Gruppe von seltenen erblichen Hauterkrankungen, bei der es spontan oder schon bei leichter Berührung zur Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute kommen kann. Die vermehrte Blasenbildung wird durch die mangelhafte Verankerung der oberen mit den darunter liegenden Hautschichten verursacht. Verantwortlich dafür sind Mutationen in verschiedenen Genen, die für Bestandteile der Haut-Basalmembranzzone kodieren.**

Die EB wird in vier Hauptformen unterteilt: EB simplex (EBS), junctionale EB (JEB), dystrophe EB (DEB) und Kindler Syndrom (KS). Je nach Typ variiert der Schweregrad der Blasenbildung sehr stark. Das breite klinische Spektrum reicht von letalen Formen in den ersten Lebensmonaten bis hin zu milder Blasenbildung. Die Betroffenen leiden nicht nur an schmerzhaften Blasen und Wunden, sondern auch unter Folgesymptomen in vielen anderen Organen (z.B. Augen, Mundschleimhaut, Speiseröhre, Enddarm). Das Leben mit EB bedeutet eine immense Belastung für die Betroffenen und ihre Familien und erstreckt sich auf mannigfache medizinische und sozio-ökonomische Aspekte. Zurzeit existiert noch keine heilende Therapie für die EB.

Der Forschungsverbund

Der Forschungsverbund Epidermolysis bullosa ist ein Zusammenschluss von Ärzten und Wissenschaftlern der unterschiedlichsten Disziplinen an verschiedenen Standorten in Deutschland und in benachbarten Städten in der Schweiz und in Österreich und befasst sich seit 2003 mit der Diagnose, Behandlung und den Ursachen der EB. Die Forschung im Verbund hat wesentliche neue Informationen über die Biologie der Haut, Ursachen und Krankheitsmechanismen der EB, aber vor allem auch neuartige zelluläre und molekulare Therapiestrategien geliefert.

Als Grundlage für die Forschung hat der Forschungsverbund ein qualitätskontrolliertes Patientenregister mit Biomaterialbank etabliert. Darin sind genetische, klinische und immun-morphologische Daten von ca. 900 Betroffenen (alle mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose) enthalten. Diese Ressource hat zahlreiche neue wissenschaftliche Errungenschaften ermöglicht und wird auch in Zukunft als eine wichtige Daten- und Biomaterialquelle dienen.

Meilensteine

Die sogenannte dermo-epidermale Junctionszone verbindet die Oberhaut (Epidermis) mit der darunterliegenden Lederhaut (Dermis) über ein Netzwerk aus Strukturproteinen („Adhäsions-Suprastruktur-Komplex“). Dieser wurde durch die Forscher des EB-Verbundes proteinbiochemisch und ultrastrukturell charakterisiert. Zudem identifizierten sie mehrere neue Gene / Ursachen für spezielle Formen der Epidermolysis bullosa und charakterisierten molekulare und zelluläre Krankheitsmechanismen mit Hilfe humaner hornbildender Zellen (Keratinocyten) und Hautzellen (Fibroblasten) *in vitro* und in verschiedenen EB-Mausmodellen *in vivo*.

Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Wundheilung, Entzündungsprozessen und der Entstehung von Hautkrebs. Basierend auf Daten des EB-Registers wurden krankheitsmodifizierende Faktoren identifiziert. Therapeutische Schwerpunkte waren die präklinische Etablierung einer Fibroblasten-Zelltherapie für DEB und die *in vitro*-Testung niedermolekularer Wirkstoffe für verschiedene EB-Formen. Diese Untersuchungen lieferten signifikante neue Informationen über biologische Faktoren, die zu EB-Phänotypen beitragen. Die Nützlichkeit von chemischen Stoffen und Zellen für neuartige Therapien, sowie die Funktionalität, Nachhaltigkeit und Nebenwirkungen solcher Behandlungen wurden eruiert. Diese präklinischen Arbeiten dienen zur Vorbereitung von klinischen Studien, aber sie lieferten auch neue wichtige Fragen für zukünftige Projekte.

Ausblick

Die Arbeiten des Forschungsverbunds haben neue grundlagenwissenschaftliche und molekularmedizinische Fragestellungen geliefert, die in der Zukunft weiter erforscht werden, beispielsweise im Hinblick auf eine Anwendung neuer molekularer oder zellulärer Therapieansätze. Es bestehen vielversprechende Aussichten für interessante nationale und internationale Kooperationen zwischen Forschung und Wirtschaft, z.B. bezüglich der Herstellung von körperfremden (allogenen) Fibroblasten, Stammzellen oder genetisch modifizierten Keratinocyten-Transplantaten - oder der Entwicklung von optimalen Transplantatträgern.

Die Weiterführung der Aktivitäten des EB-Netzes nach Beendigung der BMBF-Finanzierung wird ermöglicht durch die während der Förderperiode erreichten strukturellen Verankerungen, wie beispielsweise im Freiburger Zentrum für Seltene Erkrankungen, dem Kompetenznetzwerk Seltene Erkrankungen Baden-Württemberg und dem Europäischen Netzwerk für EB (EB-CliNet), den klinischen Erfolgen in Diagnostik, Patientenversorgung und interdisziplinärem Management, sowie den wissenschaftlichen Errungenschaften.



Blasenbildung bei Epidermolysis bullosa

TEILPROJEKTE:

- Zentrum für Diagnostik und Betreuung von Patienten mit EB (Prof. L. Bruckner-Tuderman)
- Mausmodell für JEB (Prof. M. Aumailley)
- Zelluläre und molekulare Interaktionen von Laminin 332 an der dermo-epidermalen Junction: Analyse der Veränderungen bei JEB (Prof. M. Aumailley)
- Modulation der Chaperonenmaschinerie durch Ko-Chaperone und kleine Moleküle für die Therapie der EBS (Prof. T. Magin)
- Molekulare Krankheitsmechanismen und molekulare Therapieansätze für DEB (Prof. L. Bruckner-Tuderman)
- Wundheilung und Krebsentstehung bei EB (Dr. A. Nyström, Dr. V. Mittapalli)
- Molekulare Mechanismen des Kindler Syndroms (Prof. C. Has)
- Krankheitsmodifizierende Faktoren bei EBS (Prof. T. Magin, Dr. D. Kiritsi)
- Rückmutationsmosaizismus bei EB (Dr. D. Kiritsi, Prof. C. Has)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman
Daniela Kirstein (Management)
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Hauptstr. 7
79104 Freiburg
Phone: +49 (0)761-270-66140
E-mail: eb-zentrum@uniklinik-freiburg.de
Internet: www.netzwerk-eb.de

