

Paper of the month, Februar 2018

Human TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy

Daniel Kotlarz, Benjamin Marquardt, Tuva Barøy, Way S. Lee, Liza Konnikova, Sebastian Hollizeck, Thomas Magg, Anna S. Lehle, Christoph Walz, Ingo Borggraefe, Fabian Hauck, Philip Bufler, Raffaele Conca, Sarah M. Wall, Eva M. Schumacher, Doriana Misceo, Eirik Frengen, Beint S. Bentsen, Holm H. Uhlig, Karl-Peter Hopfner, Aleixo M. Muise, Scott B. Snapper, Petter Strømme & Christoph Klein

Nature Genetics 2018, published online 26 Februar 2018

Seit vielen Jahrzehnten ist der Botenstoff TGF- β 1 bekannt, doch seine Bedeutung wird immer noch kontrovers diskutiert. Ärzte und Wissenschaftler des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU-Medizin haben im Rahmen des Verbunds Primäre Immundefizienzen (PID-Net) und eines internationalen Netzwerkes jetzt erstmals Kinder mit einem TGF- β 1-Funktionsverlust identifiziert. Damit könnten sich Möglichkeiten für die Therapie dieser seltenen Erkrankung eröffnen.

Mahmut (Name geändert) lebt mit seiner Familie in Malaysia. Bereits kurz nach seiner Geburt begann sein Leiden, er hatte eine schwere Darmentzündung, Entwicklungsverzögerungen und zentralnervöse Auffälligkeiten. Niemand in seinem Heimatland konnte ihm wirklich helfen. Sein betreuender Arzt hörte von den wissenschaftlichen Aktivitäten am Dr. von Haunerschen Kinderspital und wendete sich an Professor Christoph Klein.

Unter der Leitung von Klein kümmerte sich ein klinisches Team von Experten der pädiatrischen Gastroenterologie, pädiatrischen Immunologie und pädiatrischen Neurologie um den Patienten. Nach intensiver Arbeit identifizierten die Forscher Mutationen in Mahmuts Gen für das Zytokin TGF- β 1. Die Wissenschaftler hatten damit eine bislang unbekannte Erkrankung entdeckt, „die zwar höchst selten vorkommt, aber wichtige Einsichten vermittelt“, wie Christoph Klein betont. Obwohl dieser Botenstoff seit Jahrzehnten bekannt ist und in vielfältigen Studien untersucht wurde, ist seine Bedeutung für die Entwicklung des menschlichen Organismus und die Funktion verschiedener Organsysteme immer noch nicht gut verstanden. Das Schicksal von Mahmut und inzwischen zwei weiteren Kindern aus Norwegen zeigt nun nicht nur eine zentrale Rolle von TGF- β 1 für die immunologische Balance im Darm und die Entwicklung des zentralen Nervensystems. Sie eröffnet auch neue Horizonte für eine gezielte Therapie.

„Mahmuts Fall hat uns gezeigt, wie wichtig es ist, über die Grenzen der Fachdisziplinen hinauszudenken, um die Ursachen unerkannter Erkrankungen aufzuspüren“, sagt Daniel Kotlarz, geteilter Erstautor der Studie mit Herrn Benjamin Marquardt. Die Untersuchung von Kindern mit seltenen Erkrankungen könne einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Funktionen von Genen und Signalwegen im menschlichen Organismus zu erklären. Das, so Kotlarz weiter, „ist wichtig für die Entwicklung neuer Therapieansätze.“

Die Aufklärung der genetischen Ursachen ist ein erster entscheidender Schritt. Für Kinder mit TGF- β 1-Defizienz eröffnen sich nun neue Chancen. Denn eine Behandlung mit einem gentechnisch produzierten Zytokin sollte, so die Ärzte, einen günstigen Einfluss auf die Erkrankung haben. Mit Hochdruck arbeitet das Team nun daran, einen solchen Wirkstoff verfügbar zu machen, um betroffenen Patienten zu helfen.