

Forschungsverbund primäre Immundefekte

Der Verbund PID-NET forscht zu Ursachen und Therapieansätzen bei primären Immundefekterkrankungen.

Herr Professor Klein, was sind die Charakteristika von Immundefekterkrankungen? Welche Bedeutung hat eine solche Erkrankung für den betroffenen Patienten?

Primäre Immundefekterkrankungen sind eine sehr heterogene Gruppe; wir kennen aktuell ca. 330 verschiedene molekular definierte Defekte. Das klinische Spektrum ist entsprechend weit: von lebensbedrohlichen Infektionen in den ersten Lebensmonaten über eine selektive Suszeptibilität für Mikroben bis zur organspezifischen oder systemischen Autoimmunität. Auch autoinflammatorische Erkrankungen können Ausdruck einer monogenetischen Störung des Immunsystems sein.

Angesichts dieser Vielfalt ist auch das Leiden für die betroffenen Patienten sehr unterschiedlich. Glücklicherweise können wir vielen Patienten gut helfen, sei es durch die Gabe von Immunglobulinen oder durch zelluläre Therapien, wie die Transplantation gesunder Blutstammzellen von Spendern oder durch eine Stammzellgentherapie. Allerdings sind viele Immundefekterkrankungen auch dadurch gekennzeichnet, dass Organsysteme wie Haut, Gehirn oder Darm betroffen sind. In diesen Fällen ist es eine große Herausforderung, kurative Therapien zu entwickeln. Auch wenn sich in Deutschland die Betreuung immundefekter Patienten in den vergangenen Jahren durch die Bildung von Zentren deutlich verbessert hat, ist die „Dunkelziffer“ der betroffenen Patienten leider immer noch hoch.

Wozu wird geforscht?

Der Verbund hat sich aus der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie heraus formiert und bearbeitet ein weites Spektrum: Von der Aufklärung neuer krankheitsrelevanter Gene über die funktionelle Charakterisierung defizienter Immunzellen bis hin zur Entwicklung neuer Therapieverfahren. Derzeit liegt der Fokus vor allem auf den schweren kombinierten Immunerkrankungen, den autoinflammatorischen Erkrankungen und den primären Immundefekten mit Colitis. Deutschlandweit wurden die entsprechenden Kompetenzzentren verknüpft und deren interdisziplinäre Forschungsaktivitäten koordiniert, um die Diagnose und Behandlung von Patienten zu vereinheitlichen und zu beschleunigen.

In den vergangenen Jahren wurden im Rahmen der PID-NET- Förderung viele neue Gendefekte identifiziert. Die entsprechenden



Prof. Christoph Klein
Koordinator PID-NET
Universitätsklinikum München (LMU)

Publikationen sind unter www.research4rare.de genannt. Ermöglicht wurde dies u.a. durch den systematischen Aufbau von klinischen Patientenregistern, die mit dem europäischen Register für primäre Immundefekte verknüpft sind.

Im Blick auf neue Therapieoptionen wurde die Indikation der Transplantation allogener Blutstammzellen auf molekular definierte Varianten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ausgeweitet. Auch wichtige Einblicke in die Funktion bestimmter Signalwege des adaptiven und angeborenen Immunsystems konnten durch die Verbundförderung erzielt werden.

Patienten mit dem seltenen Immundefekt Wiskott Aldrich Syndrom konnten durch eine neuartige Stammzellgentherapie geheilt werden. Auch wenn dieses Procedere zunächst überraschend erfolgreich war, mussten wir Jahre später leider feststellen, dass der Einsatz von retroviralen Vektoren der ersten Generation zu einer sehr hohen Rate von Nebenwirkungen im Sinne von Leukämien führte. Zu Beginn der klinischen Studie war die Möglichkeit des Auftretens von Leukämien bekannt und entsprechend offen kommuniziert – neuere Erkenntnisse helfen, diese Ereignisse auf molekularer Ebene besser zu verstehen.

Der PID-NET Verbund hat auch dazu beigetragen, die Repräsentanz der Immundefektforschung in Deutschland zu fokussieren und durch Beteiligung an der Organisation wissenschaftlicher Tagungen und „Summer Schools“ sichtbar zu machen.

Was sind die Ziele der aktuellen Förderphase?
PID-NET will das bereits in der ersten Förderperiode etablierte Patientenregister kontinu-

ierlich erweitern. Es ist ein wichtiger Garant, wenn es darum geht, das klinische Spektrum bei Manifestation im klinischen Verlauf und insgesamt die Häufigkeit primärer Immundefekte in Deutschland zu definieren.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Etablierung einer gemeinsamen Plattform zur Nutzung patienteneigener induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS). Dies dient der in vitro Modellierung, der Charakterisierung immunrelevanter Signalwege und der Etablierung neuer krankheitsspezifischer Therapieansätze.

Zudem sollen die in der vorangegangenen Förderphase etablierten diagnostischen Biomarker für das Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrom (ALPS) verwendet werden, um den Erkrankungsverlauf zu verfolgen und das Ansprechen von Therapien zu evaluieren. Bei der Erforschung von SCID-Erkrankungen wollen wir ein besseres Verständnis von immunologischer, genetischer und phänotypischer Variabilität erreichen; für Kinder mit seltenen Varianten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen innovative gentherapeutische Behandlungsstrategien entwickeln.

Von großer Bedeutung für viele Projektpartner ist die Methodik genomweiter Sequenzierungen, die einerseits rasch eine korrekte Diagnostik bekannter Immundefekte erlaubt, andererseits aber auch neue und bislang unbekannte Gendefekte aufspüren kann.

Wie geht es nach der BMBF-Förderung für den Verbund weiter?

Es ist unser Ziel, den PID-NET-Verbund auch nach Ablauf der maximalen Förderperiode von neun Jahren nachhaltig zu sichern. Die Kernstrukturen sollten weiterfinanziert werden, um die Kontinuität unserer Arbeit für Kinder und erwachsene Patienten mit seltenen Immundefekten zu gewährleisten. Durch das BMBF haben wir einen hervorragenden Anschlag bekommen, den wir nun mit viel Eigeninitiative weiterbetreiben müssen – die neu etablierten European Reference Centers sowie gemeinnützige Stiftungen in Deutschland sind hier unsere primären Ansprechpartner.

Kontakt:

Prof. Dr. Christoph Klein
Kinderklinik und Kinderpoliklinik am
Dr. von Haunerschen Kinderspital (LMU)
Lindwurmstraße 4 * 80337 München
Tel.: 089 4400 57701
E-Mail: christoph.klein@med.uni-muenchen.de
www.research4rare.de/forschungsverbuende/pid-net