

Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen



➤ Ichthyosen sind eine Gruppe von seltenen Verhornungsstörungen der Haut. Ihnen gemeinsam ist die besondere, genetisch bedingte Schuppenbildung der gesamten Haut. Ihre Häufigkeit liegt bei etwa 1,7 : 100 000 Einwohnern (Prävalenzdaten für autosomal rezessive congenitale Ichthyosis). Davon ausgehend kann man annehmen, dass in Deutschland ca. 1.400 schwer betroffene Patienten klinischer Versorgung bedürfen.

Die schweren Formen der Ichthyosen und verwandten Verhornungsstörungen können zu drastischen Behinderungen sowie physischen und psychischen Lebensqualitätseinschränkungen führen. Daneben gibt es Patienten mit milderer Ausprägung, wie der Ichthyosis vulgaris (Prävalenz 1 : 250). Ichthyosen unterscheiden sich sowohl bei den Ursachen als auch im Erscheinungsbild und im Krankheitsverlauf. Gemeinsam ist allen, dass die eigentliche Ursache für die Erkrankung durch Fehler in den Erbanlagen hervorgerufen wird.

Zielsetzung

Der Forschungsverbund NIRK involviert alle in Deutschland tätigen Forscher und Kliniker, die sich mit Ichthyosen und verwandten Verhornungsstörungen beschäftigen. Durch das BMBF erfolgte eine Finanzierung von 2003-2013. Aufgabe von NIRK ist die Förderung des Wissenstransfers zwischen der Grundlagenforschung, der anwendungsnahen Forschung, den klinischen Zentren, den für die Breitenversorgung zuständigen niedergelassenen Ärzten, den heimatnahen Krankenhäusern sowie der Selbsthilfe. Des Weiteren sollen umgekehrt forschungsrelevante Themen aus dem Alltag in die Forschung eingebracht werden. Seit Auslaufen der Förderung findet eine Verstärkung durch Fortführen von Spezialsprechstunden, beispielsweise an den beteiligten Universitätskliniken statt. Die Netzwerkzentrale wird dankenswerter Weise durch die Selbsthilfe Ichthyose e.V. weiter finanziert und fungiert weiterhin als Referenzzentrum für Ichthyosen in Deutschland.

Meilensteine

Im Rahmen der langjährigen Forschungsbemühungen der Wissenschaftler von NIRK konnten vier Forschungsstränge verwirklicht werden. Der Gruppe gelang es, eine Vielzahl von genetischen Mutationen spezifischen Ichthyose-Formen zuzuordnen (siehe Kasten). Mit der Etablierung eines Krankheitsmodells für Ichthyosen kann zukünftige Forschung dem Problem der geringen Patientenzahl entgegen. Für das Sjörger-Larsson Syndrom konnte eine Gentherapie mittels Vektortransfer entwickelt werden; durch die Entwicklung neuer lokaler Therapien wurde die symptomatische Therapie der Ichthyosen deutlich verbessert. Ein wissenschaftliches Highlight war eine Veröffentlichung aus dem Münsteraner Teilprojekt (AG Traupe) zur erfolgreichen Therapie einer humanisierten Transglutaminase-1 defizienten Ichthyosismaus mit Hilfe einer Transglutaminase-1-haltigen liposomalen Formulierung (Aufenvenne et al. Am J Hum Gene. 2013, Oktober 3, 93: 620-630).

Ein weiterer Durchbruch wurde erzielt durch die Identifizierung eines neuen Proteins (Ceramid synthase 3), das vermutlich für die Krankheitsentstehung der autosomal rezessiven kongenitalen Ichthyose verantwortlich ist (Teilprojekt Hennies, Köln, siehe Eckl. et al. J Invest Dermatol. 2013, September; 133: 2202-2211).



Erfolgreiche Behandlung einer humanisierten Transglutaminase-1 defizienten Ichthyosis-Maus mit Hilfe einer Transglutaminase-1 haltigen liposomalen Formulierung

Zurzeit findet unter Leitung der Mainzer AG Ückert eine verbundübergreifende Studie zur Erhebung der Prävalenz der autosomal rezessiven congenitalen Ichthyosis (ARCI) statt. Es zeichnet sich

ab, dass die Prävalenz für ARCI in Deutschland 2,4 pro 100.000 beträgt und damit deutlich höher liegt als bislang vermutet (T. Hartz, Publikation in Vorbereitung).

Die folgenden Mutationen bei Ichthyosen konnten durch NIRK identifiziert werden:

Mutation	Erkrankung
ABCA12 Mutation 3270 delT	Harlekin Ichthyose (Ichthyosis gravis)
ST14 Mutation	Ichthyose, Follicular Atrophderma, Hypotrichose
Neue Keratin Mutationen	Epidermolytische Ichthyose, Palmoplantar Keratoderma, rezessive epidermolytische Hyperkeratose
MBTPS2 Mutation	Keratosis Follicularis spinulosa Decalvans, ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome
Cystatin A Mutation	Exfoliative Ichthyose
Neue NSDHL Mutationen	CHILD-Syndrom
Ichthyin Mutation	ARCI (autosomal rezessive congenitale Ichthyose)
Alox 12B und Alox E3 Mutationen	ARCI
SLURP-1 Mutation	Mal de Meleda
SNAP29 Mutation	CEDNIK Syndrom
Loricin Mutation	Palmoplantar Keratoderma
POCRN Mutation	Fokale dermale Hypoplasie, Angioma Serpiginosum
Neue TGM1 Mutationen	Akrales selbstheilendes collodian Baby, acral peeling skin syndrome, bathing suit ichthyosis
Fettsäuretransportprotein 4 Mutation	Ichthyosis Prematurity syndrome
GJB2 Mutation	fatal keratitis ichthyosis deafness syndrome
Neue FLG Mutation	Ichthyosis vulgaris
Neue SPINK 5 Mutation	Netherton Syndrome
ZMPSTE24 Mutation	restrictive dermopathy in the Middle East

TEILPROJEKTE:

- Erstellung eines standardisierten Fragebogens für das Zentralregister (Prof. H. Traupe, Münster)
- Erstellen einer multimedialen Datenbank (Prof. F. Ückert, Mainz)
- Multimedialer Wissenstransfer (Prof. F. Ückert, Mainz)
- Gen-Identifikation und -Charakterisierung bei autosomal rezessiven kongenitalen Ichthyosen (Dr. C. Hennies, Köln)
- Regulation und Bestimmung von Keratin-Genen (Dr. C. Hennies, Köln)
- Molekulargenetik und funktionelle Analyse bei Ichthyosen mit Sterolbiosynthesdefekten (Prof. K. Grzeschik, Marburg)
- Ultrastrukturelle Diagnostik (Dr. I. Haußer, Heidelberg)
- Biochemische Charakterisierung von erblichen Verhornungsstörungen (Prof. H. Traupe, Münster)
- Entwicklung einer Enzymsubstitution als Therapie bei TGM-1 Mangel (Prof. H. Traupe, Münster)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Heiko Traupe
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
 Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
 Von-Esmarch-Str. 56
 48149 Münster
Phone: +49 (0)251 83-57278
Fax: +49 (0)251 83-57279
E-Mail: trauphe@ukmuenster.de
Internet: www.netzwerk-ichthyose.de

