

## Paper of the Quarter – QII/2023 – [GAIN](#)

### The GAIN Registry – a New Prospective Study for Patients with Multi-organ Autoimmunity and Autoinflammation

J Clin Immunol. 2023 Apr 21. [>>PubMed-Link<<](#)

Paulina Staus, Stephan Rusch, Sabine El-Helou, Gabriele Müller, Máté Krausz, Ulf Geisen, Andrés Caballero-Oteyza, Renate Krüger, Shahrzad Bakhtiar, Min Ae Lee-Kirsch, Maria Fasshauer, Ulrich Baumann, Bimba Franziska Hoyer, João Fabela Neves, Michael Borte, Maria Carrabba, Fabian Hauck, Stephan Ehl, Peter Bader, Horst von Bernuth, Faranaz Atschekzei, Mikko R J Seppänen, Klaus Warnatz, Alexandra Nieters, Gerhard Kindle, Bodo Grimbacher

---

Patient:innen mit angeborener Multi-Organ-Autoimmunität und Autoinflammation weisen einen vielfältigen klinischen Phänotyp auf. Dies stellt eine Herausforderung für die Diagnose und Charakterisierung dieser seltenen Patient:innengruppen dar. Das [GAIN-Konsortium](#) (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network, <https://www.g-a-i-n.de/>) entwickelte ein Register mit einem Datensatz, der es erlaubt, detaillierte klinische Manifestationen, genetische Merkmale, Laborwerte und Behandlungen für eine prospektive Datensammlung zu erfassen, ähnlich einer digitalen Patientenakte. ICD-11-, HPO- und ATC-Codes wurden in das Register aufgenommen. Damit nutzt es eine definierte Terminologie, was zu einer besseren Nachhaltigkeit und Vergleichbarkeit führt. Das Register zielt darauf ab, Schlüsselparameter dieses seltenen Patientenkollektivs abzuschätzen, um grundlegende Fragen der Patient:innen wie "Was kann ich vom Leben in der Zukunft erwarten?" zu beantworten. Das zweite Ziel des Registers ist es, eine Plattform für kleinere Forschungsprojekte zu bilden, die nicht die Ressourcen hätten, ein eigenes Register aufzubauen.

Bislang wurden im Rahmen des Registers sieben Forschungsprojekte auf der Grundlage des erstellten Datensatzes gestartet, die sich auf bestimmte genetisch definierte Patientengruppen konzentrieren. Ein Beispiel ist das "CTLA4-Insuffizienz-Projekt". Es befasst sich mit den Fragen "Welche Erscheinungsformen treten bei Patient:innen mit CTLA4-Insuffizienz auf? Mit welchen Medikamenten werden diese erfolgreich behandelt?"

Das GAIN-Register nutzt die gut etablierte [ESID-Registerplattform](#) (European Society for Immunodeficiencies). Die vollständigen GAIN-Eingabeformulare können über die Demoversion des ESID-Registers (<https://cci-esid-reg-demo-app.uniklinik-freiburg.de/EERS/login/auth>) mit dem Benutzernamen "demouser" und dem Passwort "Demo-2019" aufgerufen werden. Von November 2019 bis Juli 2022 registrierten zwölf Zentren aus Europa 419 Patient:innen mit seltener Multi-Organ-Autoimmunität oder Autoinflammation oder genetischen Veränderungen, die bekanntermaßen diese Krankheiten verursachen. Das mediane Alter bei Auftreten der Symptome betrug 13 Jahre (IQR 3-28), die mediane Zeitspanne vom Auftreten bis zur Diagnose betrug fünf Jahre (IQR 1-14). Die Mehrzahl der Patient:innen wurde genetisch untersucht (84,5 %, n = 354), bei 59,2 % (248) wurde eine monogenetische Ursache festgestellt. Im Register war das am häufigsten dokumentierte Gen *NFKB1* (11,5 %, n = 48), gefolgt von *CTLA4* (9,5 %, n = 40). Für diese beiden Patient:innengruppen wurden im Rahmen des Registers spezifische Forschungsprojekte eingerichtet, die auch durch Laborprojekte innerhalb des GAIN-Konsortiums unterstützt werden.

Das GAIN-Register wird seit 2019 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, 01GM1910A und 01GM2206A) gefördert. Jedes Zentrum, das eine formale Vereinbarung mit dem ESID-Register trifft, ist zur Teilnahme eingeladen. Alle teilnehmenden Zentren können beim GAIN-Konsortium Forschungsanträge für spezifische Forschungsprojekte einreichen. Das GAIN-Register erweitert das Instrumentarium der Gemeinschaft für angeborene Immunitätsstörungen, indem es eine Plattform für diagnostische und ätiologische Forschungsprojekte sowie für Beobachtungsstudien zu therapeutischen Optionen bietet.

---

**Autor\*innen:** Paulina Staus, Dr. Gerhard Kindle

**Kontakt:** [paulina.staus@uniklinik-freiburg.de](mailto:paulina.staus@uniklinik-freiburg.de), [gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de](mailto:gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de)

## Paper of the Quarter – QII/2023 – [GAIN](#)

### The GAIN Registry – a New Prospective Study for Patients with Multi-organ Autoimmunity and Autoinflammation

J Clin Immunol. 2023 Apr 21. >>[PubMed-Link](#)<<

Paulina Staus, Stephan Rusch, Sabine El-Helou, Gabriele Müller, Máté Krausz, Ulf Geisen, Andrés Caballero-Oteyza, Renate Krüger, Shahrzad Bakhtiar, Min Ae Lee-Kirsch, Maria Fasshauer, Ulrich Baumann, Bimba Franziska Hoyer, João Fabela Neves, Michael Borte, Maria Carrabba, Fabian Hauck, Stephan Ehl, Peter Bader, Horst von Bernuth, Faranaz Atschekzei, Mikko R J Seppänen, Klaus Warnatz, Alexandra Nieters, Gerhard Kindle, Bodo Grimbacher

---

Patients with inborn multi-organ autoimmunity and autoinflammation present with a diverse clinical phenotype. This is challenging for diagnosis and characterization of these rare patient groups. The [GAIN consortium](#) (German genetic multi-organ Auto-Immunity Network, <https://www.g-a-i-n.de/>) developed a registry with a dataset capable of capturing detailed clinical manifestations, genetic characteristics, laboratory values, and treatments for prospective data collection, similar to a digital patient record. ICD-11, HPO, and ATC codes were incorporated to document with a defined terminology, leading to enhanced sustainability and comparability. The registry aims at estimating key parameters of this rare patient collective to answer basic questions of our patients, such as “What can I expect from life in the future?” The second aim of the registry, is to form a platform for smaller research projects, which would never have the resources to build up an own registry.

Until now, seven research projects launched within the registry based on the created dataset, focusing on specific genetic patient groups. One example is the “CTLA4 insufficiency project”. It addresses the questions “Which manifestations are common in CTLA4 insufficient patients? Which drugs are used to treat these successfully?”

The GAIN registry uses the well-established ESID (European Society for Immunodeficiencies) registry platform. The full GAIN entry forms can be accessed by the demonstration version of the ESID registry with the username “demouser” and the password “Demo-2019” via the URL <https://cci-esid-reg-demo-app.uniklinik-freiburg.de/EERS/login/auth>. From November 2019 until July 2022, twelve centers from Europe registered 419 patients with rare multi-organ autoimmunity or autoinflammation, or patients carrying alterations in genes known to cause these diseases. The median age at onset of symptoms was 13 years (IQR 3–28) and the median delay from onset to diagnosis was 5 years (IQR 1–14). The majority of patients were genetically tested (84.5%, n = 354) and 59.2% (248) had a defined monogenetic cause. In the registry, the most common gene affected was *NFKB1* (11.5%, n=48) followed by *CTLA4* (9.5%, n=40). For both patient groups, specific research projects were established within the registry, also fostered by wet-lab projects within the GAIN consortium.

The GAIN registry has been funded since 2019 by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF, 01GM1910A and 01GM2206A). Every center who reaches a formal agreement with the ESID registry is welcome to participate. All participating centers can hand in research proposals to the GAIN consortium for specific research projects. The GAIN Registry expands the toolbox of the inborn error of immunity community by providing a platform for diagnostic and etiologic research projects, as well as observational studies of therapeutic options.

---

**Author(s):** Paulina Staus, Dr. Gerhard Kindle

**Contact:** [paulina.staus@uniklinik-freiburg.de](mailto:paulina.staus@uniklinik-freiburg.de), [gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de](mailto:gerhard.kindle@uniklinik-freiburg.de)