

Neu entdeckte seltene Erkrankung offenbart neue Erkenntnisse über Darmgesundheit

(Wien, der 29.6.2017) Eine einzelne Genveränderung führt bereits im Kindesalter zu schweren Darmerkrankungen – das hat ein internationales Forschungsteam unter gemeinsamer Leitung von Kaan Boztug am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und dem Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) sowie Michael Lenardo an den National Institutes of Health (NIH) Bethesda herausgefunden. Die neu entdeckte Mutation führt zum vollständigen Verlust des Proteins CD55, in Folge kommt es zu schweren Darmentzündungen, chronischen Durchfällen und Thrombosen. Die bei nur 11 Patienten diagnostizierte, bisher unbekannte Erkrankung konnte von den Forschern auf molekularer Ebene entschlüsselt werden, wodurch neue Erkenntnisse über das komplexe Gleichgewicht des Darms gewonnen und ein bereits zugelassener Wirkstoff für die Behandlung der betroffenen Patienten identifiziert wurden. Die Studie erschien jetzt im renommierten Fachjournal *New England Journal of Medicine*.

Genveränderungen, die zu einem Abbruch der Proteinproduktion führen, sind die schwerwiegendste Art von Mutationen. Hierbei schleicht sich ein genetisches Stoppsignal – das sogenannte „Stopcodon“ – in die Bauanleitung für ein Protein. Die damit hergestellten, unvollständigen Eiweißmoleküle sind für den Körper meist nutzlos und werden abgebaut, oft mit verheerenden Folgen für den Organismus. Eine solche Mutation fand sich auch bei einer jungen Patientin, die nach einer langen Odyssee von Krankenhausaufenthalten und erfolglosen Therapien von Kaan Boztug, Direktor des neu gegründeten LBI-RUD und mit dem CeMM und der Medizinischen Universität Wien verbundener Forschungsgruppenleiter, untersucht wurde. Die Ergebnisse der daraufhin erstellten Studie wurden im Fachmagazin *New England Journal of Medicine* veröffentlicht (DOI: XXX).

Das Mädchen litt seit frühester Kindheit unter verschiedenen Symptomen, darunter schwerste Durchfälle, wiederkehrende Infektionen, chronisch mangelhafte Nährstoffaufnahme und damit einhergehende Entwicklungsstörungen. Die Ursache für seinen Zustand blieb den behandelnden Ärzten ein Rätsel, bis Boztugs Team die Patientin genetisch untersuchte: Durch eine Exomsequenzierung – das Auslesen aller proteinproduzierenden Gene – fiel den WissenschaftlerInnen das Stopcodon mitten in der Gensequenz für das Protein CD55 auf, ein wichtiger Regulierungsfaktor für das angeborene Immunsystem. Ob sein Fehlen jedoch die alleinige Ursache für die

beobachteten Erkrankungen war, ließ sich mit dem Einzelfall zunächst nicht zweifelsfrei feststellen.

Hier kam Kaan Boztug die internationale Vernetzung zu Hilfe: Michael Lenardo, ein langjähriger Kollaborationspartner an den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH), untersuchte zwei weitere Familien, in denen CD55-Mutationen auftraten und die Betroffenen ähnliche Symptome aufwiesen. Letztlich gelang es dem Forscherteam, insgesamt 11 Patienten ausfindig zu machen und die molekularen Mechanismen der Erkrankungen aufzuklären: Fehlt CD55, kann ein Teil des Komplementsystems – eine wichtige Komponente der angeborenen Immunabwehr – nicht mehr abgeschaltet werden. Darüber hinaus ist CD55 wichtig für die Produktion von IL-10, einem entzündungshemmenden Botenstoff von Immunzellen.

Beide Effekte verstärken sich auf fatale Weise: Das Überschießen des Komplementsystems fällt mit dem Ausbleiben der beruhigenden IL-10 Moleküle zusammen. In Folge kommt es zu schwersten Entzündungen des Darms, da hier eine ständige Stimulation des Immunsystems durch die Darmflora stattfindet und eine fein abgestimmte Regulierung besonders wichtig ist. Die Lymphgefäße des Darms werden dabei regelrecht durchlöchert, es kommt zum Austritt von Proteinen aus dem Blutplasma. Chronischer Eiweißverlust über den Darm zählt daher zu den Symptomen der CD55-Mutation, ebenso wie häufige Thrombosen.

Der weitere Verlauf der Studie, an der Rico Ardy, PhD-Student in Kaan Boztugs Labor, als geteilter Erstautor beteiligt war, ist typisch für die Erforschung seltener Erkrankungen: Nachdem die molekularen Auswirkungen des Gendefekts bekannt waren, konnte man sich auf die Suche nach einem Wirkstoff machen, der den Symptomen entgegenwirkt. Boztugs Team wurde fündig: Ein bereits zugelassenes Medikament, das eine verstärkte Aktivität des Komplementsystems bremst, kann auch bei fehlendem CD55 eingesetzt werden.

„Diese Erkrankung ist ein weiteres Beispiel für die Bedeutung der Erforschung seltener Erkrankungen“ betont Kaan Boztug. „Indem wir zunächst den molekularen Mechanismus der Erkrankung aufdecken, können wir gezielt zugelassene Wirkstoffe testen, die in diesen Mechanismus eingreifen. Darüber hinaus kommen durch die Untersuchung eines einzelnen Gendefekts meist auch neue Erkenntnisse über die Rolle des gesunden Gens ans Tageslicht“, so der Forscher.

Welche Rolle CD55 für die Darmgesundheit spielt, war bisher kaum erforscht. Ebenso waren die Gründe für chronischen Eiweißverlust, der auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen auftritt, bisher unklar. Hier konnte die nun vorliegende Studie nun wichtige

Erkenntnisse liefern, die das Verständnis des komplexen Gleichgewichts im Darm erweitern, aber auch für andere Erkrankungen relevant sein könnten.

Die Studie „CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy and Thrombosis“ erschien in der Zeitschrift *New England Journal of Medicine* am 28. Juni 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615887

Autoren: Ahmet Ozen*, William A. Comrie*, Rico Chandra Ardy*, Cecilia Domínguez Conde, Buket Dalgic, Ömer Faruk Beser, Aaron R. Morawski, Elif Karakoc-Aydiner, Engin Tutar, Safa Baris, Figen Özçay, Nina Kathrin Serwas, Yu Zhang, Helen F. Matthews, Stefania Pittaluga, Les R. Folio, Aysel Unlusoy Aksu, Joshua J. McElwee, Ana Krolo, Ayca Kiykim, Zeren Baris, Meltem Gulsan, Ismail Ogulur, Scott B. Snapper, Roderick HJ Houwen, Helen L. Leavis, Deniz Ertem, Renate Kain, Sinan Sari, Tülay Erkan, Helen C. Su, Kaan Boztug# und Michael J. Lenardo# (* und #: gleiche Beteiligung).

Förderung: Die vorliegende Studie wurde von den National Institutes of Health (NIH), dem Europäischen Forschungsrat (ERC), dem wissenschaftlichen und technologischen Forschungsrat der Türkei, der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW DOC Fellowship 24486), der American Diabetes Association und dem National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) gefördert.

Kaan Boztug studierte Medizin in Düsseldorf, Freiburg und London vor seinem Doktorat bei Iain Campell am Scripps Research Institute (La Jolla, USA). Seine klinische Ausbildung und postdoktorale Forschungsarbeit absolvierte er bei Christoph Klein an der Medizinischen Hochschule Hannover. 2011 nahm er eine Stelle als Gruppenleiter am CeMM sowie eine Assistenzprofessur der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien an. Seit 2016 leitet Kaan Boztug das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases. Er ist darüber hinaus Leiter des CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases und Leiter des Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center Vienna an der Medizinischen Universität Wien und dem St. Anna Kinderspital.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter der wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und

Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

www.cemm.at

Das **Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD)** wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Der Forschungsschwerpunkt des LBI-RUD liegt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen der Blutbildung, des Immunsystems und des Nervensystems – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neuartige Einblicke in die Humanbiologie. Unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen hat das LBI-RUD ein koordiniertes Forschungsprogramm etabliert, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.

www.rare-diseases.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Eva Schweng

PR Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences

Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3

1090 Vienna, Austria

Phone +43-1/40160-70 051

Fax +43-1/40160-970 000

eschweng@cemm.oeaw.ac.at

www.cemm.at