



Pressemeldung

Neu entdeckter Gendefekt stört Blutbildung und Immunsystem

(Wien, 21.06.2023) **Auf der Suche nach dem Ursprung der rätselhaften Symptome von vier Kindern haben Forscher:innen der St. Anna Kinderkrebsforschung, des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW und der MedUni Wien gemeinsam mit Kooperationspartner:innen Störungen der Blutbildung, des Immunsystems und Entzündungen in Zusammenhang gebracht und dabei eine völlig neue Erkrankung entdeckt. Diese bahnbrechende Entdeckung liefert die Grundlage dafür, dass ähnliche Krankheiten besser verstanden werden. Ein Meilenstein, den die Forscher:innen jetzt in einer weltweit hoch angesehene Fachzeitschrift, dem *New England Journal of Medicine*, veröffentlichen konnten.**

Ein neu entdeckter Defekt im *DOCK11* Gen führt sowohl zu Störungen der weißen als auch der roten Blutkörperchen. „Solche seltenen und bisher unbekanntenen Erkrankungen eröffnen uns wertvolle Einblicke in die grundlegenden Prinzipien der Blutbildung und des Immunsystems. Sie ermöglichen uns ein besseres Verständnis der fehlregulierten Prozesse, die diesen Erkrankungen zugrunde liegen“, erklärt Univ.-Prof. Dr. Kaan Boztug, Letztautor der Studie und Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung.

Erstmals erkannt wurde der Gendefekt bei einem jungen Patienten aus Spanien, bei dem trotz wiederholter Tests keine Erklärung für die schwere Entzündung von diversen Organen wie Niere, Darm und Haut gefunden werden konnte. Der behandelnde Arzt wandte sich daher mit Blutproben des Patienten an die St. Anna Kinderkrebsforschung. Und hatte Erfolg. Das international führende Zentrum für seltene Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems fand die Ursache. „Wir arbeiten eng mit internationalen Partnerinstitutionen zusammen, um solche Krankheiten zu verstehen und den Patient:innen zu helfen“, sagt Boztug, der auch Professor im Fachbereich Kinderheilkunde und Entzündungsforschung an der Medizinischen Universität Wien und Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW ist.

Drei weitere Patienten mit Varianten im gleichen Gen

Die Genomsequenzierung des Patienten enthüllte einen schwerwiegenden Defekt im Gen *DOCK11*, einem Gen, das bisher nicht mit einer menschlichen Erkrankung in Verbindung gebracht wurde und an der Kommunikation zwischen Zellen beteiligt ist. „Wir hatten zu Beginn nur einen Patienten und wussten daher nicht, welche Symptome im Zusammenhang mit diesem Gendefekt stehen und welche nur zusätzliche Begleiterscheinungen sind. Das war eine ziemliche Herausforderung“, sagt Jana Block, MSc, Erstautorin der Publikation und PhD Studentin in Boztugs Forschungsgruppe an der St. Anna Kinderkrebsforschung und am CeMM. Den Wissenschaftler:innen gelang es in der Folge durch ihre internationale Vernetzung, weitere Patienten mit ähnlichen *DOCK11* Mutationen zu finden und damit ein klareres Bild der Krankheit zu bekommen.

DOCK11 kontrolliert Blutbildung

Einer der Patienten litt unter einer stark verminderten Anzahl roter Blutkörperchen und benötigte regelmäßige Bluttransfusionen. „Bei Immundefekten kommt es häufig zu Anämie, und oft werden die eigenen roten Blutkörperchen durch Autoantikörper zerstört, die sich gegen die eigenen Blutzellen richten. Im gesunden Menschen passiert das aber nicht“, erklärt Jana Block. „In unseren Untersuchungen haben wir jedoch keine solchen Autoantikörper gefunden.“ Die Ursache für die verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen klärten die Wissenschaftler:innen dann mithilfe eines Zebrafischmodells auf – der *DOCK11* Defekt führte zu einer gestörten Bildung der Blutkörperchen und damit zu einem neuartigen Mechanismus für Anämie, einem Mangel an roten Blutkörperchen.

DOCK11 hält T-Zellen in Schach



Im Menschen war die Rolle von DOCK11 bisher unbekannt, vorherige Studien hatten eine Bedeutung des Proteins für die Entwicklung der B-Zellen in Mausmodellen gezeigt. Die Forscher:innen konnten nunmehr zeigen, dass sich auch in Patienten mit DOCK11 Defizienz manche B-Zellen nicht richtig entwickeln und gleichzeitig auch andere Immunzellen – die sogenannten T-Lymphozyten – überaktiviert sind. „Das Protein scheint eine Rolle dabei zu spielen, die Aktivierung der T-Zellen in einem bestimmten Rahmen zu halten“, erklärt Block. Das sei wichtig, da eine Überaktivierung zu Schäden an umliegenden Geweben und Organen führen könne, besonders wenn gar kein Erreger vorhanden sei. Ein Zusammenhang zwischen T-Zell-Defekten und Prädisposition für Tumorerkrankungen wird bei anderen Immundefekten beobachtet und kann daher auch bei DOCK11 Defizienz nicht ausgeschlossen werden. „Dieser Frage werden wir jetzt in unseren Forschungsarbeiten natürlich noch weiter nachgehen“, sagt Boztug.

Stammzellentransplantation als mögliche Therapieform

Obwohl noch immer nicht alle Details der Funktion von DOCK11 verstanden sind, vermuten die Forscher:innen, dass die Transplantation von blutbildenden Stammzellen die Erkrankung heilen könnte. „Natürlich müssen diese Fragen in zukünftigen Studien entsprechend untersucht werden. Es ist auch denkbar, dass man DOCK11 Defizienz mittels Gentherapie behandeln könnte“, meint Boztug. Dass es nun Hoffnung auf die Entwicklung von Therapien gibt, hat für die Wissenschaftler:innen eine ganz besondere Bedeutung: „Unsere Arbeit der letzten fünf Jahre ist zweifellos ein bedeutender Meilenstein, jedoch haben wir auch im Blick, dass mehrere der Patienten an der Erkrankung verstorben sind“, sagt Block. Die Forscherin hofft, dass nun weitere Zentren auf diese Genmutation aufmerksam werden und die Erforschung der Landkarte dieser Krankheit damit weiter vorantreiben. „Diese Erkrankung ist wirklich schwerwiegend, deshalb sehen wir es als unseren Auftrag, nicht nur die biologischen Prozesse zu verstehen, sondern auch darauf basierend wirksame Therapiestrategien zu entwickeln“, ergänzt Boztug.

--

Fotos

Univ.-Prof. Dr. Kaan Boztug

Bildrechte: Ian Ehm

Jana Block, MSc

Bildrechte: St. Anna Kinderkrebsforschung

Gesunde und DOCK11-defiziente T Zellen mit sichtbarem Zellkern (blau) und Aktin-Zytoskelett (grün)

Bildrechte: St. Anna Kinderkrebsforschung

Publikation

Systemic inflammation and normocytic anemia in DOCK11 deficiency

Jana Block, Christina Rashkova*, Irinka Castanon*, Samaneh Zoghi, Jessica Platon, Rico Chandra Ardy, Mitsuhiro Fujiwara, Beatriz Chaves, Rouven Schoppmeyer, Caspar I. van der Made, Raul Jimenez Heredia, Frederike Leonie Harms, Samin Alavi, Laia Alsina, Paula Sanchez Moreno, Rainiero Avila Polo, Rocio Cabrera-Perez, Sevgi Kostel Bal, Laurene Pfajfer, Bernhard Ransmayr, Anna-Katharina Mautner, Ryohei Kondo, Anna Tinnacher, Michael Caldera, Michael Schuster, Cecilia Dominguez Conde, Rene Platzer, Elisabeth Salzer, Thomas Boyer, Han G. Brunner, Judith E. Nooitgedagt-Frons, Estibaliz Iglesias Jimenez, Angela Deya-Martinez, Marisol Camacho Lovillo, Jorg Menche, Christoph Bock, Johannes B. Huppa, Winfried F. Pickl, Martin Distel, Jeffrey A. Yoder, David Traver, Karin R. Engelhardt, Tobias Linden, Leo Kager, J. Thomas Hannich, Alexander Hoischen, Sophie Hambleton, Sabine Illsinger, Lydie Da Costa, Kerstin Kutsche, Zahra Chavoshzadeh, Jaap D. van Buul, Jordi Anton, Joan Calzada-Hernandez, Olaf Neth, Julien Viaud, Akihiko Nishikimi, Loic Dupre, Kaan Boztug

*, contributed equally to this work

New England Journal of Medicine, June 21, 2023



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN



Funding

Diese Studie wurde unterstützt durch: European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (820074 an K.B.), dem Vienna Science and Technology Fund (WWTF-LS16-060 to K.B., L.D. and J.M.), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KU 1240/13-1 to K.K.), DOC fellowships of the Austrian Academy of Sciences (5590 to J.B. and 24486 to R.C.A.), CNRS (IRP program, SysTact project to L.D.) and CAPES PRINT (to B.C.) grants, Wellcome Trust (207556/Z/17/Z to S.H.), the ZonMW NWO Vici grant (91819632 to J.D.v.B. and R.S.), the Austrian Research Promotion Agency (FFG) project (7940628 Danio4Can to M.D.), a German Academic Exchange Service (DAAD) postdoctoral fellowship and an EMBO fellowship (to M.D.), and by research funding for longevity sciences from the National Center for Geriatrics and Gerontology (21-27-2 to A.N.).

Über Kaan Boztug

Univ.-Prof. Dr. Kaan Boztug ist Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung, Oberarzt in der Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Bereichsleiter Immunologie am St. Anna Kinderspital und Professor im Fachbereich Kinderheilkunde und Entzündungsforschung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Der international anerkannte Experte für seltene Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems ist zweifacher ERC-Grant-Preisträger (ERC Starting und Consolidator Grant) und wurde für seine wissenschaftliche Tätigkeit mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet. Unter seiner Federführung konnten wissenschaftliche Arbeiten in Top-Journalen wie dem *New England Journal of Medicine*, *Blood*, *Nature Immunology*, oder *Nature Genetics* veröffentlicht werden. Kaan Boztugs Forschungsgruppe konzentriert sich auf angeborene Knochenmarksversagenssyndrome und Immundefekte sowie vererbte Veranlagung zu Tumoren im Kindesalter und zielt darauf ab grundlegende Mechanismen der Immunüberwachung zu verstehen, die für die pädiatrische Onkologie sowie Immuntherapie-Ansätze relevant sind.

Nach einem Medizinstudium in Düsseldorf und Freiburg sowie London mit anschließender Promotion am Scripps Research Institute in La Jolla, USA, absolvierte Kaan Boztug seine klinische Ausbildung und Postdoktorandenzeit an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2011 ist der Arzt und Forscher an der Medizinischen Universität Wien an der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde tätig sowie als Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Darüber hinaus ist Kaan Boztug auch Direktor des CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases an der MedUni Wien und war Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases.

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten engagierte Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärzt:innen in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patient:innen nachhaltig zu verbessern. www.ccri.at
www.kinderkrebsforschung.at

Über die Medizinische Universität Wien

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN



zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum. Weitere Informationen:
www.meduniwien.ac.at

Über das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW)

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher 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, seltene Erkrankungen sowie zelluläre Alterungsprozesse. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. www.cemm.at

Rückfragehinweis:

Carina Heinrichsberger, BEd, BSc, MSc

Redakteurin

St. Anna Kinderkrebsforschung /

St. Anna Children's Cancer Research Institute - CCRI

1090 Wien, Zimmermannplatz 10

P: +43 1 40470 - 4066

E: carina.heinrichsberger@ccri.at