

Schwere Störung des Immungleichgewichts als Folge eines bislang unbekannten angeborenen genetischen Defekts

Internationales Forscherteam entdeckt neuartigen Gendefekt, der Aufschluss über Funktion und Signalweg des Botenstoffs Interleukin-6 liefert.

Wien, 25.06.2019. Das Immunsystem verteidigt den menschlichen Körper gegen Krankheitserreger aus der Umwelt. Hierbei unterscheidet man zwischen der unspezifischen und der spezifischen Immunantwort. Eine wichtige Rolle in der unspezifischen Immunantwort spielt Interleukin-6 (IL-6), ein körpereigener Botenstoff, der an der Auslösung von Entzündungsreaktionen als Antwort auf z.B. Infektionen beteiligt ist. Dadurch liefert IL-6 einen guten Angriffspunkt für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. So wird bei rheumatischen Erkrankungen unter anderem der Wirkstoff Tocilizumab eingesetzt, welcher die Weitergabe der Signale über den IL-6-Rezeptor blockiert.

Kaan Boztug und sein Team untersuchten gemeinsam mit den Forschungsgruppen von James Thaventhiran in Cambridge (England) und Joshua Milner in Bethesda (USA) mittels moderner Sequenzierungs-Techniken PatientInnen, die an wiederkehrenden Infektionen und schweren Ekzemen litten, begleitet von deutlich erhöhten Werten für einen Typ von Antikörper (sogenanntes Hyper-IgE Syndrom). Das ForscherInnen-Team identifizierte Mutationen im IL6-Rezeptor-Gen als zugrundeliegenden genetischen Defekt, wodurch das IL6-Rezeptor Protein seine vorgesehene Aufgabe im Körper nicht erfüllen kann und daher meist abgebaut wird. Die ForscherInnen konnten in ihren Arbeiten detailliert beschreiben, wie diese angeborenen Mutationen zu einer Störung der Verteilung und Funktion verschiedener Immunzellen führen. Ihre Forschungsergebnisse wurden nun im Fachjournal „Journal of Experimental Medicine“ veröffentlicht.

Die Ergebnisse dieser Forschungskooperation ermöglichen auch Rückschlüsse auf andere Erkrankungen, die als Folge von Mutationen in Genen des IL-6-Signalweges auftreten. Die Symptome, die aus dem Verlust des IL-6-Rezeptors resultieren, weisen zudem auf potenzielle Nebenwirkungen von Medikamenten hin, die den IL-6-Rezeptor blockieren. Die Studie bildet somit auch eine wichtige Basis für die gezielte Untersuchung der Auswirkungen der Blockade des IL-6-Rezeptors auf die menschliche Gesundheit.

Die Studie wurde im Rahmen des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) mit freundlicher Unterstützung der beteiligten LBI-RUD Partner-Institutionen (Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, MedUni Wien, St. Anna Kinderkrebsforschung und CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften), sowie aus Fördermitteln des European Research Council (ERC StG 310857), des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF 29951-B30), der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW DOC Fellowship) realisiert. Die Kooperationspartner wurden unter anderem vom Medical Research Council und Cancer Research UK unterstützt.

Über Kaan Boztug:

Kaan Boztug, geboren in Eregli/Türkei, studierte Medizin in Düsseldorf, Freiburg und London. 2011 kam er als Principal Investigator ans CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW nach Wien und baute dort eine Forschungsgruppe auf. Er ist als Arzt und Professor für Kinder- und Jugendheilkunde an der MedUni Wien und am St. Anna Kinderspital tätig, leitet seit 2014 das

Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases (CeRUD) und ist seit 2016 Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases. Seit März 2019 ist er außerdem Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung.

Über das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases

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. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem Center for Rare and Undiagnosed Diseases (CeRUD) die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar, dessen Forschungsschwerpunkt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen des Immunsystems, der Blutbildung, und des Nervensystems liegt – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neue Einblicke in die menschliche Biologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.

Weitere Informationen: www.rarediseases.at

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI)), 1988 gegründet, entwickelt und optimiert diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien zur Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen durch das Verbinden von Grundlagenforschung mit translationaler und klinischer Forschung. Dabei wird der Schwerpunkt auf die spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen gelegt, um den jungen Patientinnen und Patienten die bestmöglichen und innovativsten Therapien zur Verfügung stellen zu können. Rund 120 WissenschaftlerInnen und Studierende sind in der St. Anna Kinderkrebsforschung in laufende Forschungsprojekte involviert. Derzeit arbeiten fokussierte Arbeitsgruppen auf den Gebieten der Tumorgenomik und -epigenomik, der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Forschung zusammen, um wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der ÄrztInnen in Einklang zu bringen. Jährlich erkranken in Österreich etwa 250 Kinder und Jugendliche an Krebs. Dank der interdisziplinären Forschungsarbeit auf internationaler Ebene können von den betroffenen Kindern bereits 70 bis 80 % geheilt werden.

Weitere Informationen: www.kinderkrebsforschung.at und <https://science.ccri.at>

CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

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

Weitere Informationen: www.cemm.at

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 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.

Weitere Informationen: www.meduniwien.ac.at

Publikation:

“Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses”

Sarah SpencerX, Sevgi Köstel BalX, William EgnerX, Hana Lango AllenX, Irfan Raza SyedX, Chi A. Ma, Meltem Gürel, Yuan Zhang, Guangping Sun, Ruth A. Sabroe, Daniel Greene, William Rae, Tala Shahin, Katarzyna Kania, Rico Chandra Ardy, Marini Thian, Emily Staples, Annika Pecchia-Bekkum, William P.M. Worrall, Jonathan Stephens, Matthew Brown, Salih Tuna, Melanie York, Fiona Shackley, Diarmuid Kerrin, Ravishankar Sargur, Alison Condliffe, Nawaz Tipu Hamid, Hye Sun Kuehn, Sergio D. Rosenzweig, Ernest Turro, Simon Tavaré, Adrian J. Thrasher, Duncan I. Jodrell, Kenneth G.C. Smith, Kaan Boztug*, Joshua D. Milner*, James E. D. Thaventhiran* (X geteilte Erstautorenschaft; * gleichwertige Korrespondenzautoren); veröffentlicht in “Journal of Experimental Medicine” am 24.06.2019. <https://doi.org/10.17863/CAM.40904>