Erstmalige Beobachtung eines einzigartigen Phänomens - Megaprojekt deckt genetische Ursache eines seltenen Immundefektes bei Kindern auf

Vor über zwei Jahrzehnten wurde am Uniklinikum Ulm ein kranker Säugling mit einem ernsten Immundefekt behandelt. Später wird eine außergewöhnliche Veränderung in der DNA entdeckt. Gibt es einen Zusammenhang? Als die Ulmer Wissenschaftler von ähnlichen Fällen erfahren, entsteht ein internationales Projekt. Der „Ulmer Patient" ist nicht mehr allein. Mehr als hundert Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler – verteilt über vier Kontinente – forschen fortan gemeinsam. Und tatsächlich: Sie finden heraus, dass eine spontane Punktmutation im Transkriptionsfaktor IRF4 zum Versagen der B- und T-Zellen führt und damit das Immunsystem schwächt. Die hochrenommierte Fachzeitschrift Science Immunology hat die Ergebnisse veröffentlicht.

Ein knapp einjähriger Junge wird um die Jahrtausendwende in die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Ulm eingeliefert. Er zeigt Anzeichen einer massiven Immunschwäche: wiederholte Infektionen der Atemwege, eine Lungenentzündung ausgelöst durch einen Pilz, dazu Pilzbefall an Händen und Füßen sowie alarmierend wenige Antikörper. Glücklicherweise schlägt die Behandlung mit Antikörperpräparaten und Mykostatika an, doch die Krankheitsursache bleibt lange im Dunkeln. Erst viele Jahre später gelingt es schließlich Wissenschaftlern des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT) des DRK-Blutspendedienstes herauszufinden, was dem lebensbedrohlichen Immundefizit des Jungen zugrunde liegt. Mit modernsten Methoden zur genetischen Sequenzierung bringen die Ulmer Forschenden eine spontane Genveränderung ans Licht: Betroffen ist der Transkriptionsfaktor IRF4. „Transkriptionsfaktoren binden an die DNA und steuern zellspezifisch die Aktivität von Genen. IRF4 ist dafür bekannt, dass er eine Schlüsselrolle bei der Ausbildung des adaptiven Immunsystems spielt. Wir haben vermutet, dass hier ein Zusammenhang besteht, konnten diesen aber damals noch nicht beweisen", erklärt Professor Hubert Schrezenmeier, der Ärztliche Direktor des IKT und des Instituts für Transfusionsmedizin.

Im Austausch mit internationalen Kooperationspartnern erfahren die Ulmer Forschenden von insgesamt sechs weiteren Fällen in fünf weltweit verteilten Familien. Ein Großteil dieser Kinder hatte identische, der Rest sehr ähnliche klinische Symptome wie der Ulmer Patient, und alle tragen die idente, spontan aufgetretene Mutation im Gen des Transkriptionsfaktors IRF4. Ein internationales Forschungskonsortium wird ins Leben gerufen aus Spezialistinnen und Spezialisten der Pädiatrie, der Humangenetik, der Transfusionsmedizin, Molekularbiologie und Immunologie. Beteiligt sind mehr als hundert Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Europa, den USA und Kanada, aus China und Australien. „Die transkontinentale Kooperation umspannte sechs Zeitzonen, von Vancouver über Shanghai bis Canberra", berichtet Dr. Klaus Schwarz, der am IKT die Abteilung für Molekulare Diagnostik leitet und zu den acht Koordinatoren der Studie gehört. Allein am Standort Ulm sind neben dem Institut für Transfusionsmedizin und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin auch Forschende aus den Instituten für Biophysik, für Physiologische Chemie und für Pathologie beteiligt.

Die jahrelangen Anstrengungen zahlen sich aus

Das Forschungsteam identifiziert nicht nur die gemeinsame genetische Besonderheit der sieben immunkranken Kinder, es gelingt ihm zudem, die biochemischen und zellbiologischen Mechanismen aufzudecken, die die Immunschwäche auslösen: Im Zuge einer genetischen Punktmutation wurde in der DNA-bindenden Domäne des Transkriptionsfaktors IRF4, genauer gesagt auf Position 95, die Aminosäure Threonin durch Arginin ausgetauscht. Die Mutation taucht nur auf einem Allel auf, und sie ist dominant. „Die Dominanz einer genetischen Variante ist bei angeborenen Immundefizienzen selten. Auch dass die Mutation bei den Kindern neu aufgetreten und bei den Eltern nicht zu finden ist, ist sehr, sehr ungewöhnlich", erläutert Privatdozent Dr. Ulrich Pannicke vom Institut für Transfusionsmedizin, der zu den acht Erstautoren der in Science Immunology veröffentlichten Studie gehört.

Außergewöhnlich sind auch die Auswirkungen der Mutation, die die Wissenschaftler erstmals als „multimorph" charakterisieren. Normalerweise führen Mutationen dazu, dass biologische Funktionen entweder verloren gehen, verstärkt werden oder dass neue hinzukommen. Bei dieser außergewöhnlichen T95R-Mutation im Transkriptionsfaktor IRF4 passiert all das auf einmal. „Es ist die erstmalige Beobachtung eines einzigartigen Phänomens", freut sich Dr. Pannicke. Durch bioinformatische Analysen, die unter anderem am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin durchgeführt

wurden, konnte nachgewiesen werden, dass das mutierte IRF4-Protein nicht nur an bislang bekannte DNA-Bindungsstellen bindet – und das je nach Kontext sowohl stärker als auch schwächer –, sondern auch an Stellen des Genoms, wo es gar nicht binden sollte.

Das Versagen der B- und der T-Zellen ist letztendlich der Grund für die Immunschwäche

Das ungewöhnliche Bindeverhalten des mutierten Transkriptionsfaktors IRF4 bleibt für den Organismus, insbesondere für das adaptive Immunsystem, nicht folgenlos. Die B-Zellen reifen nicht richtig aus und können keine Antikörper bilden. Für die T-Zellen wurde beobachtet, dass diese sich zwar regulär teilen, aber ebenso Ausreifungs- und Funktionsstörungen aufweisen. Unter anderem werden spezifische Zytokine nicht ausgeschüttet. Diese regulatorischen Proteine vermitteln Immunreaktionen und steuern Entzündungsprozesse; sie haben sozusagen eine interzelluläre Alarmierungsfunktion. Das Versagen der B- und der T-Zellen ist letztendlich der Grund für die Immunschwäche und erklärt die pathologische Infektanfälligkeit von Kindern mit dieser IRF4-Punktmutation. In Mausmodellen konnte dieser molekulargenetische Wirkmechanismus verifiziert werden.

Was bedeutet dies nun für die betroffenen Kinder, die über die letzten Jahre hinweg schon zu Jugendlichen und jungen Erwachsenen geworden sind? Die Forschenden hoffen, dass diese neuen Erkenntnisse in Zukunft nicht nur diagnostischen, sondern auch therapeutischen Nutzen haben werden. Bis es soweit ist, bleiben immerhin die konventionellen Behandlungsmethoden. Einige der Patienten wurden erfolgreich mit Stammzelltransplantationen behandelt. Andere erhalten lebenslange Injektionen mit Antikörpern, wie auch der Ulmer Patient.

Publikation:

A multimorphic mutation in IRF4 causes human autosomal dominant combined immunodeficiency. IRF4 International Consortium; Fornes O, Jia A, Kuehn HS, Min Q, Pannicke U, Schleussner N, Thouenon R, Yu Z, de Los Angeles Astbury M, Biggs CM, Galicchio M, Garcia-Campos JA, Gismondi S, Gonzalez Villarreal G, Hildebrand KJ, Hönig M, Hou J, Moshous D, Pittaluga S, Qian X, Rozmus J, Schulz AS, Staines-Boone AT, Sun B, Sun J, Uwe S, Venegas-Montoya E, Wang W, Wang X, Ying W, Zhai X, Zhou Q, Akalin A, André I, Barth TFE, Baumann B, Brüstle A, Burgio G, Bustamante JC, Casanova JL, Casarotto MG, Cavazzana M, Chentout L, Cockburn IA, Costanza M, Cui C, Daumke O, Del Bel KL, Eibel H, Feng X, Franke V, Gebhardt JCM, Götz A, Grunwald S, Hoareau B, Hughes TR, Jacobsen EM, Janz M, Jolma A, Lagresle-Peyrou C, Lai N, Li Y, Lin S, Lu HY, Lugo-Reyes SO, Meng X, Möller P, Moreno-Corona N, Niemela JE, Novakovsky G, Perez-Caraballo JJ, Picard C, Poggi L, Puig-Lombardi ME, Randall KL, Reisser A, Schmitt Y, Seneviratne S, Sharma M, Stoddard J, Sundararaj S, Sutton H, Tran LQ, Wang Y, Wasserman WW, Wen Z, Winkler W, Xiong E, Yang AWH, Yu M, Zhang L, Zhang H, Zhao Q, Zhen X, Enders A, Kracker S, Martinez-Barricarte R, Mathas S, Rosenzweig SD, Schwarz K, Turvey SE, Wang JY. Science Immunology 2023 Jan 20; 8(79): eade7953.
DOI: 10.1126/sciimmunol.ade7953. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36662884

Pressemitteilung

19.04.2023
Quelle: Universität Ulm

Weitere Informationen

Kontakt:
PD Dr. Ulrich Pannicke
Abteilung für Molekulare Diagnostik, Institut für Transfusionsmedizin
Universität Ulm
E-Mail: ulrich.pannicke(at)uni-ulm.de

- Universität Ulm