

Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen tragen in vieler Hinsicht eine besonders schwere Bürde – die Rarität führt dazu, dass die Diagnose oft erst mit großer Verzögerung gestellt wird. Darüber hinaus sind die Ursachen vieler seltener Erkrankungen immer noch unbekannt, einer der Gründe dafür, dass oft keine kurativen Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen.

Wir erforschen die genetischen Grundlagen von Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems und entwickeln auf der Basis dieses Wissens neue Therapieansätze. Die Aufklärung der genetischen Grundlagen seltener Erkrankungen kann auch neue biologische Prinzipien erhellen und damit die Grundlagenwissenschaften befruchten. Der Blick auf seltene Phänomene öffnet darüber hinaus ein neues Verständnis der Pathogenese von Erkrankungen, die sehr viel häufiger sind. Zum einen liegen oft ähnliche Pathomechanismen zugrunde, zum anderen wird auch bei häufigen Erkrankungen die Berücksichtigung individualspezifischer genetischer Prädispositionen immer wichtiger – dies kennzeichnet den Beginn der neuen Ära einer individualisierten Medizin.

Vor über 50 Jahren wurden erstmals Patienten beschrieben, die aufgrund des Fehlens von neutrophilen Granulozyten, wichtiger Abwehrzellen des Immunsystems, an schweren bakteriellen Infektionen starben. Technologische Fortschritte in der Typisierung und Sequenzierung von Genomen, verbunden mit den Errungenschaften des humanen Genomprojektes, erlaubten uns, in betroffenen Familien nach den genetischen Ursachen zu fahnden. Als Ursache dieser Erkrankung, der schweren kongenitalen Neutropenie, identifizierten wir Mutationen im Gen HAX1, dessen Genprodukt den programmierten Zelltod steuert. Da dieser Mechanismus nicht nur eine Rolle im blutbildenden System, sondern auch im zentralen Nervensystem spielt, ist dieser Krankheitsmechanismus auch für die Neurowissenschaften und das Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen von großer Bedeutung. Die Erstbeschreibung eines Immundefektsyndroms, welches durch ein Fehlen eines endosomalen Adapterproteins (P14/MAPBPIP) hervorgerufen wird, hat wichtige Erkenntnisse über die räumlich-zeitliche Organisation der Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren hervorgebracht – und wirft ein neues Licht auf die Pathophysiologie seltener Leukämievarianten, die sich durch Störungen der zellulären Differenzierung auszeichnen. Der genetische Blick auf Erkrankungen des Immunsystems zeigt auch, dass viele Erkrankungen, deren klinische Manifestation keine Veranlassung dazu gibt, eine Vielzahl von Untergruppen anzunehmen, in Wahrheit doch sehr heterogen sind. Dies wird am Beispiel eines neu entdeckten Krankheitsbildes deutlich. Ein Defekt im Gen G6PC3 führt zu einer Fehlfunktion des endoplasmatischen Retikulums mit dramatischen Folgen für die Bildung weißer Blutkörperchen und die normale Entwicklung des

Herzens sowie des Urogenitalsystems. Aufgrund erhöhter „Stressreaktionen“ in den Zellen aktivieren die Zellen ihre Signale für den programmierten Zelltod – Folge sind Missbildungen des Herzens, der Niere, des Innenohrs und ein weitgehendes Fehlen von neutrophilen Granulozyten. Da das betreffende Gen G6PC3 eine Schlüsselrolle im Zuckerstoffwechsel spielt, wird durch die Erforschung dieses seltenen Krankheitsbildes auch eine neue Rolle des Glukosestoffwechsels für die Homöostase des endoplasmatischen Retikulums und der Immunzellen sichtbar. Die Aufklärung weiterer Gendefekte wird dieses Puzzle komplettieren und weitere Signalwege darstellen.

Die Erforschung der genetischen Ursachen von Krankheiten hat auch ganz konkrete Auswirkungen auf die Wahl der Therapie. Dies wird illustriert durch die Entdeckung von Mutationen in den Genen des IL10 Rezeptors bei Kindern mit schweren entzündlichen Darmerkrankungen. Diese Erkrankungen ließen sich mit konventionellen Therapieoptionen bisher nicht heilen. Erst durch die Aufklärung der zu Grunde liegenden Gendefekte wurde es möglich, neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Heute können die betroffenen Patienten durch den Ersatz des Immunsystems dank einer allogenen Transplantation von Blutstammzellen geheilt werden. Ein weiteres Beispiel für klinische Implikationen der genetischen Forschung an seltenen Erkrankungen ist die Entwicklung der Gentherapie, mit deren Hilfe defekte Gene ersetzt werden können. Im Falle genetischer Bluterkrankungen beruht das Prinzip darauf, dass den Patienten Blutstammzellen entnommen werden und mit Hilfe von Genfähren dauerhaft genetisch korrigiert werden, indem eine gesunde Version des defekten Gens eingeschleust wird. Diese gentechnisch veränderten Stammzellen werden den Patienten wieder zurückgegeben und bilden dann ein korrigiertes Blut- und Immunsystem. In Hannover wurden weltweit erstmalig Patienten mit einem seltenen Immundefektsyndrom, dem Wiskott-Aldrich-Syndrom, durch Anwendung einer Gentherapie behandelt. Das Wiskott-Aldrich Syndrom zeichnet sich durch eine hohe Anfälligkeit für lebensbedrohliche Infektionen, Ekzeme sowie eine starke Blutungsneigung aus – nach erfolgreicher Gentherapie zeigen die Patienten ein gesundes Blut- und Immunsystem und sind, bislang ohne nennenswerte Nebenwirkungen, von ihrer Erkrankung geheilt.

Unser Forschungsansatz verknüpft in interdisziplinärer Weise medizinische Grundlagenforschung und klinische Praxis. Die klinische Charakterisierung von Erkrankungen ist die Grundlage für weiterführende genetische, immunologische und zellbiologische Analysen. Der Einsatz von neuen Methoden der Genetik, der Immunologie und der Zellbiologie wiederum erlaubt eine Aufklärung der Krankheitsmechanismen – und damit die Entwicklung neuer Therapien, letztlich auch neue Hoffnung für betroffene Patienten.