Forschungsschwerpunkte – Dr. med. Daniel Kotlarz, PhD

Analyse der genetischen und immunologischen Signaturen bei Patientinnen und Patienten mit frühkindlichen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) handelt es sich um chronische oder rezidivierende Entzündungen des Gastrointestinaltrakts. CED sind multifaktorielle Erkrankungen und die Ursachen sind bisher nur unzureichend aufgeklärt. Die Entstehung von CED wird durch Umweltfaktoren, Veränderungen der Darmflora, Störungen der epithelialen Schleimhautbarriere und Dysfunktionen des Immunsystems in genetisch prädisponierten Personen begünstigt. Die Pathogenese und der Krankheitsverlauf weisen dabei altersabhängige Charakteristika auf. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit frühkindlichen CED (Manifestationsalter < 6 Jahren) zeigen häufig einen schweren, lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf, der nicht auf konventionelle Therapien anspricht. Bedauerlicherweise gefährden die chronisch-rezidivierenden Verläufe die körperliche beziehungsweise psychosoziale Entwicklung der heranwachsenden Kinder und beeinträchtigen damit die Lebensqualität. Vor dem Hintergrund der charakteristischen Krankheitsmerkmale und des frühen Manifestationsalters wird bei Kleinkindern mit CED eine höhere genetische Belastung angenommen, da beispielsweise umweltbedingte Einflüsse noch nicht in demselben Maße wie bei Erwachsenen zur Pathogenese beitragen.

Der Fokus meiner wissenschaftlichen Arbeitsgruppe besteht in der Analyse von genetischen Signaturen und zugrunde liegenden molekularen Krankheitsmechanismen bei Kindern mit CED. In paradigmatischen Studien konnte ich als Erstautor in der Vergangenheit erstmals zeigen, dass frühkindliche CED durch Interleukin-10-Rezeptorgendefekte verursacht sein können (Glocker, Kotlarz, Boztug et al., *N Engl J Med* 2009). Die molekulare Aufklärung des zugrunde liegenden Immundefekts hat erstmals den rationalen Einsatz einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation als kurative Therapie für Patientinnen und Patienten mit CED ermöglicht (Kotlarz et al., *Gastroenterology* 2012). Unsere translationalen Studien haben verdeutlicht, dass (a) frühkindliche CED ein geeignetes „Modellsystem“ zur Erforschung von essenziellen regulatorischen Signalwegen der humanen intestinalen Immunität darstellen und (b) moderne genetische Diagnostikverfahren eine direkte therapeutische Relevanz für Kinder mit CED aufweisen können.

Um neue genetische Signaturen der frühkindlichen CED zu entschlüsseln, hat meine Ar-

beitsgruppe ein großes internationales Kollaborationsnetzwerk zu mehr als 150 klinischen Instituten etabliert und mittels genetischer Hochdurchsatzsequenzierverfahren eine der größten internationalen Kohorten an Patientinnen und Patienten mit frühkindlicher CED untersucht. Unsere Analysen haben mittlerweile bei circa 23 Prozent der Betroffenen monogenetische Krankheitsursachen aufklären können. Da es sich hierbei vornehmlich um primäre Immundefizienzen handelt, konnten unsere Studien für zahlreiche Kinder optimierte beziehungsweise kurative Therapien aufzeigen. In diesem Zusammenhang ist es unserem Forschungsteam gelungen, TGFB1- (Kotlarz et al., *Nat Genet* 2018), CASP8- (Lehle et al., *Gastroenterology* 2019) und RIPK1- (Li et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2019) Defizienzen als neue monogenetische Krankheitsursachen der frühkindlichen CED zu identifizieren.

Unsere Studien haben wichtige neue Einblicke in die Krankheitsentstehung geliefert, jedoch sind die zugrunde liegenden molekularen Krankheitsmechanismen noch nicht ausreichend erforscht, um zielgerichtete Therapien abzuleiten. Darüber hinaus sind bei 76 Prozent unserer Patientinnen und Patienten die Krankheitsursachen weiterhin völlig unklar. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur Anwendung innovativer Untersuchungsmethoden, um die Pathogenese der frühkindlichen CED weiter aufzuklären. Daher verfolgt meine Arbeitsgruppe das Ziel, die genomischen Analysen in einem systembiologischen Ansatz durch weitere analytische Hochdurchsatzmethoden (Multi-Omics-Verfahren) zu komplementieren. Um zudem die molekularen Pathomechanismen monogenetischer Defekte funktionell zu erforschen, haben wir eine umfassende experimentelle Plattform mit innovativen humanen Krankheitsmodellen etabliert. So werden Krankheitsursachen an primären Patientenzellen, heterologen genetisch-modifizierten zellulären Modellen (lentiviraler Gentransfer, CRISPR/Cas9-vermittelte Genom-Editierung), induzierten pluripotenten Stammzellen, intestinalen Organoiden (3-D-Mini-Därme) und humanisierten Mausmodellen analysiert.

Meine biomedizinische Forschung liefert anhand der Erforschung von monogenetischen Entitäten der CED wichtige grundlegende Einblicke in die Regulierung der humanen Immunhomöostase und intestinalen Inflammation. Dieses Wissen dient dabei als Katalysator zur Entwicklung innovativer Diagnoseverfahren und personalisierter Therapiestrategien für Kinder mit lebensbedrohlichen CED. Ausgehend von frühkindlichen CED als Modellerkrankung hat unsere translationale Forschung auch das Potenzial, neue Biomarker und Therapieprinzipien für häufige inflammatorische oder immunologische Erkrankungen zu entschlüsseln.