



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Was gibt es Neues bei den Immundefekten?

Michael H. Albert
Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU
München



Was kann es Neues geben?

1. Neue Krankheiten
2. Neue Gene, alte Krankheiten
3. Neue oder bessere Therapien
4. Bessere Diagnostik

1. Neue Krankheiten – IL10R

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor

Erik-Oliver Glocker, M.D., Daniel Kotlarz, M.D., Kaan Boztug, M.D.,
E. Michael Gertz, Ph.D., Alejandro A. Schäffer, Ph.D., Fatih Noyan, Ph.D.,
Mario Perro, M.Sc., Jana Diestelhorst, B.Sc., Anna Allroth, M.D.,
Dhaarini Murugan, M.Sc., Nadine Hätscher, B.Sc., Dietmar Pfeifer, M.D.,
Karl-Walter Sykora, M.D., Martin Sauer, M.D., Hans Krejpe, M.D.,
Martin Lacher, M.D., Rainer Nustede, M.D., Cristina Woellner, M.Sc.,
Ulrich Baumann, M.D., Ulrich Salzer, M.D., Sibylle Koletzko, M.D.,
Neil Shah, M.D., Anthony W. Segal, M.D., Axel Sauerbrey, M.D.,
Stephan Buderus, M.D., Scott B. Snapper, M.D., Ph.D., Bodo Grimbacher, M.D.,
and Christoph Klein, M.D., Ph.D.

IL-10 Rezeptordefekt

Symptome:

- **Schwere entzündliche Darmerkrankung (Colitis) im ersten Lebensjahr**
- Abszesse
- Follikulitis
- Bakterielle (Infektionen)

Ursache:

- Homozygote Mutationen in den Genen IL10RA oder IL10RB
- Verlust der IL-10 Signalübermittlung (anti-entzündlich)

Therapie:

- Allogene Hämatopoietische Stammzelltransplantation

IL-10 Rezeptordefekt



1. Neue Krankheiten – STIM1 und ORAI1

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

STIM1 Mutation Associated with a Syndrome of Immunodeficiency and Autoimmunity

Capucine Picard, M.D., Ph.D., Christie-Ann McCarl, B.S., Alexander Papolos, B.S., Sara Khalil, B.S., Kevin Lüthy, Claire Hivroz, Ph.D., Françoise LeDeist, M.D., Ph.D., Frédéric Rieux-Laucat, Ph.D., Gideon Rechavi, M.D., Anjana Rao, Ph.D., Alain Fischer, M.D., Ph.D., and Stefan Feske, M.D.

ORAI1 deficiency and lack of store-operated Ca^{2+} entry cause immunodeficiency, myopathy, and ectodermal dysplasia

Christie-Ann McCarl, BS,^{1,2*} Capucine Picard, MD, PhD,^{1,3,4*} Sara Khalil, BS,^{5*} Takumi Kawasaki, PhD,⁶ Jens Röther,⁶ Alexander Papolos, BS,⁷ Jeffery Kutok, MD,⁸ Claire Hivroz, PhD,^{4,1} Françoise LeDeist, MD, PhD,^{4,1} Katrin Plogmann, DMD,⁹ Stephan Ehl, MD,⁹ Gundula Notheis, MD,¹⁰ Michael H. Albert, MD,¹¹ Bernd H. Belohradsky, MD,¹² Janbernd Kirschner, MD,¹³ Anjana Rao, PhD,^{14,15} Alain Fischer, MD,^{16,17,18} and Stefan Feske, MD^{19,20} New York, NY, Boston, Mass, Paris, France, Montreal, Quebec, Canada, and Freiburg and Munich, Germany

STIM1 und ORAI1 Defekt

Symptome:

- **Kombinierter Immundefekt**
- **Muskelschwäche, muskuläre Hypotonie**
- **Anhidrotische, ektodermale Dysplasie**

Ursache:

- Homozygote Mutationen in den Genen STIM1 oder ORAI1
- Defekt des Calciumeinstroms in die Zelle

Therapie:

- Allogene Hämatopoietische Stammzelltransplantation korrigiert nur den Immundefekt!
- Physiotherapie

1. Neue Krankheiten – ITK

Research article



Girls homozygous for an IL-2–inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation

Kirsten Huck,¹ Oliver Feyen,¹ Tim Niehues,² Franz Rüschemdorf,³ Norbert Hübner,³ Hans-Jürgen Laws,¹ Tanja Teliéps,¹ Stefan Knapp,⁴ Hans-Heinrich Wacker,⁵ Alfons Meindl,⁶ Hassan Jumaa,⁷ and Arndt Borkhardt¹

¹Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Centre for Child and Adolescent Health, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany. ²Centre for Child and Adolescent Health, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld, Germany. ³Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin, Germany. ⁴Structural Genomics Consortium, Nuffield Department of Medicine, and Department of Clinical Pharmacology, University of Oxford, Headington, Oxford, United Kingdom. ⁵Joint Practice for Hematopathology, Kiel, Germany. ⁶Klinikum rechts der Isar, Technische Universität, Munich, Germany. ⁷Department of Molecular Immunology, Max Planck Institute of Immunobiology, Freiburg, Germany.

ITK Defekt

Symptome:

- Vergleichbar mit XLP bei Jungen
- **EBV assoziiertes lymphoproliferatives Syndrom**

Ursache:

- Homozygote Mutationen im ITK Gen
- Fehlende NKT-Zellen
- Inadäquate Immunantwort auf EBV

Therapie:

- Allogene Hämatopoietische Stammzelltransplantation?

2. Neue Gene, alte Krankheiten

CVID

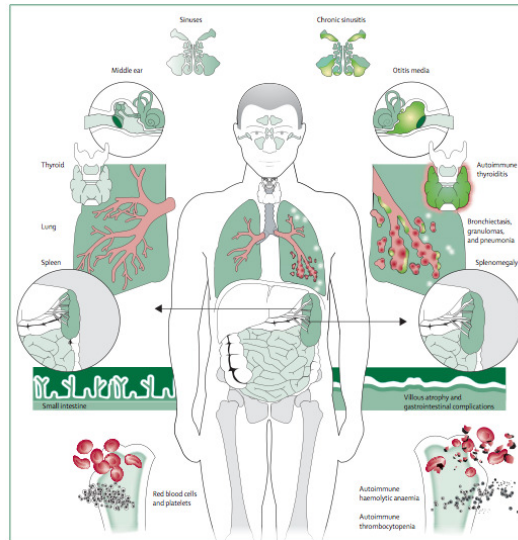
SCID

Hyper-IgE Syndrom

2. Neue Gene, alte Krankheiten - CVID

CVID:

- Antikörpermangel
- defekte B-Zellreifung



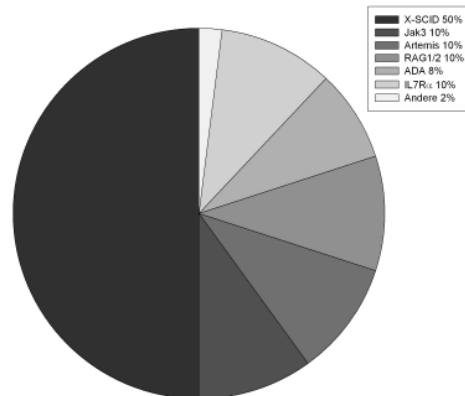
CVID – genetische Ursachen

Genetische Ursache	Vererbung	Häufigkeit bei CVID
BAFF	autosomal rezessiv	<2%
TAC1	autosomal dominant	10-20%
ICOS	autosomal rezessiv	<2%
CD19	autosomal rezessiv	<1%

2. Neue Gene, alte Krankheiten - SCID

SCID:

- Schwerer T- und B- (und NK-) Zelldefekt



2. Neue Gene, alte Krankheiten - SCID



Research article

DNA-PKcs:
T-B- SCID

A DNA-PKcs mutation in a radiosensitive T-B- SCID patient inhibits Artemis activation and nonhomologous end-joining

Mirjam van der Burg,¹ Hanna Ijspeert,^{1,2} Nicole S. Verkaik,² Tubu Turul,³ Wouter W. Wiegant,⁴ Keiko Morotomi-Yano,⁵ Pierre-Olivier Mari,² Bhan Tezcan,⁶ David J. Chivers,⁷ Malgorzata Z. Zdzienicka,^{4,8} Jacques J.M. van Dongen,¹ and Dik C. van Gent²

¹Department of Immunology and ²Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus Medical Center, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands, ³Department of Immunology, Hacettepe University Children's Hospital, Ankara, Turkey, ⁴Department of Toxicogenetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, ⁵Division of Molecular Radiation Biology, Department of Radiation Oncology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA, ⁶Department of Molecular Cell Genetics, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland,

Coronin-1A:
T-B+ SCID

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Associated with a Coronin-1A Mutation and a Chromosome 16p11.2 Deletion

Lawrence R. Shioy,^{b,*} Kenneth Paris,^{d,*} Matthew C. Akana,^c Jason G. Cyster,^b Ricardo U. Sorensen,^d and Jennifer M. Puck^{a,*}

^a Department of Pediatrics, Institute for Human Genetics and UCSF Children's Hospital, ^b Biomedical Sciences Graduate Program, Department of Microbiology and Immunology and Howard Hughes Medical Institute and ^c Cardiovascular Research Institute, University of California San Francisco, San Francisco, CA and ^d Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center and Children's Hospital, New Orleans, LA

2. Neue Gene, alte Krankheiten – autosomal rezessives Hyper-IgE Syndrom - DOCK8

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combined Immunodeficiency Associated with *DOCK8* Mutations

Qian Zhang, M.D., Jeremiah C. Davis, M.P.H., Ian T. Lamborn, B.S., Alexandra F. Freeman, M.D., Huie Jing, Ph.D., Amanda J. Favreau, B.S., Helen F. Matthews, B.S.N., Joie Davis, M.S.N., Maria L. Turner, M.D., Gulbu Uzel, M.D., Steven M. Holland, M.D., and Helen C. Su, M.D., Ph.D.

Immune deficiencies, infection, and systemic immune disorders

Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (*DOCK8*) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome

Karin R. Engelhardt, Dr.^{1*} Sean McGhee, MD,^{2**} Sabine Winkler, MSc,³ Atfa Sassi, PhD,⁴ Cristina Woellner, MSc,⁵ Gabriela Lopez-Herrera, PhD,⁶ Andrew Chen,⁷ Hong Sook Kim, PhD,⁸ Maria Garcia Lloret, MD,⁹ Ilka Schulze, MD,¹⁰ Stephan Eh, MD,¹¹ Jens Thiel, MD,¹² Dietmar Pfeifer, Dr,¹³ Hendrik Veelken, MD,¹⁴ Tim Viehues, MD,¹⁵ Kathrin Sapermann, MD,¹⁶ Sebastian Weinspach, MD,¹⁷ Ismail Reisli, MD,¹⁸ Sevgi Keles, MD,¹⁹ Farah Genel, MD,²⁰ Necil Kutuculer, MD,²¹ Yildiz Camcoğlu, MD,²² Ayper Somer, MD,²³ Elif Karakoc-Aydiner, MD,²⁴ Isil Barlan, MD,²⁵ Andrew Gannery, MD,²⁶ Ayse Metin, MD, PhD,²⁷ Aydan Degerliyurt, MD,²⁸ Maria C. Pietrogrande, MD,²⁹ Mehdi Yeganeh, MD,³⁰ Zelina Baz, MD,³¹ Salem Al-Tamemi, MD,³² Christoph Klein, MD, PhD,³³ Jennifer M. Puck, MD,³⁴ Steven M. Holland, MD,³⁵ Edward R. B. McCabe, MD, PhD,³⁶ Bodo Grimbacher, MD,^{37***} and Talal A. Chatila, MD, MSc^{38***} *London and Newcastle upon Tyne, UK; Los Angeles and San Francisco, Calif; Tunis, Tunisia; Freiburg, Krefeld, Düsseldorf, and Hannover, Germany; Izmir, Istanbul, and Ankara, Turkey; Milan, Italy; Tehran, Iran; Beirut, Lebanon; Muscat, Oman; and Bethesda, Md*

DOCK8 Defizienz

Häufig türkische Patienten

Symptome:

- Schweres Ekzem
- Bakterielle und virale Hautinfektionen (Herpes simplex, HPV)
- Rezidivierende Pneumonien/Atemwegsinfektionen
- Hohe IgE-Spiegel
- Eosinophilie
- Nahrungsmittelallergien
- **Hohes Risiko für epitheliale Tumoren**

Ursache:

- Homozygote Mutationen/Deletionen im DOCK8 Gen

Therapie:

- Allogene Hämatopoietische Stammzelltransplantation?

DOCK8 Defizienz - Fallbeispiel

1999: 2 Jahre altes türkisches Mädchen mit schwerem Ekzem, rezidivierender obstruktiver Bronchitis, multiple Nahrungsmittelallergien, mukokutane Candidiasis, viele Mollusken.

Immunologische Diagnostik: Reduzierte T-Zellzahl und –funktion, stark erhöhtes IgE, Eosinophilie.

Pulmonologische Diagnostik: Interstitielle Lungenerkrankung mit obstruktiv-restriktiver Komponente.

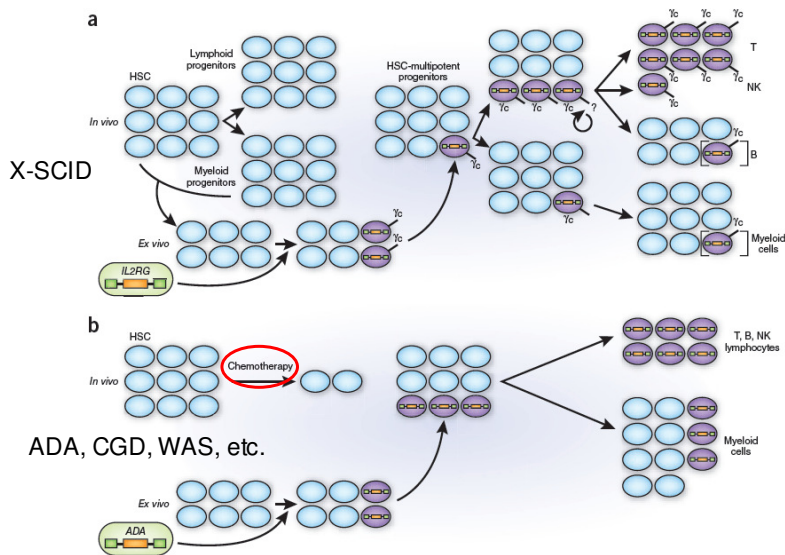
Therapie: Immunglobuline, Antibiotikaprophylaxe.

Neue oder bessere Therapien

Gentherapie

Hämatopoietische Stammzelltransplantation

Gentherapie



Fischer, Nature Immunol 2010

Gentherapie

Table 1. Preclinical and clinical gene therapy studies for primary immune deficiencies (PID).

Preclinical studies	Clinical studies
SCID due to deficiency of	ADA-SCID
-RAG-1	SCID-X1
-RAG-2	CGD
-Artemis	JAK3-SCID
-IL7R	LAD
-PNP	WAS
SAP-deficiency	
CD40L deficiency	
X-linked agammaglobulinemia	
IPEX	

CGD indicates chronic granulomatous disease; LAD, leukocyte adhesion deficiency; IPEX, Immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked.

Aiuti, Hematology 2009

Gentherapie – ADA-SCID

Study	No. pts treated	Conditioning	Longest follow-up	Efficacy	Toxicity
HSR-TIGET ^{11,14}	15	Busulfan (4 mg/kg)	8 y	Yes	No
GOSH ^{11,19}	5	Melphalan (140 mg/m ²)	5,5 y	Yes	No
CHLA/NIH ¹⁷	4	No	8 y	No	No
CHLA/NIH ^{11,17,18}	6	Busulfan (75-90 mg/m ²)	2 y	Yes	Pancytopenia

GOSH indicates Great Ormond Street Hospital; CHLA, Children's Hospital Los Angeles.

Aiuti, Hematology 2009

Gentherapie – X-SCID

Study	No. pts treated	Longest follow-up	Efficacy	Toxicity
Hôpital Necker ^{22,25}	10	10 y	Yes	T-cell leukemia (4 pts)
GOSH ^{23,24}	10	7 y	Yes	T-cell leukemia (1 pt)
GOSH, Necker, ²⁷ NIH ²⁶	5 (age 10-20)	3 y for pts with engraftment	No, improvement in 1 pt	No

GOSH indicates Great Ormond Street Hospital.

Aiuti, Hematology 2009

Studie (Paris):

- 1 Patient Therapieversagen -> SZT
- 3/4 Leukämiepatienten am Leben (2 Chemo/1 SZT)
- 7/10 ohne SZT am Leben, alle mit guter T-Zellfunktion
- aber 3/7 dauerhaft Immunglobuline

Gentherapie – X-CGD

Studie (Frankfurt/Zürich):

- 3 Patienten (2 Erwachsene/1 Kind)
- 1 Patient (Kind) vorübergehender Effekt -> Überwinden der unkontrollierten Aspergillose -> SZT
- 2 Patienten -> MDS, einer verstorben, einer SZT

Stein, Nature Med 2010

Gentherapie – WAS

Studie (Hannover):

- 10 Patienten behandelt (2006-2009)
- 9 Patienten erfolgreich, Verschwinden der Krankheitssymptome
- 1 Patient Therapieversagen -> SZT
- Noch sehr kurze Nachbeobachtungszeit

Boztug, Klein, personal communication

Fazit:

- Gentherapie von PID ist ein hoffnungsvoller Therapieansatz.
- Sicherheit muss durch bessere Vektoren verbessert werden.
- Langzeitbeobachtung erforderlich.
- Klinische Studien in ausgewählten Zentren.

Stammzelltransplantation

- Kontinuierliche Verbesserung der Methoden
 - Bessere Spenderauswahl
 - Bessere virologische Überwachung
 - Neue Antimykotika
 - Frühere Indikationsstellung
- Verbesserung der Heilungsraten
- Erweiterung der Indikationen

Stammzelltransplantation

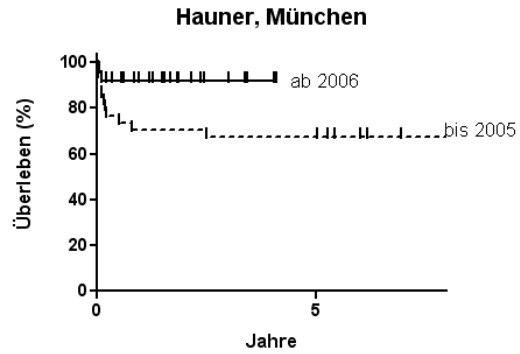
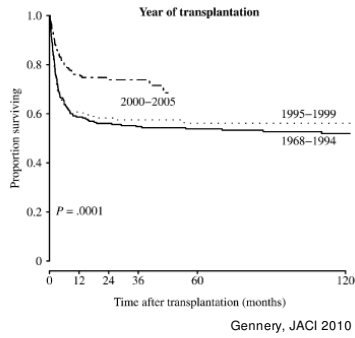
Immune deficiencies, infection, and systemic immune disorders

Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better?

Andrew R. Gennery, MD,^{a,b*} Mary A. Slatter, MD,^{a,b*} Laure Grandin, MSc,^c Pierre Taupin, MD,^c Andrew J. Cant, FRCP,^b Paul Veys, FRCP,^f Persis J. Amrolia, FRCP,^f H. Bobby Gaspar, PhD,^f E. Graham Davies, FRCPCH,^f Wilhelm Friedrich, PhD,^g Manfred Hoenig, MD,^h Luigi D. Notarangelo, MD,^h Evelina Mazzolari, MD,^h Fulvio Porta, MD,^h Robert G. M. Bredius, PhD,ⁱ Arjen C. Lankester, PhD,ⁱ Nico M. Wulffraat, PhD,^j Reinhard Seger, MD,^k Tayfun Güngör, MD,^k Anders Fasth, PhD,^l Petr Sedláček, PhD,^m Benedicte Neven, MD,^d Stephane Blanche, MD,^d Alain Fischer, PhD,^d Marina Cavazzana-Calvo, PhD,^{o*} and Paul Landais, PhD,^{o*} on behalf of members of the Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency *Newcastle Upon Tyne and London, United Kingdom, Paris, France, Ulm, Germany, Brescia, Italy, Leiden and Utrecht, The Netherlands, Zurich, Switzerland, Göteborg, Sweden, and Prague, Czech Republic*

JACI 2010

Stammzelltransplantation - Überleben

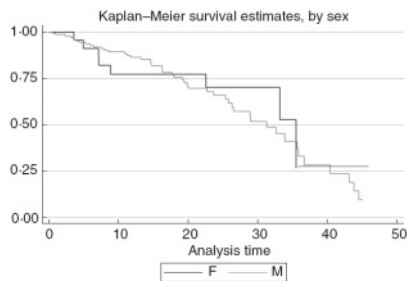


SZT – Erweiterung der Indikationen

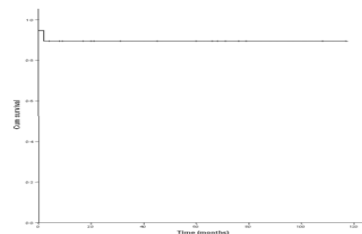
Beispiel CGD:

Bisher: SZT für alle Patienten mit Geschwisterspender oder mit mehr als einer lebensbedrohlichen Komplikation.

Aber:



Jones et al, Clin Exp Immunol 2008



Senci et al, Br J Hematol 2008

Deshalb:

SZT auch für Patienten mit inflammatorischen Komplikationen
(Colitis, Lungenerkrankung)
SZT vom Fremdspender

Stammzelltransplantation - NBS

Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome

MH Albert¹, AR Gennery², J Greil³, CM Cale⁴, K Kalwak⁵, I Kondratenko⁶, W Mlynarski⁷,
G Notheis¹, M Führer¹, I Schmid¹ and BH Belohradsky¹

¹Departments of Pediatric Hematology/Oncology and Infection/Immunity, Dr von Haunersches Kinderspital der LMU, Munich, Germany; ²Institute of Cellular Medicine, Department of Pediatric Immunology, University of Newcastle upon, Tyne, UK; ³Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital, Heidelberg, Germany; ⁴Department of Immunology, Great Ormond Street Hospital, London, UK; ⁵Department of Pediatric Hematology/Oncology/BMT, Wroclaw, Poland; ⁶Department of Immunology, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia and ⁷Department of Pediatrics, Oncology, Hematology & Diabetology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

BMT 2010

9 Patienten transplantiert, davon 7 mit reduzierter Konditionierung
7 wegen Leukämie/Lymphom
7/9 am Leben
Alle 7 vom Immundefekt geheilt
1 Patient mit schwerer chronischer GVHD
Bisher keine Zweittumoren, bis 10 Jahre follow-up

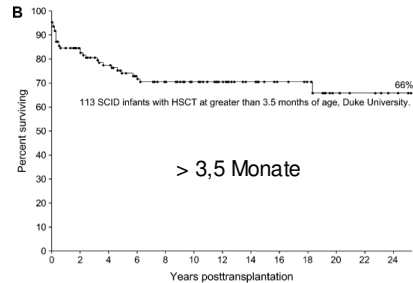
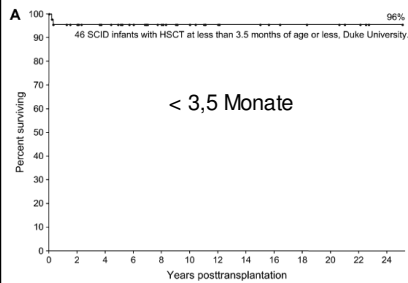
SCID Neugeborenenenscreening

Voraussetzungen für ein Screening:

- die Krankheit muss für die Volksgesundheit von Bedeutung sein
- sie muss gut bzw. bei früherer Erkennung deutlich besser behandelbar sein
- das Testverfahren soll eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, d.h. der Test soll die gesuchte Erkrankung (die bestehenden Risikofaktoren) mit möglichst großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen können.
- die Untersuchung soll zeit- und kostengünstig sein.
- die Untersuchung soll den zu Untersuchenden möglichst wenig belasten.

SCID Neugeborenencreening

Warum?



	Known affected relative (18% of the 39 cases)	Negative family history (82% of the 39 cases)
No. of infants	7	32
Mean age of SCID diagnosis	2 mo	9 mo (1 at autopsy)
Received HSCT or ADA treatment (mean age)	7 (mean age of 3 mo), all had HSCT	24 (mean age of 9.5 mo); 8 died without HSCT or ADA
Survival after BMT or ADA treatment	7/7 (100%)	14/24 (58%); 8 died after HSCT, 2 with ADA
Overall survival to 2.5 y or more	100%	44%

Puck JACI 2007

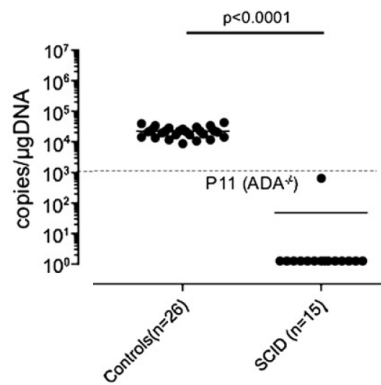
SCID - Neugeborenencreening

Kostenträger
 gesetzlich versichert
 Patient ohne Rückmeldung
 Nr. der Krankenkasse
 Name der Krankenkasse
 Mutter
 Nachname
 Vorname
 Adresse
 Postleitzahl Ort
 Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl
 Geburtsdatum
 Geburtsort
 Geburtsgewicht bzw. Gewicht bei Aufnahme
 Geschlecht
 Ernährung
 Z.n. Transfusion
 Z.n. Dopamin-Gabe
 Z.n. Problemnahrung
 Problemnahrungsmittel
 Gestationsdauer
 Stillmethode
 Stillmenge
 Stillzeitpunkt
 Sonstige (z.B. Nummer der Entlassungskarte, positive Familienanamnese etc.)
 ABCDEF
 1234567890
 01.2009 CP



„T cell receptor excision circles“
TRECs

SCID - Neugeborenencreening



- Hohe Sensitivität
- Hohe Spezifität
- Kosten: etwa 3\$ pro Probe
- Dauer: 1 Tag

TRECs

Yamaguchi, Journal of Pediatrics 2009

SCID Neugeborenencreening

- die Krankheit muss für die Volksgesundheit von Bedeutung sein
- sie muss gut bzw. bei früherer Erkennung deutlich besser behandelbar sein
- das Testverfahren soll eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, d.h. der Test soll die gesuchte Erkrankung (die bestehenden Risikofaktoren) mit möglichst großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen können.
- die Untersuchung soll zeit- und kostengünstig sein.
- die Untersuchung soll den zu Untersuchenden möglichst wenig belasten.



SCID - Neugeborenencreening

Statewide Newbom Screening for Severe T-Cell Lymphopenia

Routes, JAMA 2010

- Pilotprogramm in Wisconsin, 1.1.2008-31.12.2008
- Genau 71.000 Neugeborene gescreent
- 17 Kinder mit mindestens einem positiven Test
- 11/17 durch FACS Analyse überprüft
- 8/11 mi T-Zelldefizienz
 - 2 di George-Syndrom
 - 3 T-Zellverlust aufgrund von gastrointestinalen Fehlbildungen
 - 2 „idiopathische“ T-Zell Lymphopenie
 - 1 Erholung der T-Zellzahlen nach 6 Monaten
 - 1 Persistierender T-Zelldefekt, Infektionen, älteres Geschwister betroffen
 - 1 Rac2 Mutation -> Nabelschnurbluttransplantation

SCID - Neugeborenencreening



THE SECRETARY OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
WASHINGTON, D.C. 20201

May 21, 2010

The Secretary also adopts the Committee's recommendation to adopt the SACHDNC's addition of SCID as a core condition to the Recommended Uniform Screening Panel, and related T-cell lymphocyte deficiencies to the list of secondary targets as a comprehensive entity as a national standard

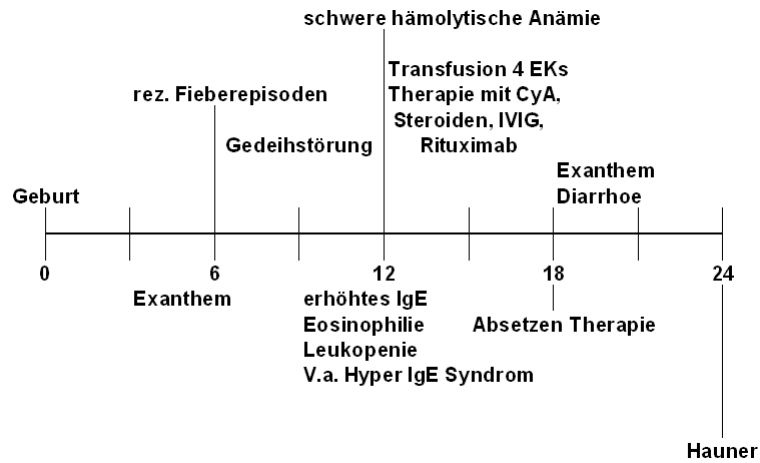
Sincerely,


Kathleen Sebelius



Seit 16.8.2010: Screening aller Neugeborenen in
Kalifornien (520.000 Geburten/Jahr)

Fallbeispiel



Fallbeispiel

Diagnose:

- RAG1 SCID
- GVHD der Haut nach Transfusion von unbestrahlten Erythrozytenkonzentraten

Therapie:

- SZT vom HLA-kompatiblen Fremdspender
- Konditionierung mit Fludarabin, Melphalan, Campath