LS16-060 - Systems precision medicine of inborn errors of the immune system (PrecisePID)

Zusammenfassung

Genetische Erkrankungen, welche das Immunsystem beeinträchtigen, auch als angeborene Immunitätsfehler (inborn errors of immunity, IEI) bezeichnet, sind seltene und schwere Erkrankungen, die dazu führen, dass betroffene Patienten - hauptsächlich Kinder – nicht in der Lage sind Infektionen zu bekämpfen. IEI sind häufig mit einer komplexen Dysregulation des Immunsystems verbunden, welche zu Entzündungen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Tumoren führt. Obwohl bisher bereits mehr als 400 IEI-Entitäten entdeckt wurden, leiden zahlreiche Patienten an noch nicht diagnostizierten IEI-Entitäten. Diese Vielfalt und unvollständiges Wissen machen die Diagnose von Patienten zu einer sehr herausfordernden Aufgabe. Eine frühzeitige Diagnose ist wiederum von entscheidender Bedeutung, um angepasste Behandlungen für Erkrankungen zu implementieren, die sich im Laufe der Zeit oft verschlimmern und tödlich enden, wenn effiziente Behandlungen nicht umgesetzt werden.

In diesem Zusammenhang bestand das PrecisePID-Projekt darin, eine Kombination aus innovativen genetischen, zellbiologischen und bioinformatischen Methoden anzuwenden, um die Diagnose mehrerer Patienten zu beschleunigen, die an dieser heterogenen Gruppe seltener Krankheiten leiden.

Die Suche nach dem molekularen Ursprung einer Krankheit bei einem bestimmten Patienten besteht darin, Mutationen in einem Gen zu identifizieren, die eine präzise Fehlfunktion der Immunzellen verursachen. Obwohl Sequenzierungsansätze seit einigen Jahren eine schnelle Sequenzierung des gesamten Genoms eines Patienten ermöglichen, ist die Suche nach krankheitsverursachenden Mutationen aufgrund der Diversität des Genoms zwischen Individuen nicht einfach (Tausende von genetischen Varianten sind in jedem Individuum vorhanden). Ein wichtiger Schritt zur Aufklärung der defekten Gene, die bei einzelnen Patienten Krankheiten verursachen, war die kontinuierliche Verbesserung unserer Pipeline zur Sequenzierung des Exoms (Teil des Genoms, der die Gene umfasst), zur Verarbeitung der Sequenzierdaten und zum Filtern der genetischen Varianten.

Parallel dazu haben wir innovative Mikroskopieansätze implementiert, um die Analyse von Funktionsstörungen in den Immunzellen der Patienten zu beschleunigen. Dies ermöglichte die parallele Bewertung von Primärzellen mehrerer Patienten und gesunder Spender, die als Kontrollen dienten. Dieser Ansatz wurde auch verkleinert, um mit den sehr begrenzten Mengen an Zellen kompatibel zu sein, die aus kleinen Blutproben gewonnen wurden (die in den meisten Fällen von kranken Kindern erhalten wurden).

Anschließend wurden sowohl die genetische Daten als auch die Daten zur Funktion der Immunzellen mit bioinformatischen Werkzeugen kombiniert, wobei Informationen von nicht diagnostizierten Patienten mit denen von bereits diagnostizierten Patienten verglichen wurden. Der Vergleich mehrerer Patienten ermöglichte den Rückschluss auf Krankheitsmechanismen bei noch nicht diagnostizierten Patienten. Schließlich lieferte unser experimenteller Workflow Unterstützung für eine präzise Diagnose von Patienten.

Durch das Projekt konnten wir vier neue IEI-Entitäten identifizieren und mechanistisch aufarbeiten, sowie die molekulare Etiologie bei mehr als 100 Patienten untersuchen. Es ist anzumerken, dass unsere Plattform darüber hinaus vielversprechend für die Implementierung von Medikamenten-Screens ist, die für einzelne Patienten personalisiert werden können. Wir glauben, dass die Kombination von Innovationen, die wir zur Umsetzung des PrecisePID-Projekts kombiniert haben, auch auf andere Bereiche seltener Krankheiten übertragen werden kann. Darüber hinaus sind die grundlegenden Erkenntnisse, die durch die Untersuchung dieser seltenen Immundefekte gewonnen wurden, von

einzigartigem Wert für das Verständnis der Immunantworten gegen Infektionserreger und Tumoren.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Immunology (40%) | Human genetics (30%) | Systems biology (30%)

Schlagworte:
primary immunodeficiency, high-throughput sequencing, high-content imaging, immune cell function, systems medicine

---

Principal Investigator:	Kaan Boztug
Institution:	LBI Rare and Undiagnosed Diseases
Co-Principal Investigator(s):	Loïc Dupré (Austrian Academy of Sciences - CeMM - Research Center for Molecular Medicine) Jörg Menche (Austrian Academy of Sciences - CeMM - Research Center for Molecular Medicine)

Status: Abgeschlossen (01.03.2017 – 28.02.2021)
GrantID: 10.47379/LS16060

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://wwtf.at/funding/programmes/ls/LS16-060/