



## PRESSEINFORMATION

### Entdeckung von neuem Faktor für die Entstehung von kindlichem Lymphdrüsenkrebs.

**Wien, 18.09.2019:** Das Immunsystem ist hochgradig komplex und bis heute nicht im Detail entschlüsselt. Nur das reibungslose Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren garantiert eine zuverlässige und richtige Immunantwort in einem gesunden Körper. Fehlregulierte Immunantworten sind wesentliche Grundursachen für eine Vielzahl von Krankheiten wie Krebs, Autoimmunität und Immundefizienz.

Eine kürzlich im renommierten Journal *Blood* veröffentlichte Studie unter der Leitung von Kaan Boztug, Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung, dem Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), angegliederter Gruppenleiter am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und Associate Professor an der Medizinischen Universität Wien untersuchte gemeinsam mit WissenschaftlerInnen aus Israel, Deutschland, der Türkei, Kolumbien, Argentinien und den USA vier PatientenInnen aus unabhängigen Familien mit Malignität, Autoimmunität und Immunschwäche. Alle untersuchten PatientenInnen hatten eine Keimbahnmutation im Gen für CD137, die zu einer Dysfunktion des Ko-Rezeptorproteins CD137 führten. Diese Fehlfunktion beeinträchtigte entscheidende Faktoren für die Immunüberwachung, insbesondere für die Abwehr von Virusinfektionen und die Entstehung von Lymphdrüsenkrebs auf der Basis einer Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektion. „Wir haben in dieser Studie somit nicht nur ein neues Tumorprädispositionssyndrom insbesondere für kindliche Lymphome entdeckt, sondern lernen zugleich Grundlegendes über die Funktion von CD137 im Immunsystem“ sagt Kaan Boztug, gemeinsam korrespondierender und Letztautor mit den Kollegen Raz Somech vom Chaim Sheba Medical Center in Tel Aviv und Christoph Klein vom Dr. von Hauner Kinderspital der LMU München.

#### Der Krankheitsmechanismus im Detail

Ko-Rezeptoren spielen eine grundlegende Rolle bei der Regulierung und Feinabstimmung der Signalstärke von sogenannten Antigenrezeptoren, mit deren Hilfe Immunzellen Fremdkörper erkennen. Eine fehlerhafte Funktion dieser Immunrezeptoren kann zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunkrankheiten und Krebs führen. CD137 oder 4-1BB ist ein ko-stimulatorisches Molekül, das häufig auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird, um eine gute T-Zell-Funktion zu gewährleisten. Jüngere Studien untersuchen CD137 auch als attraktives Ziel für die Krebsimmuntherapie.

EBV ist ein Herpesvirus, das mehr als 90% aller Menschen infiziert und lebenslang latent im Körper bleibt. Bei Personen mit beeinträchtigter T-Zell-Funktion kann eine EBV-Infektion zu lymphoproliferativen Erkrankungen bis hin zu bösartigen Lymphomen führen. Ko-Erstautorin Marini Thian führt aus: „Für mich als Biologin und PhD Studentin im Labor ist es aufregend zu sehen, wie wir in dieser Studie eine Brücke schlagen konnten von einer tiefreichenden



genetischen Analyse bis zum Verständnis der gestörten Immunantwort insbesondere auf EBV Virus Infektion“.

Krankheiten, die durch einen Defekt in nur einem Gen wie z.B. jenem für CD137 hervorgerufen werden, bieten einzigartige Möglichkeiten, die Folgen solcher Fehler für den Gesamt-Organismus zu erforschen. So werden mechanistische Einsichten in die, für eine robuste Immunüberwachung des Wirtes gegen EBV notwendigen, Signalwege ermöglicht.

Zusammenfassend zeigt diese Studie die Schlüsselrolle von CD137 bei der Kontrolle des EBV-Virus durch das Immunsystem. Schafft es der Körper nicht, das Virus unter Kontrolle zu halten, kann dieses Lymphdrüsenkrebs auslösen. Die WissenschaftlerInnen möchten in der Zukunft ihre Erkenntnisse nutzen, um gezielt Therapeutika zu entwickeln oder einzusetzen, die den gefährlichen Krankheitsprozess stoppen können.

### **Publikation:**

“CD137 deficiency causes immune dysregulation with predisposition to lymphomagenesis”  
Ido Somekh\*, Marini Thian\*, David Medgyesi, Nesrin Gülez, Thomas Magg, Alejandro Gallón Duque, Tali Stauber, Atar Lev, Ferah Genel, Ekrem Unal, Amos J. Simon, Yu Nee Lee, Artem Kalinichenko, Jasmin Dmytrus, Michael J. Kraakman, Ginette Schiby, Meino Rohlf, Jeffrey M. Jacobson, Erdener Özer, Ömer Akcal, Raffaele Conca, Türkan Patiroglu, Musa Karakukcu, Alper Ozcan, Tala Shahin, Eliana Appella, Megumi Tatematsu, Catalina Martinez-Jaramillo, Ivan K. Chinn, Jordan S. Orange, Claudia Milena Trujillo-Vargas, José Luis Franco, Fabian Hauck, Raz Somech#, Christoph Klein#, and Kaan Boztug#.; veröffentlicht in *Blood*: blood.2019000644; doi: <https://doi.org/10.1182/blood>. (\* geteilte ErstautorInnen; # geteilte Letztautoren)

### **Förderung:**

Die Studie wurde im Rahmen des Europäischen Forschungsrat (ERC, Consolidator Grant 820074 “iDysChart” und ERC Advanced Grant), der Jeffrey Modell Foundation (JMF), der Care for Rare Foundation, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gottfried-Wilhelm-Leibniz Programm, CRC1054) und der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (Forschungskolleg Rare Diseases of the Immune System) ermöglicht. Marini Thian wurde des Weiteren durch einen Doktorandenstipendium der Cell Communication in Health and Disease (CCHD, Medizinische Universität Wien) und einem DOC-Stipendium (25225) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften unterstützt.



St. Anna Kinderkrebsforschung  
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Ludwig Boltzmann Institute  
Rare and Undiagnosed Diseases

**Ce-M-M-**  
Research Center for Molecular Medicine  
of The Austrian Academy of Sciences



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT WIEN

## Über Kaan Boztug:

Kaan Boztug, geboren in Eregli/Türkei, studierte Medizin in Düsseldorf, Freiburg und London. 2011 kam er als Principal Investigator ans CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der ÖAW nach Wien und baute dort eine Forschungsgruppe auf. Er ist als Arzt und Professor für Kinder- und Jugendheilkunde an der MedUni Wien und am St. Anna Kinderspital tätig, leitet seit 2014 das Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases (CeRUD) und ist seit 2016 Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases. Seit März 2019 ist er zusätzlich Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung.

## St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI)

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI)), 1988 gegründet, entwickelt und optimiert diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien zur Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen durch das Verbinden von Grundlagenforschung mit translationaler und klinischer Forschung. Dabei wird der Schwerpunkt auf die spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen gelegt, um den jungen Patientinnen und Patienten die bestmöglichen und innovativsten Therapien zur Verfügung stellen zu können. Rund 120 WissenschaftlerInnen und Studierende sind in der St. Anna Kinderkrebsforschung in laufende Forschungsprojekte involviert. Derzeit arbeiten fokussierte Arbeitsgruppen auf den Gebieten der Tumorgenomik und -epigenomik, der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Forschung zusammen, um wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der ÄrztInnen in Einklang zu bringen.

Weitere Informationen: [www.kinderkrebsforschung.at](http://www.kinderkrebsforschung.at) und [www.ccri.at](http://www.ccri.at)

## Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases

Das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem Center for Rare and Undiagnosed Diseases (CeRUD) die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar, dessen Forschungsschwerpunkt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen des Immunsystems, der Blutbildung, und des Nervensystems liegt – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neue Einblicke in die menschliche Biologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.

Weitere Informationen: [www.rarediseases.at](http://www.rarediseases.at)



St. Anna Kinderkrebsforschung  
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Ludwig Boltzmann Institute  
Rare and Undiagnosed Diseases

**Ce-M-M-**  
Research Center for Molecular Medicine  
of the Austrian Academy of Sciences



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT WIEN

## **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften**

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

Weitere Informationen: [www.cemm.at](http://www.cemm.at)

### **Medizinische Universität Wien**

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.

Weitere Informationen: [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at)

**Bildrechte:** CCRI

**Abbildung:** (v.l.n.r.) Kaan Boztug#, Marini Thian\*.

### **Rückfragen & Kontakt**

Lisa Huto  
St. Anna Kinderkrebsforschung  
ST. ANNA CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE  
Zimmermannplatz 10  
1090 Wien  
Telefon: +43 40470-4006  
E-Mail: [lisa.huto@kinderkrebsforschung.at](mailto:lisa.huto@kinderkrebsforschung.at)  
[www.ccri.at](http://www.ccri.at)