



## Pressemitteilung

### **Vom Sonnengott zur Immunschwäche: Internationales Forschungsteam entdeckt neue seltene Erkrankung, die Blutbildung und Immunsystem beeinträchtigt.**

Ein gestörter Helios-abhängiger epigenetischer Regulationsmechanismus verursacht T- und B-Zell-Defekte bei einer angeborenen Immunerkrankung.

Wien, 26.11.2021. **Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der St. Anna Kinderkrebsforschung entdecken gemeinsam mit internationalen Partnern eine bislang nicht bekannte, seltene Erkrankung der Blutbildung (Hämatopoese) und Immunität, die durch einen angeborenen Gendefekt im Transkriptionsfaktor Helios verursacht wird. In ihrer Publikation in der hochrangigen Fachzeitschrift *Science Immunology* definiert das Team bisher unbekannte Funktionen von Helios bei der Immunaktivierung und dem Immungleichgewicht.**

Das Immunsystem ist eines der komplexesten Netzwerke im menschlichen Körper. Es schützt uns nicht nur vor externen Eindringlingen wie Viren oder Bakterien, sondern spielt auch eine grundlegende Rolle bei der Erkennung von fehlerhaften Zellen, die sich zu Krebszellen entwickeln. Die Entwicklung und Funktion von Immunzellen wird durch die zeitliche und räumliche Kontrolle ihrer Genexpression stark reguliert. Dies geschieht vor allem durch sogenannte Transkriptionsfaktoren – spezielle Proteine, welche die Genexpression steuern. Darüber hinaus gibt es noch eine weitere Kontrolleebene: Sogenannte epigenetische Modifikatoren sorgen dafür, dass bestimmte Regionen der DNA aktiv und andere inaktiv sind. Sie bestimmen damit, ob Transkriptionsfaktoren an ihre Zielsequenzen binden können oder nicht.

Die Ikaros-Familie der Zinkfinger-Transkriptionsfaktoren, mit ihren Mitgliedern Ikaros, Helios, Aiolos, Eos und Pegasus, nimmt eine zentrale Rolle in der Blutbildung sowie bei der Entwicklung und Funktion von Immunzellen ein. Einige dieser Transkriptionsfaktoren, insbesondere Ikaros, wurden bereits im Detail untersucht – fehlerhafte Funktionen konnten hier unter anderem mit der Entstehung von Leukämie in Verbindung gebracht werden. Die exakte Funktionsweise von Helios war bisher nur teilweise bekannt.

#### **Helios – ein Schlüsselfaktor in der Entwicklung und Funktion von T-Zellen**

Der nach dem griechischen Sonnengott benannte Transkriptionsfaktor Helios wird hauptsächlich in sich entwickelnden Thymozyten, aktivierten T-Zellen sowie in regulatorischen T-Zellen exprimiert – einer Untergruppe von T-Zellen, welche die Aktivierung der Immunantwort mitkontrollieren. Helios wurde in Mausmodellen bereits untersucht, seine genaue Rolle im menschlichen Immungleichgewicht sowie in der T-Zell-Entwicklung war jedoch unklar.

Das Team von Kaan Boztug an der St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI), dem Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), der Medizinischen Universität Wien und dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften untersuchte einen Patienten mit unbekanntem Immundefekt und Defekt in der Hämatopoese, der seit seiner Geburt an wiederkehrende Atemwegsinfektionen und einem Mangel an Antikörpern leidet. In ihrer Studie entdeckten die Forscherinnen und Forscher eine vererbte Mutation in beiden Allelen (d.h. eine



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

biallele Mutation) jenes Gens, das Helios kodiert. Eine Erkrankung, bedingt durch eine angeborene Mutation im Gen für Helios, war bislang nicht bekannt.

## **Biallele Mutation von Helios verursacht epigenetischen Defekt und Immunschwäche**

Auf molekularer Ebene hatte der aus einer biallelen Mutation in *IKZF2* resultierende Defekt zwar keinen Einfluss auf die DNA-Bindung oder die Dimerisierung von Helios, es zeigten sich jedoch andere funktionelle Effekte. „Wir haben festgestellt, dass die Helios betreffende Mutation zu Störungen in der Interaktion mit anderen Proteinen führt, einschließlich jenen, die an der epigenetischen Steuerung beteiligt sind. Dadurch wird die präzise Kontrolle der Aktivierung von Genen beeinträchtigt“, erklärt Dr. Tala Shahin, Erstautorin der Studie und Doktorandin in der Forschungsgruppe von Kaan Boztug.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verwendeten Einzelzell-Transkriptomik und *in vitro* Funktionsassays, um die Auswirkungen der Mutation auf zellulärer Ebene weiter zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass sich der Defekt in Helios negativ auf die Immunität auswirkt: Während CD8<sup>+</sup> T-Zellen einen proinflammatorischen, effektorähnlichen Zustand annehmen, zeigte sich in den CD4<sup>+</sup> T-Zellen des Patienten eine beeinträchtigte Aktivierung. Darüber hinaus wurde ein B-Zell-Defekt festgestellt: Im Laufe der Zeit kam es zu einem B-Zell-Verlust, bei dem der Anteil peripherer Gedächtnis-B-Zellen und Plasma-B-Zellen zurückging, während transitionale B-Zellen vermehrt auftraten.

## **Grundlage für zukünftige Forschung und Behandlung**

Da die korrekte Aktivierung konventioneller T-Zellen und das Vorhandensein von B-Zellen wichtig ist, um eine entsprechende Immunantwort gegen Infektionen und Vorstufen von Krebszellen initiieren zu können, sind diese Ergebnisse von großer Bedeutung. Sie beschreiben nicht nur einen bislang unbekanntem angeborenen Immundefekt, sondern führen auch zu einer Verbesserung der Definition und des Verständnisses der Rolle von Helios in der Immunaktivierung und Homöostase. Der beobachtete Helios-abhängige epigenetische Regulationsdefekt stellt einen neuartigen molekularen Mechanismus dar, der zu einem drastischen Verlust des Immungleichgewichts führt.

„Diese Studie markiert einen bedeutsamen Fortschritt in unserem Verständnis der genauen Rolle von Helios in der Hämatopoese und Immunität. Sie wird zukünftige Bemühungen unterstützen, diese Regulatoren möglicherweise sowohl bei Immunschwäche als auch bei bösartigen Tumoren für die gezielte Behandlung zu nutzen“, fasst Assoc. Prof. Dr. Kaan, Letzt- und korrespondierender Autor der Studie und Wissenschaftlicher Direktor des CCRI, zusammen.

## **Kollaboration**

Diese Arbeit wurde dank wissenschaftlicher Zusammenarbeit der St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI) mit dem Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien, gemeinsam mit internationalen Partnern ermöglicht, darunter das Immunology Service des Department of Laboratory Medicine, Clinical Center, National Institutes of Health, Mayland, USA, das Institute of Biotechnology, Helsinki Institute of Life Science, Proteomics Unit, University of Helsinki, Finland, das Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center und die Abteilung für Immunologie der School of Medicine an der Tehran University of Medical



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

Sciences, Iran, das Network for Immunity in Infection, Malignancy and Autoimmunity (NIMA) und das Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Iran.

### **Publikation:**

#### Germline biallelic mutation affecting the transcription factor Helios causes pleiotropic defects of immunity

Tala Shahin, Hye Sun Kuehn, Mohamed R. Shoeb, Lisa Gawriyski, Sarah Giuliani, Peter Repiscak, Birgit Hoeger, Özlem Yüce Petronczki, Sevgi Köstel Bal, Samaneh Zoghi, Jasmin Dmytrus, Davide Seruggia, Irinka Castanon, Nima Rezalo, Markku Florian Halbritter, Sergio Rosenzweig, Kaan Boztug\*

\*Corresponding author: Kaan Boztug

Science Immunology 2021 Jahrgang 6 Ausgabe 66, Doi: [10.1126/sciimmunol.abe3981](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe3981)

### **Förderung:**

Diese Studie wurde unterstützt durch einen European Research Council Consolidator Grant iDysChart (820074) und das Doktorandenstipendienprogramm „Cell Communication in Health and Disease (CCHD)“ des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF) an Kaan Boztug (W1205), ein Herta-Firnberg-Stipendium des FWF an Birgit Höger (T-934), das Intramural Research Program des NIH Clinical Center, US National Institutes of Health an Sergio Rosenzweig, die Academy of Finland, die Sigrid Juselius Foundation, das Finnish Cancer Institute und das Biocenter Finland, alle an Markku Varjosalo.

### **Foto:**

Tala Shahin, PhD, Assoc.-Prof. Kaan Boztug, MD  
Urheberrecht: St. Anna Kinderkrebsforschung, Ian Ehm

### **Über die St. Anna Kinderkrebsforschung, CCRI**

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, St. Anna CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung sowie diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und weltweit zu verbessern. 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. Die Forschungsschwerpunkte der St. Anna Kinderkrebsforschung liegen auf den Gebieten der Tumorgenomik und -epigenomik, der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Forschung, um neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärztinnen und Ärzte in Einklang zu bringen und so unser übergeordnetes Ziel zu erreichen, das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern.

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

### **Über das 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



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

Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem 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 Humanbiologie. 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)

### **Über das 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)

### **Über die Medizinische Universität Wien**

Die Medizinische Universität Wien (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 und Mitarbeiter, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen 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)

#### Redaktion:

Robina Kuntara, Barbara Brunmair  
St. Anna Kinderkrebsforschung

#### Weitere Informationen:

Lisa Huto  
St. Anna Kinderkrebsforschung  
Zimmermannplatz 10, 1090 Wien  
T: +43 1 40470 - 4006  
E: [lisa.huto@ccri.at](mailto:lisa.huto@ccri.at)