



Behandlungs- und Forschungszentrum für Telomeropathien und Aplastische Syndrome

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
(Univ.-Prof. Dr. Brümmendorf)

Ansprechpartner

- Dr. med. Jens Panse
- Dr.med. Fabian Beier

Kooperierende Kliniken und Institute

- Institut für Humangenetik (Univ.-Prof. Dr. Zerres)
- Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie (Univ.-Prof. Dr. Kontny)
- Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Univ.-Prof. Dr. Marx)
- Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Univ.-Prof. Dr. Trautwein)
- Institut für Pathologie (Univ.-Prof. Dr. Knüchel-Clarke)

Patientenselbsthilfegruppen

- Lichterzellen (www.lichterzellen.org)
- Aplastische Anämie e.V. (www.aplastische-anaemie.de)

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	3
2. Indikationen.....	3
3. Interdisziplinärer Ansatz	4
4. Verknüpfung von Krankenversorgung und Forschung.....	4
5. Verankerung in der Lehre.....	5
6. Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen.....	5
7. Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation	5
8. Forschungsaktivitäten	6
9. Wichtigste Publikationen der letzten 5 Jahre:	6
10. Krankenversorgung	7
11. Interne Prozesse.....	8

1. HINTERGRUND

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Aachen ZSEA wird von verschiedenen Forschungseinrichtungen und Kliniken getragen, die sich mit der Erforschung und Behandlung seltener Erkrankungen beschäftigen. Das hier vorgestellte Zentrum für Telomeropathien gliedert sich in das Gesamtkonstrukt des ZSEA ein.

2. INDIKATIONEN

Das Zentrum konzentriert sich auf Erkrankungen, die mit einer pathologischen (= krankhaften) Verkürzung der sogenannten Telomere einhergehen.

Telomere stellen die Enden von Chromosomen (den Trägern der Erbinformation) dar und bestehen aus vielen sich wiederholenden Abschnitten desselben genetischen Codes, der mit den Buchstaben „TTAGGG“ bezeichnet wird. Diese Buchstabenfolge wird auch als Sequenz bezeichnet. Telomere verkürzen sich mit jeder Zellteilung um einen kleinen Abschnitt, bis sie schließlich aufgebraucht sind. Dieser Punkt wird als Erreichen einer sogenannten „kritischen“ Länge bezeichnet. Die betroffenen Zellen stellen dann ihre Teilungsaktivität ein und gehen entweder in einen Ruhezustand (Seneszenz) über oder sterben mittels eines Vorgangs, dem sogenannten „programmierten Zelltod“ (Apoptose) ab. Insbesondere Organe des Körpers, die ständig neue Zellen bilden müssen und damit einen sehr hohen täglichen Umsatz aufweisen, sind von einem reibungslosen Ablauf der Zellteilungsvorgänge und von einer funktionierenden „Telomerreserve“ abhängig.

Bei einer sogenannten Telomeropathie ist die Länge der Telomere der Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung deutlich verkürzt. Das klinische Bild einer Telomeropathie reicht hierbei von einem alleinigen Aplastischen Syndrom (d.h. fehlender Blutbildung im Knochenmark) bis hin zu dem Vollbild einer Systemerkrankung (Dyskeratosis congenita, auch DKC) mit Fibrosierung („Vernarbung“) von Lunge, Leber, Knochenmarksversagen.

Es wird heute davon ausgegangen, dass ein Teil der erworbenen „Aplastischen Syndrome“, wie zum Beispiel die Aplastische Anämie oder Überlappungssyndrome zwischen Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und der Aplastischen Anämie des Erwachsenenalters durch eine Störung der Telomere entsteht. D.h. es liegt auch hier in manchen Fällen eine so genannte Telomeropathie vor.

Die Identifikation dieser Telomeropathie-bedingten Formen der Aplastischen Anämie ist deshalb wichtig, weil diese Form der Aplastischen Anämie nicht so sehr auf eine „klassische Behandlung“ die das Immunsystem unterdrückt, anspricht. Bei einer typischen aplastischen Anämie geht man von einem Angriff des körpereigenen Immunsystems gegen die eigenen Blutstammzellen im Knochenmark aus. Bei den Telomeropathien liegt aber eine Systemerkrankung vor, d.h. eine Erkrankung, die die Teilungsfähigkeit von Zellen im ganzen Körper betrifft und demnach keine Autoimmunerkrankung darstellt. Entsprechend geht man davon

aus, dass diese Patienten nicht bzw. weniger gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen (welche bei der typischen Aplastischen Anämie sonst in Erstlinientherapie zum Einsatz kommt).

Patienten mit Telomeropathie-assoziiierter Aplastischer Anämie benötigen andere Therapieformen, z.B. häufig eine Stammzelltransplantation mit Zellen eines anderen Menschen (allogen), da nur diese die Ursache der Erkrankung, nämlich vorgealterte, nicht mehr teilungsfähige Stammzellen ersetzen kann. Hierbei ist zudem aufgrund der Gefahr von bösartigen Zweiterkrankungen und der besonderen Empfindlichkeit der betroffenen Patienten die besonders sorgfältige Auswahl des zu verwendenden Transplantationsprotokolls zu bedenken.

Eine Identifikation dieser Untergruppe von Patienten mit Telomeropathie bedingter Aplastischer Anämie des Erwachsenenalters ist daher wichtig für die Einleitung der korrekten Therapie und zur Vermeidung unnötiger Komplikationen.

Die aktuell am besten etablierte, zur Verfügung stehende Methode zur Telomerlängenbestimmung ist die sogenannte flow-FISH Methode. Sie erlaubt eine genaue Bestimmung der Telomerlänge in den weißen Blutzellen, nämlich den Lymphozyten und Granulozyten aus dem Blut von Patienten. Die Technik ist in der Klinik für Onkologie, Hämatologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation der Uniklinik der RWTH Aachen seit vielen Jahren etabliert.

3. INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ

Die Diagnostik dieser Erkrankungen erfolgt in einem interdisziplinären Ansatz, wobei neben der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation auch das Institut für Humangenetik beteiligt ist. In der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation erfolgt primär das Screening auf eine Telomeropathie über die oben beschriebene flow-FISH-Methode. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik erfolgt dann mittels NGS (Next Generation Sequencing) die genauere Analyse des beteiligten Gens.

Weiteres wesentliches Element der Betreuung sind gemeinsame Sprechstunden, Konferenzen und Fortbildungsveranstaltungen, so dass sämtliche an der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beteiligten Spezialisten sich über die Befunde und Behandlungskonzepte austauschen können. Zudem erfolgt die systematische Erfassung der klinischen Daten von Patienten in dem Register für Telomeropathien und Aplastische Syndrome.

4. VERKNÜPFUNG VON KRANKENVERSORGUNG UND FORSCHUNG

Neben der Telomerlänge und der genetischen Analyse ist das Erfassen weiterer klinischer Befunde sowie die Analyse des Krankheitsverlaufs im Register für Telomeropathien und Aplastische Syndrome als klinisches Forschungsprojekt essentiell für die Entwicklung neuer

prädiktiver und prognostischer Marker und eine adäquate Therapiesteuerung. Prognostische Marker schätzen den Krankheitsverlauf ein, prädiktive Marker hingegen das Ansprechen auf eine Therapie.

Zusätzlich bildet ein Register die Versorgungsrealität ab; erstmals können bundesweit Patienten in der Diagnostik und Therapie erfasst werden. Somit können durch ein Register auch Rückschlüsse auf Zusammenhänge zwischen Genotyp, Phänotyp und Behandlung gezogen werden.

Neben der zentralen Registrierung der Patientendaten befindet sich am Uniklinikum Aachen auch die Diagnostikplattform für Telomererkrankungen, in der neben neuesten diagnostischen Methoden auch neue Therapiekonzepte in der Grundlagenforschung entwickelt und erprobt werden. Die Kombination von klinisch-epidemiologischer Forschung mit der Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Optionen im Labor garantiert die Entwicklung neuer Erkenntnisse für eine verbesserten Versorgung der Patienten.

5. VERANKERUNG IN DER LEHRE

Erkenntnisse aus der Krankenversorgung und der Lehre werden direkt in die verschiedenen Lehrformate des Modellstudiengangs Medizin an der RWTH Aachen übertragen.

Weiterhin stellt die Betreuung von Doktoranden der Medizin und der Naturwissenschaften einen wesentlichen Bestandteil der Grundlagenforschung dar. Im Rahmen von klinikinternen Fortbildungen werden die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter regelmäßig über neue Erkenntnisse aus der Forschung informiert.

6. ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENORGANISATIONEN

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Hierzu gehören die Stiftung Lichterzellen (www.lichterzellen.org) und der Verein Aplastische Anämie e.V. (www.aplastische-anaemie.de).

7. KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE, HÄMOSTASEOLOGIE UND STAMMZELLTRANSPLANTATION

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf)

Als Klinik der „Supra-Maximalversorgung“ bietet die Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren für ambulante und stationäre Patienten an, inklusive allogener Stammzelltransplantation. Insbesondere für die Diagnostik der Telomeropathien wurde die flow-FISH-Analyse zur Telomerlängenbestimmung etabliert. Die Kombination aus der molekulargenetischen Methode, der so genannten *Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)* und Laser-gestützten Messmethode namens Durchflusszytometrie erlaubt eine genaue Bestimmung der Telomerlänge in den weißen Blutzellen, nämlich den Lymphozyten und Granulozyten aus

dem Blut von Patienten. Die Telomerlängenbestimmung erfasst den funktionelle Aspekt der Telomeropathien, d.h. das replikative Erschöpfen des Stammzellpools.

Auf Grundlage der Telomerlängenbestimmung:

1. Können im Rahmen von genetischen Untersuchungen ermittelte Mutationen von Polymorphismen unterschieden werden.
2. Kann ein Mutationsscreening bei Patienten mit V.a. DKC eingeleitet werden.
3. Ist eine Identifizierung potentieller, noch asymptomatischer Carrier (Träger) einer Mutation im Rahmen eines Screenings für passende Familienspende für eine allogene Stammzelltransplantation möglich.

Zusätzlich soll die Untersuchung der Telomerlängenbestimmung als prädiktiver und/oder prognostischer Biomarker im Rahmen des wissenschaftlichen Begleitprogrammes der europäischen Therapiestudien RACE und EMAA erfolgen. Die Uniklinik Aachen bekommt als teilnehmendes Zentrum im Rahmen des Begleitforschungsprogrammes Blutproben zur Messung zugesandt, was zusammen mit den klinischen Studiendaten eine klare Aussage über die Bedeutung der Telomerlänge als prognostischer Marker erlaubt.

8. FORSCHUNGSAKTIVITÄTEN

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation sind Aplastische Syndrome und Myeloproliferative Neoplasien.

In der Grundlagenforschung wird sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in verschiedenen Krankheitsmodellen der Einfluss der Telomerlänge und/oder die Funktionalität der Telomerase untersucht.

In der klinischen Forschung wird die Versorgung von Patienten mit Verdacht auf eine Telomeropathie im Register für Telomeropathien und Aplastische Syndrome systematisch erfasst und ausgewertet. Zusätzlich ist eine Phase II-Studie zur Wirksamkeit einer neuen Prüfsubstanz geplant.

9. WICHTIGSTE PUBLIKATIONEN DER LETZTEN 5 JAHRE:

1. Heuser M, Schlarmann C, Dobbernack V, Panagiota V, Wiehlmann L, Walter C, Beier F, Ziegler P, Yun H, Kade S, Kirchner A, Huang L, Koenecke C, Eder M, Brümmendorf TH, Dugas M, Ganser A, Thol F. Genetic characterization of acquired aplastic anemia by targeted sequencing. *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):e165-7.
2. Braig M, Pällmann N, Preukschas M, Steinemann D, Hofmann W, Gompf A, Streichert T, Braunschweig T, Copland M, Rudolph KL, Bokemeyer C, Koschmieder S, Schuppert A, Balabanov S, Brümmendorf TH. A 'telomere-associated secretory phenotype' cooperates with BCR-ABL to drive malignant proliferation of leukemic cells. *Leukemia*. 2014 Mar 7. doi: 10.1038/leu.2014.95

3. Weidner CI, Lin Q, Koch CM, Eisele L, Beier F, Ziegler P, Bauerschlag DO, Jöckel KH, Erbel R, Mühleisen TW, Zenke M, Brümmendorf TH, Wagner W. Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome Biol.* 2014 Feb 3;15(2):R24. doi: 10.1186/gb-2014-15-2-r24.
4. Beier F, Foronda M, Martinez P, Blasco MA. Conditional TRF1 knockout in the hematopoietic compartment leads to bone marrow failure and recapitulates clinical features of dyskeratosis congenita. *Blood.* 2012 Oct 11;120(15):2990-3000
5. Beier F, Beier CP, Aschenbrenner I, Hildebrandt GC, Brümmendorf TH, Beier D. Identification of CD133(-)/telomerase(low) progenitor cells in glioblastoma-derived cancer stem cell lines. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 Apr;31(3):337-43.

10. KRANKENVERSORGUNG

Prozessbeschreibung

Diagnose unbekannt – Erstvorstellung

Patienten melden sich in der Regel je nach dominierender Symptomatik direkt an der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (z.B. Aplastisches Syndrom, Kopf-Hals-Tumoren), an der Klinik für Gastroenterologie (Leberfibrose) oder Pulmonologie (Lungenfibrose) oder am Institut für Humangenetik (Familienbelastung) an oder werden von niedergelassenen Kollegen an eine der Institutionen des Zentrums überwiesen. Hier erfolgt die Basisuntersuchung sowie entsprechende Spezialuntersuchungen, die entweder bereits eine sichere Diagnosestellung erlauben oder aber die Notwendigkeit ergeben, weitere Fachgebiete zu Rate zu ziehen. Besteht der Verdacht auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung wird dem Betroffenen und der Familie ermöglicht, die genetische Beratung in Anspruch zu nehmen und ggf. eine molekulargenetische Klärung der Diagnose zu erhalten. Patienten werden in ein Register aufgenommen, in dem die wichtigsten klinischen Daten erfasst werden. Die Befunde der Patienten werden in regelmäßigen Konferenzen der beteiligten Institute besprochen.

Diagnose bekannt – 2. Meinung

Nicht selten möchten Patienten überprüfen lassen, ob die auswärts gestellte Diagnose richtig ist, erweitert werden muß. Hier werden die Befunde gesichtet und nach Bedarf Zusatzuntersuchungen selbst durchgeführt oder beauftragt. Die Befunde werden mit den Partnern im Zentrum diskutiert und es wird die auswärts gestellte Diagnose entweder bestätigt oder revidiert. Es erfolgt dann eine ausführliche Beratung des Betroffenen.

Diagnose bekannt – Verlaufskontrolle

In diesen Fällen werden die genetischen und funktionellen Befunde in ihrem Verlauf dokumentiert und es erfolgt eine Einschätzung ob neben den bisherigen zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Nach Bedarf werden weitergehende Untersuchungen selbst durchgeführt oder in Auftrag gegeben. Die Befunde werden in dem Patientenregister aktualisiert.

11. INTERNE PROZESSE

Zentrumskonsile und Fallkonferenzen

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Jeder Fall, der neu aufgenommen wird, wird im Team besprochen. Darüber hinaus werden diejenigen Fälle erörtert, bei denen sich Verlauf neue Fragen ergeben.

Telomeropathieregister

Alle Patienten, bei denen die eine Diagnostik im Rahmen der flow-FISH-Analyse zur Telomerlängenbestimmung durchgeführt wird, werden in ein Patientenregister aufgenommen. Das Register besteht aus einer Datenbank, die die wichtigsten Stammdaten und klinischen Informationen beinhaltet. Die Datenbank liegt in einem geschützten Bereich der IT Struktur des Klinikums und kann ausschließlich von definierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation eingesehen werden.

Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen

Das Zentrum sucht einen engen Kontakt zu der Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der Selbsthilfegruppe Aplastische Anämie e.V. besteht ein jahrelanger und intensiver Kontakt. Weiterhin ist Herr Prof. Dr. Tim H. Brümmendorf Stiftungsrat der Lichterzellen, einer Stiftung zur Erforschung der seltenen Erkrankungen PNH (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie) und AA (Aplastische Anämie).

Telomeropathien in der Lehre

Das Medizinstudium an der RWTH Aachen ist in Form eines Modellstudiengangs etabliert. Wesentliche Elemente dieses Studiengangs sind die frühe Einführung in klinische Fragestellung und damit die Aufhebung der Trennung von Vorklinik und Klinik sowie der interdisziplinäre Unterricht unter Verzicht auf Fächergrenzen. So erfolgt der klinische Unterricht unter dem Aspekt von Organsystemen. Der Unterricht zum Thema Telomeropathien ist in den Blockunterricht integriert. Hier erfolgen Vorlesungen zu Aplastischen Syndromen und ihren Ursachen.