

AL-PID Newsletter Nr. 2

Juli 2017

Neues zu Patienten mit Lymphoproliferation und Autoimmunität

Inhalt

- Von ALPS zu AL-PID: Ein neues Studienkonzept
- Der diagnostische Algorithmus der AL-PID Studie
- AL-PID: Struktur der Kohorte
- APDS: der schnelle Weg von der molekularen Grundlage zur „targeted therapy“
- ALPS: „targeted therapy“ durch Rapamycin
- Wie können Sie die AL-PID Studie für Ihre Patienten nutzen?

<http://www.uniklinik-freiburg.de/cci/studien/alpsal-pid.html>

Informationen zur Studie, klinisch/therapeutische Beratung:

PD Dr. Carsten Speckmann
carsten.speckmann@uniklinik-freiburg.de

Informationen zur Studie und assoziierten wissenschaftlichen Projekten, Anmeldung von Proben für wissenschaftliche Untersuchungen:

Dr. Anne Rensing-Ehl
anne.rensing-ehl@uniklinik-freiburg.de
 Dr. Maximilian Heeg
maximilian.heeg@uniklinik-freiburg.de
 Studienassistent Rainer Lohmüller
rainer.lohmueller@uniklinik-freiburg.de

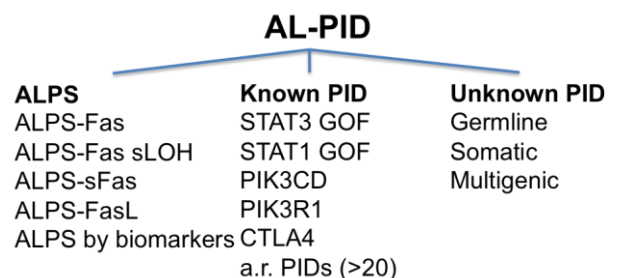
Von ALPS zu AL-PID: Ein neues Studienkonzept

Die chronische Vergrößerung von Milz und Lymphknoten (Lymphoproliferation) ist vor allem in Verbindung mit Autoimmunzytopenien ein charakteristischer Symptomkomplex. Beim autoimmun-lymphoproliferativen Syndrom (ALPS) sind diese Manifestationen die führenden Zeichen der Erkrankung. Es gibt aber zahlreiche andere primäre Immundefekte (PID), bei denen Lymphoproliferation und Autoimmunität zwar charakteristische, aber nicht die einzigen Manifestationen der Erkrankung sind. Diese Erkrankungen werden oft als „ALPS-like“ oder „ALPS-phenotype“ klassifiziert. Dies wird aber in vielen Fällen der Komplexität der Krankheitsbilder, der oft schlechteren Prognose und der Notwendigkeit anderer Therapiekonzepte nicht gerecht.

Anmeldung von Patientenproben für diagnostische Tests:

Dr. Caroline v. Spee-Meyer
caroline.spee-meyer@uniklinik-freiburg.de

Abb 1: Autoimmun-lymphoproliferative primäre Immundefekte (AL-PID)



Unter den Patienten, die uns in den letzten Jahren aufgrund charakteristischer Symptome zur Abklärung auf ALPS zugewiesen wurden, konnte nur bei einem Viertel die Diagnose einer ALPS-Erkrankung auf dem Boden einer Fas oder FasL Mutation gesichert werden. Um auch den Patienten diagnostisch helfen zu können, bei denen ein ALPS ausgeschlossen wurde, haben wir das Studienkonzept geändert. Hierzu wurde der Begriff der autoimmun-lymphoproliferativen primären Immundefekte (AL-PID) eingeführt (s. Abb. 1).

Studienziele der AL-PID Studie:

- Anlaufstelle für Diagnostik und Beratung zu Patienten mit Autoimmunität und Lymphoproliferation
- Beschreibung der „natural history“ durch Führen eines prospektiven Registers
- Verstehen der Pathophysiologie durch immunologische Untersuchungen
- Verstehen der genetischen Grundlagen
- Zusammenführung der klinischen, immunologischen und genetischen Daten zur Etablierung eines diagnostischen Algorithmus
- Identifizierung neuer Ansatzpunkte für Medikamente
- Zugang zu klinischen Studien für Betroffene

Der diagnostische Algorithmus der AL-PID Studie

Biomarker:

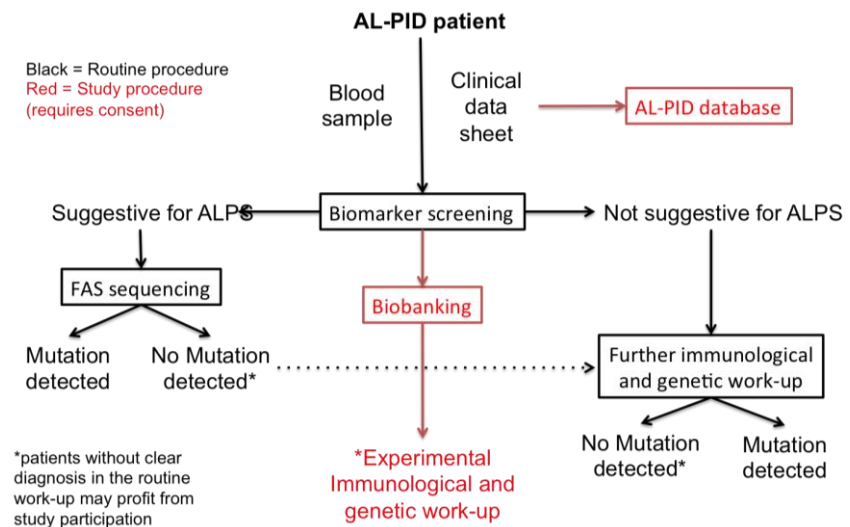
sFasL, Vitamin B12 und DNT-Zellen

Weitere Genetik:

FAS Sequenzierung (Keimbahn DNA/DNA aus sortierten DNT)

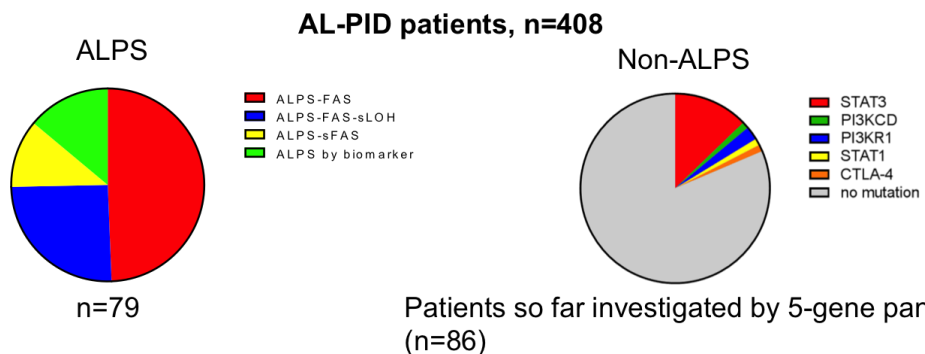
Experimentelle Genetik:

Stufe 1: Genpanel CTLA-4, STAT1/3, PIK3CD, PIK3R1
 Stufe 2: Exomsequenzierung
 Stufe 3: Exomsequenzierung aus sortierten Zellen.



AL-PID: Struktur der Kohorte

Abb. 2: Studienkohorte
 "autoimmun-lymphoproliferative" primäre Immundefekte



ALPS: „targeted therapy“ durch Rapamycin

Bei der ALPS Erkrankung kommt es zu einer selektiven **Überaktivierung des AKT/mTOR Signalwegs (2)**. Der Einsatz von Rapamycin ist daher bei dieser Erkrankung nicht nur Immunsuppression, sondern eine hochspezifische Therapie. Das erklärt auch, warum das Medikament bei ALPS so hervorragende Behandlungsergebnisse erzielt, bei anderen Erkrankungen mit Lymphoproliferation und Autoimmunität aber häufiger nur wenig wirksam ist.

Wir haben gemeinsam mit der Arbeitsgruppe um Dr. Frederic Rieux-Laucat und Ihrer Hilfe die Ergebnisse der Rapamycin-Therapie bei ALPS Patienten einmal zusammengestellt (1).

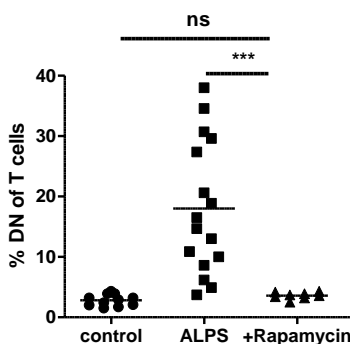


Abb. 4:
Effekt von Rapamycin auf DNT-Zellen

Folgende **Empfehlungen** lassen sich daraus ableiten:

- Rapamycin ist auch als first-line Therapie hervorragend für die Behandlung von Autoimmunität und Lymphoproliferation bei ALPS geeignet.
- Wir setzen Rapamycin mit einem initialen Zielspiegel von 5- 10 ng/ml ein. Wenn die Remission erzielt ist, titrieren wir auf Spiegel von 2-5 ng/ml.
- Alle behandelten Patienten zeigten ein rasches Ansprechen, nicht bei allen wird eine komplette Remission erzielt
- Absetzen von Rapamycin führt zu einem schnellen Rückfall.
- Die ALPS Biomarker sind unter Therapie rückläufig, normalisieren sich aber in der Regel nicht vollständig.
- Da die Lymphoproliferation bei ALPS in der Regel mit zunehmendem Alter zurückgeht, bleibt die Notwendigkeit einer dauerhaften Behandlung offen.
- Der Einfluss auf das Lymphomrisiko bleibt unklar.

Wie können Sie die AL-PID Studie für Ihre Patienten nutzen?

- Sie können sich jederzeit für klinische oder diagnostische Fragen an uns wenden.
- Im Rahmen der Überführung der ALPS in die AL-PID Studie kontaktieren wir alle Einsender der ALPS Studie der vergangenen Jahre erneut mit der Frage, ob bei ihren Patienten inzwischen eine genetische Diagnose gestellt werden konnte.
- Wenn Interesse an weiterer Diagnostik besteht, ist eine aktualisierte AL-PID Einwilligungserklärung des Patienten nötig und wir bitten um Übermittlung der aktuellen klinischen Daten.
- Wir können Ihnen dann im Rahmen des Forschungsprojekts (für zunächst 100 Patienten) kostenfrei genetische Untersuchungen anbieten. Im ersten Schritt eine Genpaneluntersuchung mit 5 Genen, im zweiten Schritt eine Trio Exomanalyse, ggf. ergänzt durch die Exomanalyse an sortierten Zellen. Für diesen zweiten Schritt ist eine separate Einwilligungserklärung der Eltern notwendig.
- Wir hoffen, dass wir mit diesen Untersuchungen nicht nur neue Erkenntnisse gewinnen, sondern auch den AL-PID Patienten eine definitive Diagnose und ggf. den Zugang zu neuen Therapien ermöglichen.

Publikationen

Ihre Unterstützung der ALPS/AL-PID Studie hat auch in den letzten beiden Jahren zahlreiche Publikationen ermöglicht. Mit den Erkenntnissen aus diesen Arbeiten haben Sie dazu beigetragen, dass sich die Diagnose und Therapie von Patienten mit autoimmun-lymphoproliferativen primären Immundefekten zunehmend verbessert hat.

1. Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, Castelle M, Rohr J, Bettoni da Cunha C, Ebinger M, Kobbe R, Kremens B, Kollert F, Gambineri E, Lehmborg K, Seidel MG, Siepermann K, Voelker T, Schuster V, Goldacker S, Schwarz K, Speckmann C, Picard C, Fischer A, Rieux-Laucat F, Ehl S, Rensing-Ehl A, Neven B. **Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Haematologica. 2016 Oct 27. [Epub ahead of print]
2. Völkl S, Rensing-Ehl A, Allgäuer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, Klemann C, Fuchs I, Schuster V, von Bueren AO, Naumann-Bartsch N, Gambineri E, Siepermann K, Kobbe R, Nathrath M, Arkwright PD, Miano M, Stachel KD, Metzler M, Schwarz K, Kremer AN, Speckmann C, Ehl S, Mackensen A. **Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Blood. 2016 ;128(2):227-38.
3. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, Neven B, Fischer A, Suarez F, Booth C, Rao K, Laberko A, Rodina J, Bertrand Y, Koltan S, Dębski R, Flood T, Abinun M, Gennery AR, Hambleton S, Ehl S, Cant AJ. **Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome.** J Allergy Clin Immunol. 2016 Nov 12. [Epub ahead of print]
4. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR, Doffinger R, Baxendale H, Bernatoniene J, Edgar JD, Longhurst HJ, Ehl S, Speckmann C, Gribbacher B, Sediva A, Milota T, Faust SN, Williams AP, Hayman G, Kucuk ZY, Hague R, French P, Brooker R, Forsyth P, Herriot R, Cancrini C, Palma P, Ariganello P, Conlon N, Feighery C, Gavin PJ, Jones A, Imai K, Ibrahim MA, Markelj G, Abinun M, Rieux-Laucat F, Latour S, Pellier I, Fischer A, Touzot F, Casanova JL, Durandy A, Burns SO, Savic S, Kumararatne DS, Moshous D, Kracker S, Vanhaesebroeck B, Okkenhaug K, Picard C, Nejentsev S, Condliffe AM, Cant AJ. **Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study.** J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul 16. [Epub ahead of print]
5. Janda A, Schwarz K, van der Burg M, Vach W, Ijspeert H, Lorenz MR, Elgizouli M, Pieper K, Fisch P, Hagel J, Lorenzetti R, Seidl M, Roesler J, Hauck F, Traggiai E, Speckmann C, Rensing-Ehl A, Ehl S, Eibel H, Rizzi M. **Disturbed B-lymphocyte selection in autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Blood. 2016;127(18):2193-202.
6. Rensing-Ehl A, Pannicke U, Zimmermann SY, Lorenz MR, Neven B, Fuchs I, Salzer U, Speckmann C, Strauss A, Maaß E, Collet B, Enders A, Favier R, Alessi MC, Rieux-Laucat F, Zieger B, Schwarz K, Ehl S. **Gray platelet syndrome can mimic autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Blood. 2015;126(16):1967-9.
7. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, Revel-Vilk S, Fischer U, Nabhani S, Beier F, Brümmendorf TH, Fuchs S, Zenke S, Firat E, Pessach VM, Borkhardt A, Rakhmanov M, Keller B, Warnatz K, Eibel H, Niedermann G, Elpeleg O, Ehl S. **Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency.** Blood. 2015;125(5):753-61