

So fühlt sich das Leben für ein Schmetterlingskind an.

Nichts ist so verletzlich wie die Haut von Schmetterlingskindern. Die Ursache dafür ist Epidermolysis bullosa, eine bislang unheilbare, schmerzvolle Hautkrankheit. Spenden unter PSK 90.000.096 oder www.schmetterlingskinder.at



JOHANNES W. BUCHNER



Tätigkeitsbericht 2008

debra-austria

Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa
Verein zur Förderung der EB-Forschung

Inhalt

1	Vorwort des Obmanns.....	3
2	Epidermolysis bullosa – was ist das?	5
3	Wer ist debra-austria?	6
3.1	Über debra-austria	6
3.2	Organisation der debra-austria.....	6
3.3	Aufgabenstellung und Ziel.....	7
3.4	Das eb-haus Austria.....	7
4	Patientenversorgung – Ambulanzbericht.....	8
5	Forschungsbericht.....	11
5.1	Projekt „Gentherapie für EB-Patienten“	12
5.2	Projekt „Krebstherapie für RDEB Patienten“	14
5.3	Projekt „Induktion immunologischer Toleranz“	15
5.4	Projekt „Wundheilung und Narbenbildung bei EB“	16
5.5	Weitere wissenschaftliche Aktivitäten – Überblick.....	17
6	Akademiebericht.....	20
6.1	Aus- und Weiterbildung	20
6.2	Website und Zeitung debra-austria / eb-haus Austria	21
6.3	Publikationen.....	21
6.4	Gäste des eb-hauses Austria	22
6.5	Wissenschaftlicher Beirat	23
6.6	Medical and Scientific Advisory Panel (MSAP)	24
6.7	Mütterwochenende.....	24
6.8	Das 13. Jahrestreffen der debra-austria.....	25
7	Finanzen	26
7.1	Gewinn- und Verlustrechnungen 2008.....	26
7.2	Haushaltspläne 2009.....	27



1 Vorwort des Obmanns

Mit großer Dankbarkeit blicke ich auf das Jahr 2008 zurück, in dem es gelungen ist, die medizinische Versorgung der „Schmetterlingskinder“ weiter zu verbessern und wichtige Ergebnisse in der Forschung zu erzielen.

Im vergangenen Jahr konnte sich das ärztlich-pflegerische Team im *eb-haus Austria* unter der Leitung von Frau Dr. Anja Diem konsolidieren. Zwei Ärztinnen und zwei Krankenschwestern stehen nun für Behandlung, Beratung und Betreuung der – rund 500 – Betroffenen aus Österreich zur Verfügung. Das ist bei den vielen Aspekten einer schwerwiegenden Erkrankung wie sie Epidermolysis bullosa darstellt besonders wichtig. Mittlerweile hat sich diese Expertise in ganz Mitteleuropa herumgesprochen, so dass sowohl vermehrt Anfragen als auch Patienten aus Nachbarländern ins *eb-haus Austria* strömen. Die Kompetenz des Teams hat auch in einer international viel beachteten Publikation ihren Niederschlag gefunden. Mit dem von Prof. Helmut Hintner und Prof. Jo-David Fine (USA) herausgegebenen Buch „Life with EB“ wurde erstmals ein umfassendes Standardwerk über die Behandlung von Epidermolysis bullosa veröffentlicht.

„Heilung ist möglich!“, lautet die Vision der von EB betroffenen Menschen. Daher ist die Forschung auf der Suche nach Heilungs- und Linderungsmethoden ein zentrales Anliegen. Im *eb-haus Austria* hat sich unter der Leitung von Prof. Johann Bauer ein kompetentes und engagiertes Forschungsteam etabliert, das sich vor allem auf die Themen Gentherapie, Immuntoleranz und Hautkrebsvorsorge spezialisiert hat. Aber auch außerhalb des *eb-hauses* fand im vergangenen Jahr EB-Forschung statt. Mit der photodynamischen Therapie sollten Wege zu Früherkennung und Heilung von Plattenepithelkarzinomen gefunden werden und damit einer für „Schmetterlingskinder“ lebensbedrohlichen Gefahr vorgebeugt werden.

Versorgung, Forschung und unmittelbare Hilfe für Betroffene sind die wesentlichen Ziele der beiden Vereine *debra-austria*. Im Jahr 2008 konnten wir hier – dank großzügiger Spenden – viel Gutes beitragen. Daher möchte ich mich abschließend sehr herzlich bei unseren treuen Spendern und Förderern bedanken – erst sie ermöglichen die „Hilfe für die Schmetterlingskinder“!

Ihr



Rainer Riedl
Obmann *debra-austria* und betroffener Vater

DI E W O M A N
H I L F S A K T I O N

ist verletzlich!

niert sehr gut. „Dem“, so Valentin
Mama. Kinder haben keine
WOMAN gemeinsam
adrenalin und Lena GCK
sich, weckt und zu Spenden
auf. Damit für die Betroffe-
nen in ganz Österreich optimale
Bereitung eine Selbstverständ-
lichkeit wird.

WOMAN hilft Um mehr po-
tentielle Spender zu erreichen,
eine Landesweite Imagekam-
pagne ermöglichen, die Bewusst-
sein, weckt und zu Spenden
auf. Damit für die Betroffe-
nen in ganz Österreich optimale
Bereitung eine Selbstverständ-
lichkeit wird.



So fühlt sich das Leben für ein
Schmetterlingskind an.

CHARITY-AKTION: Mit Spenden von Businesslady's
soll die neue Webkompage finanziert werden.

schneller und einfacher, manch-
mal sogar in den Augen der
Auch Faulheit kann eine Pu-
groschätzung sein – minuter
mit höchstem Ausmaß. Beson-
ders ungesund an der Krankheit
bis heute gibt es keine definiti-
charakter. Der Vererbinde un-
zu unterstützen. Betroffene, will
aber auch die Forschung
vornehmen – damit vielleicht
doch noch eine Möglichkeit zur
Genesung gefunden wird. Dazu
sollen aber nur mehr über
ist er auf Geldspenden angewie-
sen. (PSK 90.000.056)

AKTUELL WOMANAKTION

Meine Haut

»Wenn die Wunden
sehr schlimm sind,
kann ich oft nicht
einmal in die Schule
gehen!«

LENA REDL, 15, GWIMASSTEN



**EMPFINDLICHES LEBEN. Wie fühlt
sich die Welt für ein Schmetterlings-
kind an? In WOMAN erzählen zwei
Betroffene von ihrem Schicksal ...**

Empfindliches Leben. Wie fühlt sich die Welt für ein Schmetterlingskind an? In WOMAN erzählen zwei Betroffene von ihrem Schicksal ...

Empfindliches Leben. Wie fühlt sich die Welt für ein Schmetterlingskind an? In WOMAN erzählen zwei Betroffene von ihrem Schicksal ...

2 Epidermolysis bullosa – was ist das?

Epidermolysis bullosa (kurz: EB) ist eine folgenschwere, erblich bedingte und derzeit noch nicht heilbare Hauterkrankung. Bei EB kommt es bereits nach geringsten Belastungen der Haut zu Blasen- und Wundbildung am ganzen Körper. Diese charakteristischen Krankheitsmerkmale sind aber nicht nur auf die äußere Haut beschränkt. Blasen, Wunden und Narben treten auch an den Schleimhäuten der Augen, im Mund, in der Speiseröhre, im Magen-Darmtrakt, Urogenitaltrakt, in den Atemwegen oder der Lunge auf.

EB umfasst eine Gruppe klinisch und genetisch unterschiedlicher Erkrankungen und bedeutet je nach Typ und Verlauf eine mehr oder weniger schwere Beeinträchtigung des täglichen Lebens. Zu den Begleitumständen der EB zählen tägliche Schmerzen durch offene Wunden, quälender Juckreiz, Narbenbildung, Verwachsungen der Finger und Zehen, schwere Karies mit häufigem Zahnverlust, Ernährungs- und Verdauungsprobleme sowie fallweise aggressive Hauttumoren.



Abb. 1: Das Krankheitsbild der Epidermolysis bullosa hereditaria

Das Leben der Betroffenen, die mittlerweile unter dem Begriff „Schmetterlingskinder“ bekannt geworden sind, ist oft schmerzvoll und mühsam, bei manchen Formen der EB ist auch die Lebenserwartung erheblich verkürzt.

In Österreich leiden etwa 500 Menschen an EB, in Europa sind ungefähr 30.000 Personen von der Erkrankung betroffen. Die medizinische Versorgung für PatientInnen mit EB erfordert multidisziplinäre Netzwerke, die vielfach nicht gegeben sind. Die Aussicht auf Heilung ist momentan noch gering. Allerdings stimmen die vorliegenden, internationalen Forschungsergebnisse optimistisch. Ausreichende Geldmittel vorausgesetzt, darf mit der allgemeinen Verfügbarkeit einer Heilungsmethode innerhalb der nächsten Jahre gerechnet werden. Auch in Österreich konnten, dank der finanziellen Förderung durch die Selbsthilfeorganisation *debra-austria*, viel versprechende Forschungsprojekte gestartet und eine Reihe von interessanten Ergebnissen erzielt werden.

3 Wer ist debra-austria?

3.1 Über debra-austria

debra-austria, Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa wurde 1995 als Selbsthilfegruppe von Betroffenen, Eltern von betroffenen Kindern und Ärzten mit dem Ziel gegründet Erfahrungsaustausch und Hilfe für Betroffene zu organisieren. *debra-austria, Verein zur Förderung der Epidermolysis bullosa-Forschung* wurde 1997 gegründet, um die Forschung auf der Suche nach Heilungsmethoden für Epidermolysis bullosa voranzutreiben. Den Betroffenen zeitgemäße medizinische Versorgung zu ermöglichen und Hoffnung auf Heilung oder zumindest wesentliche Linderung zu bringen, ist die gemeinsame Mission.

3.2 Organisation der debra-austria

Beide Vereine *debra-austria* sind gemeinnützig und mildtätig aktiv. Derzeit agieren Vorstand, Beiräte und Kassenprüfer für beide Vereine in Personalunion.

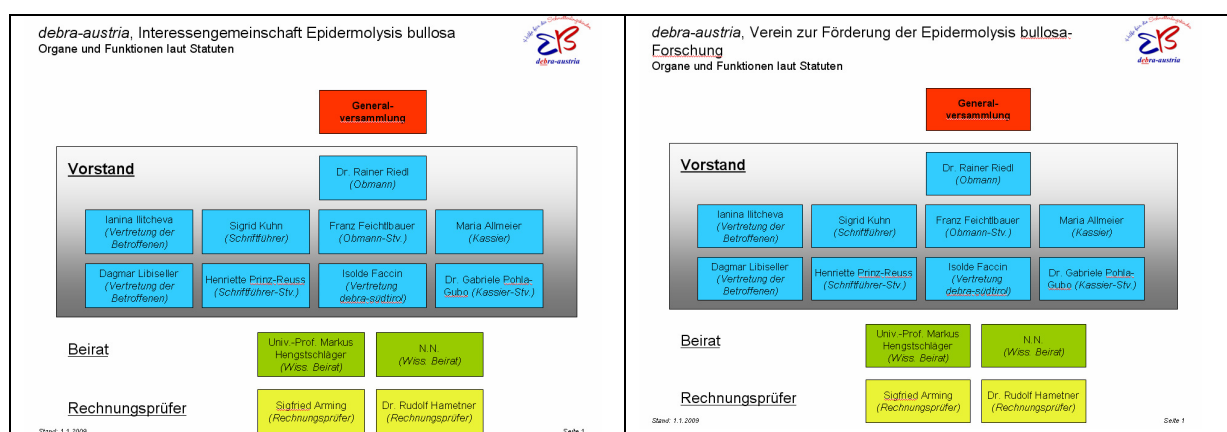


Abb. 2: Organigramme der beiden Vereine

Neben den „offiziellen“ Funktionen laut Statuten werden folgende Aufgaben wahrgenommen: Geschäftsführung der beiden Vereine: Dr. Rainer Riedl; Marketing und Öffentlichkeitsarbeit: Sigrid Greutter-Kuhn; Event-Organisation: Henriette Reuss; Mitgliederbetreuung, Vereinszeitung und Homepage-Wartung: Dagmar Libiseller. Büroorganisation und Korrespondenz: Sabine Vranckx. In der abgelaufenen Periode war in der täglichen Arbeit die Sicherstellung des Betriebes – d.h. Aufbringen der Finanzmittel für Personal und Sachkosten – im *eb-haus Austria* oberste Priorität. Kommunikation, Events und Spendenwerbung galten dem Ziel, die medizinische Versorgung sicherzustellen sowie Heilungs- und Linderungsmethoden für Epidermolysis bullosa zu erforschen.

3.3 Aufgabenstellung und Ziel

Ziel der Vereine *debra-austria*, *Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa* und *debra-austria, Verein zur Förderung der Epidermolysis bullosa-Forschung* ist es einerseits die Versorgung der Betroffenen, der so genannten „Schmetterlingskinder“ zu ermöglichen, zu verbessern und sicherzustellen und – darüber hinaus – den Erfahrungsaustausch unter den Betroffenen zu fördern. Andererseits soll die Forschung zur Entwicklung einer Heilungsmethode für Epidermolysis bullosa bzw. zur Linderung der Erkrankung und ihrer teilweise sehr folgenschweren Nebenwirkungen etabliert und gefördert werden.

3.4 Das eb-haus Austria

In den Berichtszeitraum fällt der dritte Geburtstag des *eb-haus Austria*. Dieses erfreuliche „Jubiläum“ zeigt, dass es nicht nur gelungen ist, das Haus zu errichten und erste Schritte zu tun, sondern dass es auch belebt ist und genutzt wird. Betroffene aus allen Regionen Österreichs und – mittlerweile auch aus angrenzenden Ländern – kommen zu Behandlungen und Beratungen nach Salzburg.



Abb. 3: Außen- und Innenansicht des eb-haus Austria

Die primären Ziele der Tätigkeiten im *eb-haus* waren und bleiben auch weiterhin:

- Zukunftsorientierte medizinische Versorgung und Verbesserung der Lebensqualität eb-Betroffener in der **EB-Ambulanz** (Leitung Dr. Anja Diem)
- Forschung zur erfolgreichen Behandlung der eb durch Gentherapie im **EB-Labor** (Leitung Prof. Dr. Johann Bauer)

- Zukunftsorientierte Aus- und Weiterbildung all jener, die sich mit der Problematik der eb und anderer Genodermatosen (angeborener Hauterkrankungen) beschäftigen (Betroffene und deren Angehörige, Ärzte, Therapeuten, Pflegepersonal, Wissenschaftler) in der **EB-Akademie** (Leitung Dr. Gabriela Pohla-Gubo)

4 Patientenversorgung – Ambulanzbericht

Die Arbeit in der Ambulanz konnte in diesem Jahr mit einem seit Jahresbeginn 2008 verstärkten Team fortgesetzt werden. Neben Dr. Anja Diem und DGKS Manuela Langthaler (beide in Teilzeit) konnten per 1.1.2008 Dr. Katharina Ude-Schoder (20 Wochenstunden) und DGKS Alexandra Waldhör (15 Wochenstunden) für das eb-haus Austria gewonnen werden. Beide waren bei Ihrer Einstellung noch keine ausgewiesenen Expertinnen im Bereich der medizinischen Versorgung von EB, haben sich aber mittlerweile bestens eingearbeitet. Dadurch konnte auch der hohe zeitliche wie psychische Druck von zwei auf vier Personen „verteilt“ werden.

Die Arbeitsschwerpunkte von Dr. Katharina Ude-Schoder lagen im Bereich Patientenbetreuung, Ernährung, Patientenbroschüren und dem Ausformulieren von Anträgen an die Ethik-Kommission zur Vorbereitung der in der Forschung entwickelten Therapieansätze. DGKS Alexandra Waldhör war ebenfalls in der Patientenbetreuung tätig und hat sich insbesondere auch mit der Zusammenstellung und Auswertung von Erhebungsbögen beschäftigt, um die Wirksamkeit der verschiedenen Therapiemaßnahmen systemisch zu testen und zu dokumentieren.



Abb. 4: Links: Das Ambulanz-Team im *eb-haus Austria*. Rechts: Dr. Anja Diem im Einsatz

Auch heuer ist die Mehrheit der Betroffenen außerhalb der Generalambulanzen zu Behandlungs- und Beratungsterminen ins eb-haus gekommen. Im Berichtszeitraum konnten mehrere hundert ambulante Untersuchungen, Behandlungen und Beratungen durchgeführt werden (sowohl im eb-haus als auch vor Ort). In einer Reihe von Fällen waren wieder stationäre Aufnahmen notwendig.

Nicht nur Betroffene aus Österreich und dem unmittelbar benachbarten Ausland sondern auch Patienten aus weiter entfernten Ländern wurden behandelt.

Im Vergleich zu 2007 war das vergangene Jahr geprägt durch

- mehr Ambulanzbesuche
- weniger stationäre Aufnahmen
- mehr Mitbetreuungen/Beratungen in anderen Spitälern und Hauskrankenpflege
- mehr Emails und wesentlich mehr Beratung und Hilfe am Telefon

Von den gemeinsam mit dem Vorstand von *debra-austria* definierten 25 klinischen Projekten wurden im Berichtszeitraum fünf Vorhaben schwerpunktmäßig bearbeitet. Dies war unter anderem durch die Aufstockung des medizinischen Personals (siehe oben) möglich. Nachfolgend – in Stichworten – Ziele und Zwischenergebnisse dieser Projekte:

1. **Kontrakturen und Verwachsungen an Fingern und Zehen:** Erforschung der Ursachen für die Kontrakturen und Verwachsungen an Fingern und Zehen und in weiterer Folge die Klärung der Frage welche Art der Prophylaxe Ziel führend ist.

Zwischenergebnis:

- Erforschung der Ursachen
 - Feingewebliche Untersuchungen von Gewebe, das bei Operationen entfernt wird (OP selten, dauert daher)
- In weiterer Folge die Klärung der Frage, welche Art von Prophylaxe Ziel führend ist
 - rückblickende Arbeit fertig
 - Ergotherapieprojekt läuft
 - Grundsätzlich ist Konzentration auf Vorbeugung natürlich sinnvoller (Schiemen, Handschuhe, Verbesserung der motorischen Fähigkeiten usw.)

2. **Fluoreszenztherapie:** Klärung der Frage ob Photodynamische Therapie (lokal und systemisch) für die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen bei Epidermolysis bullosa sinnvoll sein kann.

Zwischenergebnis:

- Abwarten des Zwischenberichtes von Frau Prof. Krammer (Präsentation im eb-haus ist für Ende Oktober geplant)
- Neue Überlegungen
 - klinische Anwendungsbeobachtung
- Symposium zu Photodynamischer Diagnose und Therapie in der klinischen Praxis
 - 7.-11.10.2008 in Brixen: hier werden aktuelle Ergebnisse zu dieser Therapieform präsentiert
- Dr. Diem evtl. Hospitation in Bern
 - dort ist PDT an der Dermatologie bereits etabliert, allerdings für andere Krankheitsbilder
 - EB ist aber bekannt, dort wird derzeit am Aufbau einer EB-Sprechstunde gearbeitet

3. **Schmerztherapie:** Verbesserung der bestehenden Ansätze zur Schmerztherapie

Zwischenergebnis:

- Nach wie vor keine „Standardlösungen“

- Viele verschiedene Arten von Schmerzen
- Akute Schmerzen leichter zu lindern als chronische
- Hauptproblem: Langzeitnebenwirkungen
- Wird vermehrt angesprochen, meist auch Verbesserungen möglich
- Bei EB simplex sehr gute Erfolge durch Niedrigenergie-Laser
- Insgesamt noch Verbesserungen notwendig
- Schmerzausbildung Dr. Diem geht weiter
- Bis Mitte nächsten Jahres, noch 40 Stunden Theorie und 80 Praxisstunden in Schmerzambulanz geplant

4. **Juckreiztherapie:** Verbesserung der bestehenden Ansätze zur Therapie von Juckreiz

Zwischenergebnis:

- Verbesserungen sind feststellbar
- Allerdings: noch immer großes Problem
- Dermasilk scheint sich zu bewähren
- Histamin spielt sicher eine entscheidende Rolle, aber durch Doppelrolle (Ursache von Juckreiz, aber auch notwendig für Wundheilung) nur in Maßen beeinflussbar

5. **Nahrungsresorption bei dystropher EB:** Klärung der Frage warum trotz erhöhter Kalorien- und Nährstoffzufuhr die Nährstoffaufnahme bei dystropher EB so reduziert ist.

Zwischenergebnis:

- Einige Überlegungen, aber noch nicht wirklich „durchschlagende“ Idee für weitere Forschungen
- Erklärung ist vermutlich die Reduktion und Abflachung der Darmzotten
 - Notwendig wären Proben der Darmschleimhaut, aber Gewinnung wäre mit Narrose verbunden und daher schwierig
 - Evtl. Start mit Proben der Speiseröhrenschleimhaut, ist aber anders aufgebaut
- Ernährung als Thema nach wie vor wichtig
 - Vortrag über gesunde Ernährung beim Jahrestreffen
 - Broschüren von Lesley Haynes wurden von Dr. Ude-Schoder übersetzt und für Österreich adaptiert (für alle Betroffenen)



Abb. 5: Dr. Anja Diem, Leiterin der Ambulanz im eb-haus, betreut ein fröhliches „Schmetterlingskind“

5 Forschungsbericht

Neben der medizinischen Versorgung ist natürlich die Suche nach Heilungs- und Linderungsmethoden für Epidermolysis bullosa das wesentliche Ziel von *debra-austria* und damit auch „Arbeitsauftrag“ für die ForscherInnen im Labor des *eb-hauses Austria*. Der kürzlich von der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg zum Forschungsprofessor berufene Univ.-Doz.Dr. Johann Bauer leitet das Team, das sich der Heilung von EB und der Milderung der zum Teil dramatischen Begleitumstände verschrieben hat. Ein wesentliches Faktum im abgelaufenen Jahr ist – neben wichtigen Forschungsergebnissen und Publikationen – die Etablierung einer viel versprechenden Zusammenarbeit zwischen dem *eb-haus* in Salzburg und der Forschergruppe an der Universität Modena, die als erste den Nachweis für das Funktionieren einer *ex vivo* Gentherapie an der Haut erbringen konnte: Das Team um Prof. Michele DeLuca ist in Italien gerade dabei, eines der modernsten Labors auf GMP-Niveau zu etablieren und gilt innerhalb der Scientific Community der EB-Forschung als große Zukunftshoffnung.



Abb. 6: Prof. Michele DeLuca (ganz links) nach seinem Vortrag beim *debra-austria* Jahrestreffen 2008

Aufgrund der Tatsache, dass es gelungen ist, die Anstrengungen auf der Suche nach einer Heilungsmethode für Epidermolysis bullosa zu erweitern, werden im Überblick die wesentlichen Forschungsprojekte sowie die weiteren wissenschaftliche Aktivitäten des Forschungsteams im *eb-haus* im Zeitraum September 2007 bis Oktober 2008 im Folgenden ausführlich dargestellt.

Errungenschaft in der Forschung zu Epidermolysis bullosa

Wie man mit Scheren und Schiffen Kinder heilt

WIEN – Eine der wenigen Forschergruppen, die in Österreich mit Gentherapie arbeiten, widmet sich der Suche einer Heilungsmethode für Schmetterlingskinder. Nun ist ihnen ein Durchbruch in der Therapie gelungen.

Als Schmetterlingskinder sind jene Betroffenen bekannt, die unter Epidermolysis bullosa (EB) leiden. Bei der seltenen Krankheit fehlen auf Grund von Genmutationen Strukturproteine der Basalmembran. In der Folge kommt es bei geringsten mechanischen Belastungen zu Blasen- und Wundbildung an Haut und Schleimhäuten. Diese Fragilität ihrer Haut hat den kleinen Patienten den Namen Schmetterlingskinder eingebracht.

Die Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich aber auf die Versorgung der Wunden. Komplikationen erschweren den Patienten das Leben: Infektionen, Vernarbungen, Verwachsungen der Finger und Zehen, Ernährungs- und Verdauungsprobleme durch Wundbildung im Mund und Magen-Darm-Trakt sowie schwere Karies. Die Diagnose wird unmittelbar nach der Geburt gestellt – schon im Mutterbauch sind die Blasen vorhanden – und mittels Schnelltest innerhalb weniger Tage eingegrenzt. Die Kinder entwickeln sich motorisch und psychisch völlig normal und haben in den meisten Fällen eine annähernd normale Lebenserwartung.

Dr. RAINER RIEDL, Geschäftsführer und Gründer von debra-austria (siehe Kasten), dessen Tochter an EB leidet, erklärt: „Es gibt eine hohe Bandbreite an Symptomen. Sie beginnt mit Blasenbildung und geht bis zum Tod nach wenigen Monaten, wie das bei der Herlitz-Unterform der EB junctionalis der Fall ist.“

Heilungserfolg durch Gentherapie

In der Forschung hat sich nun ein Meilenstein in Richtung Heilung ergeben. Bei zwei Formen der EB verschaft ein wissenschaftlicher Durchbruch Linderung der Erkrankung. Mittels Gentherapie konnten fehlerhafte Strukturen in den Genen korrigiert werden, und zwar für Epidermolysis bullosa dystrophicans, einer besonders schweren Form von EB, bei der das Kollagen-Gen betroffen ist, und für Epidermolysis bullosa simplex mit Muskelschwäche, bei der das Plectin-Gen betroffen ist.

Bisher war bei diesen Formen auf Grund der Größe des Gens eine Korrektur in Laborversuchen nicht machbar. Bei der sogenannten Ex-vivo-Gentherapie wird eine Hautprobe des Patienten im Labor

kultiviert und Stammzellen entnommen. Mittels Genschere (Spliceosome-Mediated RNA Transsplicing, SMaRT-Technik) kann gezielt der fehlerhafte Abschnitt des defekten Gens ausgetauscht und reparierte Zellen als Transplantat auf den Patienten rücktransfiziert werden. Im Lauf von Monaten wächst die Haut wieder an und zeigt dauerhaft keine Blasenbildung mehr an der Stelle des Transplantates.

Um das intakte Gen an seinen Bestimmungsort im Transplantat zu schaffen, wird ein „Genschiff“ benutzt. Dabei handelt es sich meist um abgeänderte RNA-Viren, da sie zu einem hohen Prozentsatz ihr Ziel erreichen. Der zu ersetzende, intakte Genabschnitt (Vektor) wird in die Master-Cell-Bank eingebracht. Sie ist ein Zellkonglomerat, das die Virusvektoren produziert. Diese werden dann in die Hautzellen des Patienten eingebracht, wo die Viren sich in das Genom der Patienten integrieren. Der Leiter der Forschungsabteilung des eb-Hauses, Univ.-Doz. Dr. JOHANN BAUER, erklärt die entscheidende Entdeckung: „Das Problem bei den dystrophischen Formen war, dass das einzuschleusende Kollagen-Gen für das Genschiff zu groß war. Erst

für den Patienten belastend ist und Schleimhäute davon ausgenommen sind, stellt die Methode für Patienten einen großen Fortschritt dar“, weiß Doz. Bauer aus der Studie an einem Patienten mit EB. „Das Transplantat war normal belastbar und zeigte keine Blasenbildung. Der Patient war begeistert.“



Univ.-Doz. Dr. Johann Bauer

In Österreich ist das eb-Haus die einzige Einrichtung, die zu EB forscht. Das aktuelle Projekt wird in Kooperation mit Univ.-Prof. Dr. MICHELE DE LUCA von der Universität Modena in Italien durchgeführt, der seit 25 Jahren über Stammzellen der Haut forscht.

Mittlerweile ist die Technologie etabliert. Was noch fehlt, sind Genehmigungen von Seiten des Ministeriums und Sicherheitstestungen. Denn wegen der Gefahr maligner Entartung ist Gentherapie immer auch eine Frage der Sicherheit. Der Vorteil an der Haut ist aber die Einsehbarkeit. „Wir schätzen, dass in den nächsten drei Jahren die Therapie als Standard angeboten werden kann“, vermutet Doz. Bauer.

Mit dieser Entdeckung ist man dem langfristigen Ziel ein Stück näher gerückt – der In-vivo-Gentherapie: Eine Creme oder ein Bad, über das sich die Gentherapie applizieren ließe, wäre die ideale Form einer Heilung. „Doch davon sind wir noch weit entfernt“, weiß Doz. Bauer. Mögen ihnen zwei wesentliche Voraussetzungen erhalten bleiben, die dieses Ziel realisierbar werden lassen könnten: die dankenswerte Unterstützung der Spender und das unermüdete Engagement der Mitarbeiter. *JoB*



Das Verbinden offener Hautareale gehört für Schmetterlingskinder zum Alltag (hier an der Ambulanz mit Dr. Anja Diem und DGKS Manuela Langthaler). Neue Forschungsergebnisse rücken nun Hauttransplantationen in greifbare Nähe.

debra-austria – Hilfe für Schmetterlingskinder

Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa und Vereinen zur Förderung der Epidermolysis bullosa-Forschung. debra-austria dient dem Erfahrungsaustausch unter Betroffenen einer seltenen Krankheit, stellt die Versorgung sicher und betreibt Forschung im eigens gegründeten EB-Haus in Salzburg. Der Bau wurde aus Spendengeldern und einer einmaligen staatlichen Zuwendung finanziert und 2005 eröffnet. Seitdem erhält sich der Betrieb durch private Spenden und beschäftigt drei Ärzte und drei Krankenschwestern, die an der Versorgung Betroffener arbeiten und an neuen Heilmethoden forschen.

Wenn Sie die Arbeit zu Gunsten der Schmetterlingskinder unterstützen wollen, können Sie das mit einer Spende tun – jeder Betrag hilft.

Spendenkonto: PSK 90 000 096
Spender-Hotline: 01/252 17 17

Kontakt debra-austria:
office@debra-austria.org
www.schmetterlingskinder.at
Tel.: 01/876 40 30

Metabolisches Syndrom bei älteren Leuten

Erhöht Rentnerbauch das Risiko fürs Herz?

GLASGOW – Ein Metabolisches Syndrom bei älteren Menschen geht mit erhöhtem Diabetesrisiko für die Betroffenen einher. Eine rote Fahne in Sachen Herz- und Hirnfarkt ist es aber nicht. Das ergab die PROSPER*-Studie, in die mehr als 4800 Personen im Alter zwischen 70 und 82 Jahren aufgenommen wurden. Innerhalb von 3,2 Jahren hat man im Studienkollektiv 772 kardiovaskuläre Erkrankungen und 287 Fälle von Diabetes mellitus neu entdeckt. Die fehlende Assoziation zwischen metabolischem Syndrom sowie Herz- und Kreis-

lauferkrankungen ließ sich auch in einer weiteren Untersuchung, der BRHS**, bestätigen. Auch bei der Auswertung der Daten von fast 3000 Patienten ergab sich lediglich für den Diabetes – nicht aber für kardiovaskuläre Krankheiten – ein Zusammenhang mit einem dicken Bauch oder über der Norm gemessenen Blutfetten oder Nüchternzucker. *SK*

*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

**British Regional Heart Study
Naveed Sattar et al., Lancet 2008; 371: 1927–1935



Epidermolysis bullosa hereditaria

- ▶ **Definition:** Gruppe von genetischen Hautkrankheiten mit Mutationen in Genen für Strukturproteine der dermo-epidermalen Basalmembranzone. Bisher Defekte in zehn Genen bei den EB-Formen bekannt. Die Inzidenz bei allen Epidermolysis-bullosa-Formen wird auf 1 pro 50.000 bis 1 pro 100.000 Geburten geschätzt.
- ▶ **Klinik:** Minimale Traumata führen zu Blasenbildung an Haut und hautnahen Schleimhäuten, Narbenbildung, Verwachsungen, Gedächtnisstörungen, Karies.
- ▶ **Einteilung in drei Hauptformen nach Spaltbildungsebene in der Haut:**
 1. EB simplex (EBS) mit Spaltbildung in den basalen Keratinozyten.
 2. EB junctionalis (EBJ) mit Spaltbildung entlang der Basalmembran.
 3. EB dystrophica (EBD) mit Spaltbildung unterhalb der Basalmembran. Die Haupttypen werden in Subtypen mit unterschiedlichem Erbgang, Prädispositionen und Begleitsymptomen unterteilt.
 4. Kindler-Syndrom (Sonderform)

5.1 Projekt „Gentherapie für EB-Patienten“

Einleitung: Mutationen in verschiedenen Strukturproteinen der Haut führen zu unterschiedlichen Typen von Epidermolysis bullosa. Um möglichst viele Mutationen mit einem Therapieansatz beheben zu können verwenden wir „Spliceosome Mediated RNA Trans-Splicing“ (SMaRT), welches gezielt vordere oder hintere Bereiche einer mRNA austauschen kann. Dieser Ansatz wird derzeit für verschiedene Gene etabliert, wie Keratin 14, Plektin, Kollagen 7 und Kollagen 17. Um die funktionellsten trans-splicing Moleküle (PTMs) zu identifizieren werden Fluoreszenzmoleküle (acGFP, dsRed etc.) als Reporter für funktionelles trans-splicing verwendet und verschiedene funktionelle Einheiten und Erkennungssequenzen als Bank für einen Screen kloniert. Mittels FACS-Analyse werden die besten PTMs isoliert und für endogene trans-splicing Versuche eingesetzt.

Ziel: Die Isolierung der besten PTMs zur Reparatur eines bestimmten Strukturproteins soll eine effiziente und spezifische Behandlung von Patientenzellen ermöglichen. Der Austausch der Reportergene durch Teile der gewünschten codierenden Sequenz ermöglicht endogenes trans-splicing in Patientenzellen. In einem *ex vivo* Gentherapie Ansatz sollen epidermale Stammzellen von Patienten behandelt, expandiert und den Patienten retransplantiert werden.

Ergebnisse: Mehrere Klonbanken mit verschiedenen Reportergenkombinationen wurden für verschiedene Gene, die ursächlich für Epidermolysis bullosa sind, hergestellt. Jede Bank enthält eine Vielzahl von Klonen, die verschiedene Erkennungs- und Bindeeigenschaften für die Ziel-mRNA aufweisen. Transfektionen der PTMs mit speziell designten Targetmolekülen ergaben unterschiedliche Effizienzen der PTMs. Mittels FACS-Analyse konnten die besten Moleküle isoliert werden und die Reportergene mit der codierenden Sequenz des Zielgens für endogenes trans-splicing ausgetauscht werden (Kollagen 7, Plektin).

Mithilfe dieser endogenen PTM-Moleküle konnte bereits der vordere Bereich des Plektin Genes sowie der hintere Bereich des Kollagen 7-Gens in der Zellkultur repariert werden. Hierfür wurden die Moleküle in Hautzellen von Patienten mit einem Defekt in Plektin bzw. in Kollagen 7 eingeschleust, und infolge eine Wiederherstellung der fehlenden Proteine erreicht. Darüber hinaus wurde mit den Kollagen 7-reparierten Zellen im Labor eine künstliche Haut gezüchtet, in welcher der Zusammenhalt der Schichten wiedergegeben war.



Abb. 7: Prof. Dr. Johann Bauer (ganz links), der Leiter des Labors im *eb-haus*, mit dem Forscherteam

Ausblick: Nächste Schritte beinhalten die Isolierung des besten PTMs aus allen bereits hergestellten Banken und die Adaption derselben für endogenes trans-splicing in Patientenzelllinien.

Für die Gene, in denen endogenes trans-splicing in Patientenhautzellen bereits erfolgreich demonstriert wurde (Kollagen 7, Plektin), werden nun Vorbereitungen für eine *ex vivo* Gentherapie getroffen. Der nächste große Schritt ist die Transplantation von künstlich hergestellter Haut aus korrigierten Keratinocyten im Tiermodell.

Durchführende WissenschaftlerInnen:

Dr. Eva Muraue – Kollagen 7

Mag. Ulrich Koller – Plektin

Dr. Verena Wally – Plektin, Keratin 14

Mag. Elisabeth Mayr – Kollagen 7

Mag. Alfred Klausegger – Kollagen 17

5.2 Projekt „Krebstherapie für RDEB Patienten“

Einleitung: Patienten mit rezessiver dystropher Epidermolysis Bullosa (RDEB) entwickeln mit zunehmendem Alter Karzinome der Haut (Plattenepithelkarziom, SCC), die zu einem verfrühten Tod in dieser Patientengruppe führen. Da herkömmliche Behandlungen, wie z.B.: Chemo- und Radiotherapie-Verfahren bei diesen Patienten meist ohne Erfolg bleiben, wird eine neue Tumorthherapie mit Hilfe von SMaRT (splicesosome mediated RNA *trans*-splicing) angestrebt. Unterschiede zwischen den Karzinomen von EB- und nicht-EB-Patienten sollen gefunden und jeweilige spezifische Expressions-Marker identifiziert werden. Diese werden zur Entwicklung von PTMs (pre trans splicing molecules) herangezogen, die zum Trans-splicing zwischen Target-mRNA und einem Toxin (z.B. Diphterietoxin) führt. Demzufolge tötet sich die Tumorzelle durch Produktion ihres eigenen Toxins selbst (Suicide Gene Therapy)

Ziel: Das Ziel dieses Projekts ist die Entwicklung einer Tumorthherapie für RDEB Patienten. Die bereits oben vorgestellte Suicide Gene Therapy soll zunächst in Zellkultur an Patientenzelllinien optimiert werden und anschließend in einem Mausmodell für SCC oder EB SCC getestet werden, bevor es zu einer ersten Patientenbehandlung kommt.

Ergebnisse: Im Zuge der ersten „Profiling Experimente“ wurden einige mögliche Tumormarker, sowohl für das EB- als auch für das nicht-EB-Karzinom identifiziert (KLK12, MMP3, MMP9, TGF β 1). KLK12 konnte als bisher noch nicht beschriebener Tumormarker für das Plattenepithelkarzinom sowohl auf RNA- als auch auf Protein-Ebene bestätigt werden. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Invasion von KLK12 produzierenden Zellen in einem Funktionalitätsassay beobachtet.

Ein PTM mit der spezifischen Bindedomäne für MMP-9 und dem Zellenzym Thymidinkinase (*tk*) wurde konstruiert und in RDEB SCC Zellen getestet. Trotz geringer Transfektionsrate konnte ein spezifisches trans-splicing Produkt auf RNA Ebene detektiert werden. Des Weiteren konnte die Wirkung von *tk* durch die Zugabe von Ganciclovir in der Zellkultur bereits nachgewiesen werden.

Ausblick:

- Tumormaterial von RDEB SCC-Patienten ist eher selten, weshalb mehrere Proben für aussagekräftige DNA-Microarrays gesammelt werden sollen. Das Ziel ist die Identifikation neuer Tumormarker, die für weitere PTM-Konstrukte dienen sollen.
- Weitere PTMs werden in der Zellkultur auf deren Funktionalität hin überprüft. Darüber hinaus sollen PTMs mit unterschiedlichen Toxinen (Diphterietoxin, Streptolysin O etc.) in Kombination mit verschiedenen Cytokinen (TNF α , IL1 etc.) konstruiert und getestet werden. Das daraus resultierende, beste Konstrukt wird infolge in Mausmodellen (SCC und EB SCC) zum Einsatz kommen.

Durchführende Wissenschaftlerin:
Mag. Christina Gruber

5.3 Projekt „Induktion immunologischer Toleranz“

Einleitung: Die Haut hat einzigartige immunologische Eigenschaften, die für eine Haut-Gentherapie in Patienten mit Null-Mutationen (Gendeletionen oder frühe Stop-Mutationen) limitierend sein könnten. In dieser Patientengruppe besteht ein hohes Risiko einer Gewebsabstoßung der genterapierten Haut sowie der Bildung von hemmenden Antikörpern oder auch Verlust der Transgen Expression verursacht durch Immunreaktionen.

Ziel: Verantwortlich für die Gewebsabstoßung von Transplantaten bzw. Gewebe nach Gentransfer sind Effektor T-Zellen, während regulatorische T-Zellen in der Lage sind, Effektor T-Zellen zu supprimieren. Daher ist es das Ziel dieses Projektes, vor einer geplanten Gentherapie regulatorische T-Zellen zu induzieren und so das Risiko einer Transplantatabstoßung zu minimieren.

Ansatz I: Regulatorische T-Zellen sollen mit so genannten Toleranz-induzierenden Molekülen (= Fusionsproteine aus dem Antigen – immundominante Domäne des fehlenden Gens - und den Zytokinen IL-10 und/oder TGF- β 1) induziert werden. Hierfür kommen 2 Maus-Modelle zum Einsatz (Injektion der Fusionskonstrukte als DNA oder Protein).

Ergebnisse: Jene Fusionskonstrukte, welche als DNA (Expressionsplasmide) in Mäuse appliziert werden, wurden erfolgreich kloniert, in einem Expressionssystem getestet und die Funktionalität der Zytokine überprüft. Die Fusionsproteine wurden im Bakulovirus System exprimiert, erfolgreich gereinigt und funktionell charakterisiert.

Ausblick: Mittels Schwanzvenentransfektion (HTV) werden die toleranzinduzierenden Moleküle als DNA bzw. die im Bakulovirus System produzierten Proteine in Mäuse appliziert und ihre Toleranz-induzierende Fähigkeit getestet. Hierfür wird ein Modell angewandt, welches die *in vivo* Gentherapie nachahmt (Haut-Transplantationsexperimente mit transgenem Mausstamm). Moleküle, welche an unreife dendritische Zellen binden, werden ebenfalls in diesem Maussystem getestet. Die immunologische Antwort wird mit immunologischen Methoden analysiert.

Ansatz II: In einem parallelen Ansatz wird ein spezielles Molekül mit dem Antigen gekoppelt, welches selektiv an unreife dendritische Zellen bindet und so die Reifung unterbindet. Antigen-Präsentation der unreifen dendritischen Zelle führt zur Induktion spezifischer regulatorischer T-Zellen. Dieser Ansatz stellt ein bereits etabliertes Toleranz-Protokoll dar.

Ergebnisse: Im Zuge eines dreimonatigen Forschungsaufenthaltes im Labor eines etablierten Spezialisten in diesem Gebiet, Dr. Karsten Mahnke, wurde ein spezielles Antikörper-Molekül hergestellt. Es wurde auch bereits geprüft, ob dieses Molekül selektiv an unreife dendritische Zellen bindet.

Ausblick: Das Antikörper-Molekül wird Mäusen verabreicht und der Effekt auf die Abstoßung von Haut-Transplantaten getestet. Weiters wird die immunologische Reaktion der Tiere nach der Hauttransplantation genau charakterisiert.

Durchführende Wissenschaftlerinnen:
Dr. Iris Gratz
Mag. Monika Ettinger

5.4 Projekt „Wundheilung und Narbenbildung bei EB“

Einleitung: Bei vielen Formen von EB ist die Wundheilung stark beeinträchtigt, wobei es oft zur Ausbildung von chronischen Wunden und atrophen Narben kommt. Zusätzlich kann es bei rezessiv dystropher EB vom Typ Hallopeau-Siemens zu Kontrakturen kommen, die zum Verlust von Fingern führen.

Ziel: Durch genomweite Untersuchung der Genexpression in vernarbter und nicht vernarbter Haut von EB-Patienten und gesunden Personen durch cDNA-Microarrays sollen Gene gefunden werden, deren Expression sich zwischen den untersuchten Gruppen deutlich unterscheidet. Diese Gene spielen höchstwahrscheinlich bei der Narbenbildung im Allgemeinen sowie bei EB-Narben im Besonderen eine wichtige Rolle. Die Ergebnisse aus den Microarrays sollen weiters durch Real Time-PCR sowie Northern Blots überprüft werden. Falls die entsprechenden Proteine bekannt sind, wird deren Expression durch Western Blots untersucht. Immunfluoreszenzmikroskopie von Gefrierschnitten von vernarbter und nicht vernarbter Haut von EB-Patienten und gesunden Personen soll Aufschlüsse über die Lokalisation und Funktion der differentiell exprimierten Proteine sowie deren Rolle in Narbenbildung und Wundheilung bei EB-Patienten geben. Weiters sind 3D- *in vitro*-Narbenbildungsassays geplant. In diesen sollen die differentiell exprimierten Gene hinauf- oder hinunterreguliert werden, um deren Einfluss auf Narbenbildung und Wundheilung zu untersuchen.

Ergebnisse: Dieses Projekt befindet sich noch in der Planungsphase. Derzeit wird an der Optimierung und Adaptierung von *in vitro*-Wundheilungsassays (so genannten „scratch assays“) gearbeitet.

Ausblick: Mit 3D-*in vitro*-Narbenbildungsassays soll untersucht werden, ob Substanzen, die laut Literatur die Wundheilung begünstigen und/oder Narbenbildung verringern, in EB-Wunden die gleiche Wirkung zeigen. In weiterer Folge sollen diese Substanzen (Cytokine und/oder Pharmazeutika) zur Behandlung von EB-Patienten eingesetzt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse über den Mechanismus der Wundheilung und Narbenbildung in EB eröffnen auch neue Möglichkeiten für gentherapeutische Behandlungsansätze.

Durchführende Wissenschaftlerin:

Mag. Jenny Breitenbach

Dank großzügiger Spenden konnten auch wichtige Laborgeräte angeschafft werden, die zur Durchführung der Forschungsprojekte nötig sind.

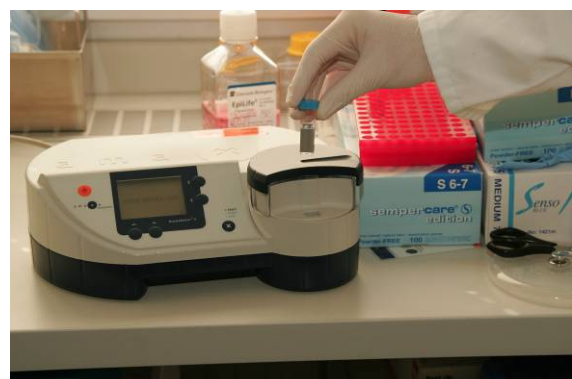


Abb. 8: Links: Mag. Mayr und Mag. Gruber mit dem Stickstoff-Tank zur langfristigen Aufbewahrung biologischer Proben. Rechts: Ein Gerät zur Einbringung von Therapie-Moleküle in die Zellen

5.5 Weitere wissenschaftliche Aktivitäten – Überblick

Kooperationen

Gerade im Bereich der therapeutischen Forschung ist es besonders wichtig, Netzwerke mit anderen Forschungsgruppen aufzubauen, um gemeinsam das Ziel – eine Therapie für die Betroffenen – schneller zu erreichen. Weiters gewährleisten Kooperationen mit anderen Forschungsteams einen hohen Forschungsstandard, da durch die enge Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus anderen Labors die Entwicklung neuer Techniken, Lösungsansätze und Denkweisen gefördert wird. Die Forschungsgruppe des eb-hauses Austria kann bereits über eine große Anzahl an Kollaborationen mit renommierten Forschungslabors national und international verweisen.

Kooperationen für Projekt „Gentherapie für EB Patienten“

- Gruppe DeLuca - Institut für regenerative Medizin, Modena, Italien
- Gruppe Bruckner-Tuderman – Universitätshautklinik, Freiburg, Deutschland
- Gruppe Breitenbach-Koller – Institut für Zellbiologie, Uni Salzburg, Österreich
- Gruppe Meneguzzi – INSERM U 634, Nizza, Frankreich

Frau Dr. Eva Murauer absolvierte dank eines Stipendiums des europäischen Forschungsfonds René Touraine im Herbst 2007 im Rahmen ihrer Dissertation einen dreimonatigen Forschungsaufenthalt im Labor von Prof. Meneguzzi in Nizza, welches ein namhaftes Labor in der weltweiten EB-Forschung ist. Durch den Aufenthalt von Frau Dr. Murauer konnte der Technologie-Transfer zwischen den beiden Labors zur gemeinsamen Entwicklung einer Gentherapie für EB Betroffene forcieren werden.

Kooperation für Projekt „Induktion immunologische Toleranz“

- Gruppe Thalhamer, Hammerl – Institut für Molekularbiologie, Uni Salzburg, Österreich
- Gruppe Schwarzenbacher – Institut für Strukturbiologie, Uni Salzburg, Österreich
- Gruppe Mahnke/Enk – Med. Uni Heidelberg, Deutschland

Frau Dr. Iris Gratz konnte mit der Forschungsgruppe um Dr. Mahnke und Prof. Enk in Heidelberg einen wertvollen Kooperationspartner im Bereich der immunologischen Toleranz gewinnen. Das Labor unter der Leitung von Dr. Mahnke beschäftigt sich mit der Induktion immunologischer Toleranz sowie der Bedeutung von regulatorischen T-Zellen in Autoimmunerkrankungen. Durch einen dreimonatigen Aufenthalt im Forschungslabor in Heidelberg im Sommer 2008 konnte Frau Dr. Gratz ihren wissenschaftlichen und technischen Horizont im Feld der Toleranz-Induktion erweitern. Ermöglicht wurde der Aufenthalt durch ein Stipendium für klinische und molekulare EB-Forschung des Netzwerks Epidermolysis bullosa.

Aufbau einer internationalen Gentherapie-Studie

Um die viel versprechenden Ergebnisse von Mavilio und DeLuca zu bestätigen und zu erweitern wurde in diesem Jahr der Aufbau einer länderübergreifenden Gentherapie-Studie bei EB initiiert. Das eb-haus Austria wird in Zusammenarbeit mit dem von Prof. DeLuca geführten Institut für regenerative Medizin in Modena an einer Realisierung der ex vivo Gentherapie für österreichische Patienten mit schweren Formen von EB arbeiten. Dank neuester Ergebnisse aus unserem Forschungslabor konnten hierfür die technischen Voraussetzungen im eb-haus Austria geschaffen werden.

Projekthalt Gentherapie-Studie:

- Gentherapie für Laminin B3 nach Mavilio et al.
- Gentherapie für Kollagen 17 nach Mavilio et al.
- Vorbereitung Gentherapie für Kollagen 7 nach Murauer et al. (Paper in Arbeit)

Kooperation zur SMaRT Technologie

Die SMaRT Technologie wurde in den Jahren 1999-2002 von einer amerikanischen Biotechnologie Firma für die cystische Fibrose etabliert. In Zusammenarbeit mit dieser Firma wurde die Technologie seit 1999 von den Forschern in Salzburg für die Haut weiterentwickelt. Das eb-haus Forschungslabor steht nach wie vor in engem Kontakt zu Dr. Lloyd Mitchell, einem der Mitentwickler von SMaRT. Dr. Mitchell war bereits mehrmals für einige Wochen im eb-haus als Gastforscher zu Besuch, um für die Weiterentwicklung der Gensche mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Auszeichnungen für die EB-Forschung

Das Forschungsteam des *eb-hauses Austria* konnte im vergangenen Jahr einige wissenschaftliche Erfolge verbuchen, welche in Form diverser Preise anerkannt wurden:

- Theodor-Körner-Preis 2008: Dr. Eva Murauer
- VWR International Preis 2008 (Publikationspreis der österreichischen Gesellschaft für Molekularbiologie und Biochemie): Dr. Verena Wally
- Silberner Wissenschaftspreis der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität: Prof. Johann Bauer

Publikationen

Im Berichtszeitraum wurde im Zuge der EB-Forschung folgendes publiziert:

- Kivisaari, A. K., J. McGrath, J. W. Bauer, D. Sawamura, K. C. Sato-Matsumura, H. Shimizu, and V. Kahari. 2007. Increased expression of collagenase-3, matrilysin-1 and gelatinase B in epidermolysis bullosa-associated cutaneous squamous cell carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology* 127:S20.
- Fine, J. D., R. A. Eady, E. A. Bauer, J. W., L. Bruckner-Tuderman, A. Heagerty, H. Hintner, A. Hovnanian, M. F. Jonkman, I. Leigh, J. A. McGrath, J. E. Mellerio, D. F. Murrell, H. Shimizu, J. Uitto, A. Vahlquist, D. Woodley, and G. Zambruno. 2008. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar 26.
- Wally, V., A. Klausegger, U. Koller, H. Lochmuller, S. Krause, G. Wiche, L. G. Mitchell, H. Hintner, and J. W. Bauer. 2008. 5' trans-splicing repair of the PLEC1 gene. *J. Invest Dermatol.* 128:568-574.
- E. Riedl, A. Klausegger, J. W. Bauer, D. Foedinger, H. Pehamberger, K. Wolff and H. Kittler. A novel glycine mutation in the COL7A1 gene leading to dominant dystrophic epidermolysis bullosa with intra-familial phenotypical heterogeneity. *Pediatric Dermatology* (in press).

Patente

Beim europäischen Patentamt wurden die Ergebnisse der trans splicing-Forschung im Rahmen einer Korbeinreichung zur Begutachtung eingereicht.

Kongresse

Die Forschungsprojekte und -ergebnisse aus dem *eb-haus Austria* wurden im Berichtszeitraum auf folgenden nationalen und internationalen Kongressen in Form eines Posters oder Vortrages präsentiert:

- 37th annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR), Zürich, Schweiz, September 2007; Mag. Christina Gruber
- 13th International Symposium on Basement Membranes, Köln, Deutschland, September 2007; Mag. Ulrich Koller
- 15th annual congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT), Rotterdam, Niederlande, Oktober 2007; Mag. Alfred Klausegger, Dr. Eva Murauer, Dr. Iris Gratz, Mag. Ulrich Koller
- 1st World Congress of Genodermatology, Maastricht, Niederlande, November 2007; Dr. Verena Wally
- Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV), Wien, Österreich, Dezember 2007; Dr. Verena Wally

- Paracelsus Science Get Together 2008 - Life Science, Salzburg, Österreich, Juni 2008; Mag. Alfred Klausegger, Mag. Christina Gruber, Mag. Elisabeth Mayr, Dr. Eva Muraier, Mag. Jenny Breitenbach, Mag. Ulrich Koller, Dr. Verena Wally
- CONCERT Labcourse Symposium and practical Course: Lentiviral Vectors, Evry, Frankreich, Juni 2008; Mag. Ulrich Koller
- Jahrestagung der ÖGBM, ÖGGGT, ÖGBT, ANGT, Graz, Österreich, September 2008; Dr. Verena Wally

Schmetterlingskinder

Defektes Gen einfach wegschneiden

Heimische Forscher sind federführend bei einer neuartigen Therapie. Das gibt den Betroffenen große Hoffnung.

VON INGRID TEUFL

Ihre Haut ist so verletzlich wie Schmetterlingsflügel, der Alltag ist geprägt von Schmerzen, Verletzungen und dicken Verbänden: Etwa 400 Österreicher – vom Baby bis zum Pensionisten – leiden in unterschiedlichen Ausprägungen an der bisher unheilbaren, erblichen Hautkrankheit Epidermolysis bullosa (EB). Österreichische Forscher sind auf der Suche nach neuen Behandlungsansätzen federführend und haben nun eine äußerst



Vielversprechende Therapie
Johann Bauer (li.), Rainer Riedl

vielversprechende Methode entwickelt.

Zuerst werden von Patienten Hautzellen gewonnen. Mit einer „Gen-Schere“ wird der bei EB-Patienten veränderte Gen-Abschnitt aus diesen Zellen entfernt und durch einen intakten ersetzt. Mit den reparierten Zellen wird im Labor eine künstliche Haut gezüchtet, die anschließend auf wunde Hautareale transplantiert wird. „Das ist ein Quantensprung“, sagt Univ.-Doz. Johann Bauer, Leiter der Abteilung für Molekulare Dermatologie, Uni-Hautklinik Salzburg. „Das Tolle ist, dass der Gendefekt an den implantierten Hautzellen nicht mehr auftritt.“

Haut auf Reisen In Zukunft soll es möglich sein, die Hautzellen in Salzburg im *debra-haus*, dem österreichischen EB-Forschungszentrum, zu entnehmen und



So verletzlich wie Schmetterlingsflügel ist die Haut von Patienten mit Epidermolysis bullosa

in einem Labor im italienischen Modena mit der Genschere zu bearbeiten. Die Implantation der



Behandlung: Österreich ist Vorreiter

Die Krankheit Bei Epidermolysis bullosa (EB) ist aufgrund einer angeborenen Gen-Veränderung der Zusammenhalt der verschiedenen Hautschichten gestört. Schon ganz leichte mechanische Belastungen führen auf der Haut, manchmal auch auf den Schleimhäuten, zu Blasen oder Wunden.

aufbereiteten Zellen findet dann in Salzburg statt.

Die neue Therapie ist in Österreich noch nicht zugelassen, es fanden aber schon Vorversuche mit Hautzellen schwer Kranker statt – in Italien bereits auch eine Behandlung. Ziel ist es, den Gen-Austausch in einigen Jahren als Standardtherapie für alle EB-Formen anzubieten.

„Auch wenn viele Details noch Zukunfts-

musik sind, diese Gentherapie ist eine enorme Hoffnung“, betont Rainer Riedl, Obmann der Schmetterlingskinder-Hilfsorganisation „debra-austria“. Er ist selbst Vater eines Schmetterlingskinds, 400 österreichweit Betroffene mögen gering wirken – aber die Schwere der Krankheit verschiebt die Relationen. „Es ist permanent etwas los, der Alltag ist enorm eingeschränkt.“



Eine Therapie, die die Ursache der Krankheit bekämpft, wäre eine riesige Erleichterung für die Patienten“, so Riedl. „Meine Tochter, heute 14, kann wegen starker Schmerzen manchmal gar nicht in die Schule gehen.“ Jeder noch so kleine Stoß ruft Verletzungen hervor, die speziell verbunden werden müssen. „Nicht einmal ein Pflaster ist da möglich. Beim Abnehmen würde wieder neue Haut mitgerissen werden.“



INTERNET
www.schmetterlingskinder.at

6 Akademiebericht

Zu den Aufgaben der Akademie im *eb-haus Austria* zählt die zukunftsorientierte Ausbildung für EB-Betroffene und alle Personen in deren Umfeld (Angehörige, Ärzte, Therapeuten, Wissenschaftler), die Erstellung und Organisation des jährlichen Fortbildungsprogramms (Seminare, Workshops, Tagungen, Kongresse), die Kommunikation rund um das Thema EB sowie die Führung des *eb-registers austria*. Nähere Details zum Register werden aus Daten- und Patientenschutzgründen hier nicht angeführt.



Abb. 9: Dr. Gabriela Pohla-Gubo, die Leiterin der Akademie im *eb-haus*, mit dem Autor des Berichts

6.1 Aus- und Weiterbildung

Im Berichtszeitraum wurden folgende Termine von Mitarbeitern des *eb-haus Austria* sowie von Mitgliedern der *debra-austria* wahrgenommen:

DATUM	VERANSTALTUNG	ORT
27.-30.10.07	XV th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT)	Rotterdam (NL)
01.-04.11.07	Debra International Congress 2007	Avignon (F)
08.-09.11.07	Ernährungsseminar "Enterale Ernährung"	Gnadenwald, Tirol
30.11.-02.12.07	ÖGDV - Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	Wien
13.-15.12.07	ÖGAI-Meeting, Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology and Immunology	Alpbach, Tirol
18.-19.01.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin	Salzburg
07.-09.02.08	Spectrum of Histamine-Mediated Allergic Disease Summit	Lissabon (P)
22.-23.02.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin	Salzburg
26.-29.02.08	Interdisziplinärer Lehrgang Palliative Care	Salzburg
14.-15.03.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin	Salzburg

17.-18.03.08	GENESKIN Training Course on the Management of EB	Groningen (NL)
04.04.08	EB-Generalambulanz	eb-haus Austria
04.-06.04.08	Notarzdiplom (Refresher)	Bad Hofgastein
15.04.08	Vorstandssitzung debra-austria	eb-haus Austria
18.04.08	Österreichische Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde	Salzburg
18.04.08	Österreichische Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde	Salzburg
18.-19.04.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin	Salzburg
24.-25.04.08	3 rd Scandinavian Conference on EB for Health Care Professionals	Helsinki (FI)
16.-17.05.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin	Salzburg
19.-24.05.08	Fortbildung für Allgemeinmedizin	Grado (I)
04.-06.06.08	Interdisziplinärer Lehrgang Palliative Care	Salzburg
04.-06.06.08	GENESKIN Training Course on the Management of EB	Freiburg (D)
13.-14.06.08	ÖÄK-Diplom Ernährungsmedizin (Abschluss)	Salzburg
20.-22.6.08	Wochenende für Mütter von „Schmetterlingskindern“	Bergheim, Salzburg
18.-20.09.08	Interdisziplinärer Lehrgang Palliative Care (Abschluss)	Salzburg
03.10.08	EB-Generalambulanz	eb-haus Austria
03.10.08	Vorstandssitzung debra-austria	eb-haus Austria
04.-05.10.08	Jahrestreffen debra-austria	St. Virgil, Salzburg

6.2 Website und Zeitung debra-austria / eb-haus Austria

Als Kommunikationsmedium für das *eb-haus Austria* dienen neben wissenschaftlichen Publikationen und Veröffentlichungen in der Laienpresse vor allem die Website (www.eb-haus.at) und die 2x jährlich erscheinende Zeitschrift *debra-aktuell* / *eb-haus-aktuell*.

Auf der Homepage sind unter der Rubrik „AKTUELLES“ die Termine (siehe oben) abgebildet. Darüber hinaus werden hier besondere Neuigkeiten berichtet sowie ausgewählte Presseinformationen, Fotos aus der Fotogalerie und die Zeitschrift *eb-haus-aktuell* zum Download angeboten. In den Rubriken „AMBULANZ/KLINIK“, „FORSCHUNG“ und „AKADEMIE“ werden die MitarbeiterInnen und ihre Projekte vorgestellt. In der Rubrik „EB-INFO“ sind allgemeine Informationen über das Krankheitsbild EB und neuerdings besondere Abhandlungen zum Thema Ernährung und Zahnpflege abrufbar.

6.3 Publikationen

An wissenschaftlichen Publikationen ist im abgelaufenen Jahr besonders das Therapiebuch „Life with Epidermolysis bullosa“ hervorzuheben, welches im Springer Verlage erscheinen und voraussichtlich Ende Oktober 2008 erhältlich sein wird. Unter Federführung der Herausgeber Univ.-Prof. Dr. Helmut Hintner und Prof. Dr. Jo-David Fine haben die MitarbeiterInnen des *eb-hauses Austria* all ihr Wissen eingebracht, um den Spezialisten weltweit eine Handlungsgrundlage in Therapie und Management der Epidermolysis bullosa zu ermöglichen.

Die übrigen wissenschaftlichen Publikationen wurden bereits im Abschnitt 5 vorgestellt.

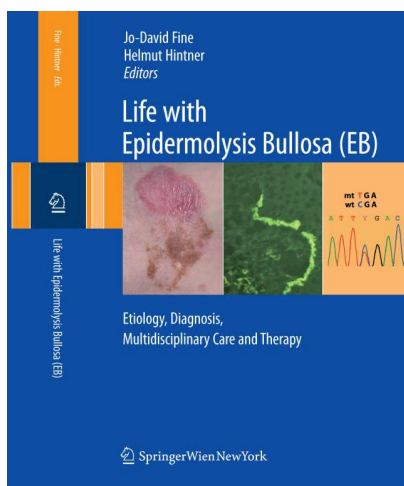


Abb. 10: Das Cover des neuen EB-Buches und seine Herausgeber: Prof. J.-D. Fine und Prof. H. Hintner

6.4 Gäste des eb-hauses Austria

Als Gäste des *eb-hauses Austria* konnten wir im Mai dieses Jahre Frau Dr. Kristin Kernland-Lang und Frau Edith Zimmermann begrüßen. Frau Dr. Kernland-Lang ist Oberärztin für pädiatrische Dermatologie an der Dermatologischen Universitätsklinik in Bern und Frau Edith Zimmermann, selbst Mutter einer EB-Betroffenen, ist jahrelanges Vorstandsmitglied der *debra-Schweiz*. Die beiden Damen sahen sich vor allem an, wie wir die Patientenbetreuung organisieren. In langen und intensiven Gesprächen wurden Anregungen ausgetauscht und der persönliche Kontakt in Hinblick auf künftige Zusammenarbeit vertieft.

Im September 2008 waren Frau Dr. Anja von Renesse und DGKS Sabine Hänschke eine Woche zu Gast. Ihr Anliegen, der Aufbau einer EB-Ambulanz in Berlin, wurde nach Kräften unterstützt.

Als weiteren Gast durften wir am 24.09.2008 Dr. Clare Robinson begrüßen, die als Debra International Research Manager dem EB-Team und dem Vorstand der *debra-austria* ein „Research Strategy Update“ gab. Ziel war es, einen aktuellen Überblick über die weltweite EB-Forschung zu gewinnen und allfällige Kooperationen oder finanzielle Beteiligungen an internationalen Projekten zu überlegen, die allesamt das Ziel einer ursächlichen Heilung oder zumindest Linderung der EB haben.



Abb. 11: Die Teilnehmer des Workshops zur Forschungsstrategie mit Dr. Clare Robinson

6.5 Wissenschaftlicher Beirat

Um die Relevanz der laufenden Forschung am *eb-haus Austria* besser beurteilen zu können, wurden zwei renommierte Forscher gebeten, als wissenschaftliche Beiräte für *debra-austria* zu wirken. Am 17.10.2007 besuchten der Humangenetiker Univ.-Prof. Mag. Dr. Markus Hengstschläger (Leiter der Abteilung für Medizinische Genetik an der Frauenklinik der Medizinischen Universität Wien, AKH) und der Molekularbiologe Prof. Dr. Josef Penninger (Wissenschaftlicher Direktor am Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien) das *eb-haus Austria*. Zweck dieses Besuches war es, Pläne, Projekte, Prozesse und Abläufe der Forschung am *eb-haus* zu studieren und der *debra-austria* Rückmeldungen zu geben, wie weit die Forschungsaktivitäten aus externer Sicht am richtigen bzw. am effizientesten Weg zum Ziel sind.

Seitens *debra-austria* waren Dr. Rainer Riedl, Franz Feichtlbauer und Dr. Gabriela Pohla-Gubo anwesend. Das Forschungsteam war komplett vertreten. Drei Stunden stellten Dr. Iris Graz, Dr. Verena Wally, Mag. Christina Gruber, Mag. Alfred Klausegger und Mag. Jenny Breitenbach ihre Forschungsprojekte vor. Prof. Penninger und Prof. Hengstschläger stellten eine Reihe von Fragen und gaben Anregungen zu den einzelnen Projekten. *debra-austria* wurde im Frühjahr 2008 über die Ergebnisse des Reviews informiert und konnte wertvolle Hinweise für die weitere Vorgangsweise zur Unterstützung der Forschung erhalten. So wurde etwa angeraten, sämtliche Projekte einem EB-spezifischen, wissenschaftlichen Gremium (siehe unten, MSAP) per Antrag einzureichen und nur solche Projekte zu fördern, die von diesem Gremium positiv beurteilt wurden.



Abb. 12: Der wissenschaftliche Beirat von *debra-austria*: Prof. M. Hengstschläger und Prof. J. Penninger

6.6 Medical and Scientific Advisory Panel (MSAP)

MSAP ist eine Einrichtung der *debra-UK/Debra International*, deren Mitglieder namhafte Experten der EB-Forschung und -Klinik, aber auch externe Wissenschaftler sind. In einem zentralen „Peer Review Process“ werden Anträge beurteilt und im Fall einer positiven Begutachtung von *debra-UK/Debra International* finanziell unterstützt. Im März dieses Jahres wurden 3 Projekte aus dem *eb-haus Austria* bei MSAP eingereicht:

1. Trans-splicing gene therapy in the KRT 14 gene (Prof. Dr. Johann Bauer, Dr. Verena Wally)
2. Suicide Gene Therapy in RDEB SCC using SMaRT (Prof. Dr. Johann Bauer, Mag. Christina Gruber)
3. Photodynamic techniques for treatment of cancer and bacterial infections of EB patients: cellular and animal experiments (Prof. Dr. Barbara Krammer, Univ. Salzburg)

Projekt 1 wurde in Folge als förderungswürdig eingestuft, wird nun in etwas reduzierter Form (befristet auf 1,5-2 Jahre) durchgeführt und von *debra-austria* finanziert.

6.7 Mütterwochenende

Zu den erfreulichen Tätigkeiten in der Akademie des *eb-hauses Austria* zählt die Organisation eines speziellen Wochenendes für Mütter betroffener Kinder. Zum zweiten Mal wurde ein solches Wochenende organisiert und die Mütter zu einem Erholungsurlaub geladen. Verschiedene Veranstaltungen, aber auch Zeit zum Genießen standen am Programm und aus den Rückmeldungen konnten wir sehen, wie wichtig auch die soziale Vernetzung ist. Höchst erfreulich war nicht nur die Tatsache, dass sich immer mehr Mütter (heuer waren es 17!) auffinden konnten, ihre Kinder vorübergehend einer anderen Person anzuvertrauen. Die Erfahrung, dass unsere Bemühungen um persönliche Vernetzung Früchte tragen und sich die Mütter im Austausch gegenseitig Kraft und Zusammenhalt vermitteln, schenkt auch uns Freude und Motivation weiter zu arbeiten.



Abb.13: Die Teilnehmerinnen des Mütterwochenendes

6.8 Das 13. Jahrestreffen der *debra-austria*

Selbsthilfe und der Erfahrungsaustausch unter den Betroffenen ist bei einer seltenen und folgenschweren Erkrankung wie Epidermolysis bullosa ganz besonders wichtig. Daher freuen sich alle Mitglieder von *debra-austria* auf das jährliche Treffen in Salzburg. In diesem Jahr fand das Treffen von 3.-5.10.2008 im Kongresshaus St.Virgil in Salzburg statt. Neben Vorträgen, Seminaren und Workshops wird hier dem persönlichen Gespräch viel Platz eingeräumt. Auch für die „Schmetterlingskinder“ gibt es immer ein besonderes Programm.

Das positive Feedback der Teilnehmer bestärken uns darin, das Treffen auch nächstes Jahr im gleichen Format und in der betont familiären Atmosphäre, in der echter Erfahrungsaustausch stattfinden kann, abzuhalten.



Abb. 14: Gruppenbild: die „debra-Familie“ beim Jahrestreffen in St.Virgil, Salzburg

7 Finanzen

7.1 Gewinn- und Verlustrechnungen 2008

Gewinn- und Verlustrechnung vom 1.1.2008 bis 31.12.2008	
debra-austria, Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa	
Mitgliedsbeiträge	3.468
Zahlscheinaktion SAZ (sald.)	1.243.050
Spenden	638.523
Sonstige betriebl. Erträge	2.737
Erlöse	1.887.778
Personalaufwand debra	201.424
Kostenersätze	6.025
Büroaufwand	5.289
Porto	4.425
Telefonkosten	4.639
Werbung u. Öffentlichkeitsarb.	35.207
Tagungs- u. Reisekosten	11.433
Mitgliederaufwand	40.571
Zahlungsverkehr	46.553
Instandhaltungen	5.902
Prüfungs- u. Beratungskosten	18.346
AFA	8.986
GWG	1.660
Sonstiges	1.442
EB-Haus Personalkosten	159.724
EB-Haus Sachkosten	20.263
Aufwendungen	571.889
Betriebsergebnis	1.315.889
Finanzergebnis	156.815
Jahresüberschuss	1.472.704

Gewinn- und Verlustrechnung vom 1.1.2008 bis 31.12.2008	
debra-austria, Verein zur Förderung der Epidermolysis bullosa Forschung	
Mitgliedsbeiträge	621
Spenden	290.927
Eigenveranstaltungen (sald.)	55.381
Erlöse	346.929
Zahlungsverkehr	921
Miete und Betriebskosten	20.503
Prüfungs- u. Beratungskosten	6.746

Forschungs-Sponsoring	7.500
EB-Haus Personalkosten	218.630
EB-Haus Sachkosten	53.706
Laboreinrichtung eb-Haus	21.254
Aufwendungen	329.260
Betriebsergebnis	17.669
Finanzergebnis	27.143
Jahresüberschuss	44.812

7.2 Haushaltspläne 2009

debra-austria - Plan 2009

	Interessenge- meinschaft EB	Förderung der EB-Forschung	Gesamt
Mitgliedsbeiträge	4.000	1.000	5.000
Zahlscheinaktion SAZ (sald.)	850.000		850.000
Spenden	400.000	299.000	699.000
Sponsoring IEB an Forschung		200.000	200.000
Eigenveranstaltungen (sald.)	146.000		146.000
Erlöse	1.400.000	500.000	1.900.000
Personalaufwand debra	202.000		202.000
Büroaufwand	5.000		5.000
Porto	11.000		11.000
Telefonkosten	6.000		6.000
Werbung u. Öffentlichkeitsarb.	23.000		23.000
Tagungs- u. Reisekosten	16.000		16.000
Mitgliederaufwand	40.000		40.000
Zahlungsverkehr	35.000	1.000	36.000
Miete und Betriebskosten	2.000	19.000	21.000
Instandhaltungen	4.000		4.000
Prüfungs- u. Beratungskosten	11.000	5.000	16.000
AFA	8.000		8.000
GWG	4.000		4.000
Sonstiges	3.000		3.000
Forschungs-Sponsoring intern.	200.000	200.000	400.000
Sponsoring intern.	200.000		200.000
EB-Haus Personalkosten	137.000	313.000	450.000
EB-Haus Sachkosten	30.000	120.000	150.000
Aufwendungen	937.000	658.000	1.595.000
Betriebsergebnis	463.000	-158.000	305.000
Finanzergebnis	90.000	20.000	110.000
Jahresüberschuss	553.000	-138.000	415.000

R. Riedl

Dr. Rainer Riedl
(Obmann)
debra-austria
Am Heumarkt 27/3
1030 Wien

rainer.riedl@debra-austria.org
www.schmetterlingskinder.at

