

## Forschungsverbund vernarbender Nieren- erkrankungen (STOP-FSGS)

*Der Verbund STOP-FSGS forscht seit etwas mehr als zwei Jahren zu Ursachen, Diagnostik und Therapieansätzen der primären FSGS.*

Die primäre fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene Erkrankung. Sie wird durch einen im Blut zirkulierenden Faktor, der bislang noch nicht identifiziert worden ist, und/oder genetische Mutationen ausgelöst. Die Erkrankung führt unbehandelt zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion und lebenslanger Dialysepflichtigkeit. Die Lebensqualität, aber auch die Lebenserwartung der Patienten wird zum Teil deutlich eingeschränkt. Die Diagnostik und Therapie ist komplex und die Behandlung umfasst oft auch eine starke Immunsuppression. Dennoch kann bei manchen Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden.

Noch immer ist unklar, wie genau die Erkrankung ausgelöst wird und welche Bedeutung genetische Mutationen spielen. Eine eindeutige Abgrenzung der Erkrankung zu anderen FSGS Formen ist noch immer eine Herausforderung im klinischen Alltag. Welche Faktoren begünstigen ein Fortschreiten des Funktionsverlusts der Niere? Es besteht ein unmet need für eine spezifische pharmakologische Therapie.

Der STOP-FSGS Verbund adressiert die drei Schwerpunkte: Pathogenese, Diagnostik und Therapie der primären FSGS. Um die Pathogenese der FSGS besser aufzuklären, konnten wir eine Gruppe weltweit führender Wissenschaftler an den Universitäten in Aachen, Erlangen/Hannover, Greifswald und Hamburg/Freiburg zusammenbringen. Mit modernsten Sequenziermethoden wurden in FSGS Patienten zahlreiche neue genetische Mutationen identifiziert. Deren Relevanz kann innerhalb des Verbunds in transgenen Zebrafischlarven getestet werden. Diese Fischlarven haben keine Pigmente und sind deshalb durchsichtig. Menschliche Mutationen können in das Genom der Zebrafische relativ leicht eingebracht werden. Um die Auswirkungen auf den Nierenfilter sichtbar zu machen, tragen die Fische zusätzlich zwei (Trans)gene, so dass das Blutplasma rot und die Filterzellen



**Prof. Dr. Marcus Möller**  
Koordinator FSGS, Universitätsklinikum Aachen

der Niere in grün leuchten. Erkrankten die Fische an einer FSGS, verlieren die Fische Blutplasma und das Wasser färbt sich rot. Zusätzlich verschwindet die grüne Farbe in der Niere. In den Fischen werden auch die kürzlich entdeckten krankheitsauslösenden Faktoren (z.B. suPAR) auf ihren möglichen Wirkmechanismus hin untersucht. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Art der Vernarbung in der primären FSGS grundsätzlich in den meisten glomerulären Nierenerkrankungen gleich abläuft, so dass sich möglicherweise die Forschungsergebnisse unseres Verbunds auch auf häufigere Nierenerkrankungen übertragen lassen. Insgesamt sind ca. 5% der Gesamtbevölkerung westlicher Länder von einer Form der sekundären FSGS betroffen.

In der Diagnostik hat der Verbund ebenfalls gute Fortschritte erzielen können. Beispielsweise konnte in der Grundlagenforschung der Ursprung der Zellen aufgeklärt werden, die für die Vernarbung in der FSGS verantwortlich sind (parietale Epithelzellen, PECs). Mit Hilfe einer Immunhistologischen Färbung können selbst sehr kleine Vernarbungen mit unerreicht hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Zum zweiten wurde ein Verfahren entwickelt, die Filterzellen der Niere mittels der modernen superresolution-Mikroskopie (STORM) darzustellen. Innerhalb des Verbunds soll nun untersucht werden, ob mit diesem Verfahren die verschiedenen Unterformen einer FSGS unterschieden werden können. Das Verfahren ist in der diagnostischen Alltagsroutine gut anwendbar und wurde bereits als Patent anerkannt.

In der Therapie der primären FSGS wird hochdosiertes Kortison seit vielen Jahren



empirisch als Primärtherapie eingesetzt. Kortison führt häufig zu schweren Nebenwirkungen, beispielsweise Hautveränderungen, Osteoporose oder -nekrose, Diabetes, Adipositas, kataboler Abbau des Bewegungsapparates, psychische Probleme, Katarakt, etc. In der Grundlagenforschung konnte beobachtet werden, dass das Kortison nicht nur das Immunsystem dämpft, sondern auch direkt auf die Nierenzellen wirkt und so die FSGS aufhält. Zusätzlich wurde überraschenderweise festgestellt, dass ein Kortison-Antagonist genauso auf die Niere wirkt, aber zu fast keinen Nebenwirkungen führt. Dieser Effekt war in drei verschiedenen Tiermodellen nachweisbar. Angesichts dieser sehr deutlichen Befunde in der präklinischen Forschung konnte diese neue Therapie rasch innerhalb der Spezialambulanzen des Verbunds für FSGS Patienten zugänglich gemacht werden (Translation). Es zeigte sich, dass auch bei FSGS Patienten, die Kortison nicht erhalten durften oder wollten, das Anti-Kortison wirksam war. Ein Patient mit sog. frequently-relapsing FSGS konnte jeden seiner Rückfälle innerhalb weniger Tage nur mit Anti-Kortison rasch erfolgreich behandeln. Der STOP-FSGS Verbund ist beteiligt an der Entwicklung neuer Leitlinien der kidney disease improving global outcomes (KDIGO) zur Diagnostik und Therapie der FSGS.

Klinische Studien konnten angesichts der geringen Patientenzahlen oft nicht ausreichend viele Patienten rekrutieren. Deshalb sollen nun im Rahmen des STOP-FSGS Verbunds zwei neu etablierte Patientenregister für FSGS zusammenarbeiten und Deutschlandweit zugänglich gemacht werden.

Professor Dr. med. Marcus J. Möller  
RWTH Aachen  
Nephrologie und Klinische Immunologie  
Pauwelsstraße 30  
D-52074 Aachen  
Tel: 0241-8035204  
Fax 0241-8082446  
E-Mail: mmoeller@ukaachen.de