



Portrait: Forschungsverbund kognitive Störungen durch veränderte Chromatindynamik (CHROMATIN-Net)

Paper of the Month: Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients with Inherited Caspase-8 Deficiency

Paper of the Month: Assessing the gene–disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework

Liebe Leserinnen und Leser,

mit dem ‚**Netzwerk für kognitive Störungen durch veränderte Chromatindynamik**‘ stellen wir Ihnen heute den letzten der zehn aktuell BMBF-geförderten Verbände zu seltenen Erkrankungen vor.

Seit 2010 fördert das BMBF Forschungsverbände im Bereich der Seltenen Erkrankungen an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und Klinik. In Kürze endet die dritte Förderperiode der translationsorientierten Forschungsförderung. Manche der bisher geförderten Verbände haben die Höchstdauer von drei aufeinanderfolgenden

Finanzierungsperioden erreicht und müssen leider ausscheiden. Voraussichtlich 11 neue Zusagen wird es für die Phase 2019 bis 2021 geben. Damit wird die Förderlinie ‚Forschung zu seltenen Erkrankungen‘ weitergeführt. Die neuen Forschungsvorhaben präsentieren wir Ihnen demnächst an dieser Stelle.

Auf **europäischer Ebene** ist die fortschreitende Arbeit der Europäischen Referenznetzwerke erwähnenswert. Mehr dazu erfahren Sie auf Seite 3.

Der **Innovationsfonds beim G-BA** fördert zwei neue Projekte im Bereich der seltenen Erkrankungen: Mit ZSE-DUO (Beschleunigung der Diagnosestellung und Zuführung des Patienten zu einer strukturierten Versorgung) und CARE-FAM-NET (psychosoziale Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen und ihren Familien) starteten im Oktober zwei neue Projekte unter Beteiligung der

Research for Rare ist das Netzwerk von Forschungsverbänden für seltene Erkrankungen, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten der Verbände steht der von einer seltenen Erkrankung betroffene Patient. Unter www.research4rare.de finden Sie unter anderem die Publikationslisten der Verbände, unser aktuelles „Paper of the Month“ sowie Ausschreibungen und weitere Hinweise rund um das Thema „Forschung zu seltenen Erkrankungen“.

ACHSE e.V. Beide Projekte werden bis September 2021 gefördert.

Neuigkeiten gibt es auch aus der **bayerischen Förderlandschaft**: Zum einen das Projekt BASE-Net, das die medizintechnische Vernetzung der bayerischen Zentren für seltene Erkrankungen im Sinne einer besseren Patientenversorgung vorantreiben will; zum anderen das Vorhaben ‚1000 klinische Genome‘. Dieses plant die Durchführung genomweiter Sequenzierungen bei Patienten mit seltenen Erkrankungen, die bisher ohne genetische Diagnose sind. Näheres hierzu auf Seite 3.

Gerade erschienen ist das **Rahmenprogramm Gesundheitsforschung** der Bundesregierung. Alle hier dargestellten medizinischen Handlungsfelder betreffen auch unser Engagement für die seltenen Erkrankungen. Ein wichtiger Aspekt ist hier die interdisziplinäre engere Vernetzung der Forscher. Diese erfolgreich weiterzuführen, ist unser Anliegen auch im kommenden Jahr.

Mit den besten Grüßen,

Ihr Prof. Christoph Klein

Mitglieder Research for Rare

Verbände in der Förderung

Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen (AID-NET), Prof. Dr. Johannes Roth, Universitätsklinikum Münster
Kognitive chromatinbedingte Störungen (CHROMATIN-NET)
Prof. Dr. André Reis, Universitätsklinikum Erlangen
Charcot-Marie-Tooth (CMT-NET)
Prof. Dr. Michael W. Sereda, Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Dystonien (DYSTRACT)
Prof. Dr. Jens Volkmann, Universitätsklinikum Würzburg
RASopathien (GeNeRARE)
Prof. Dr. Martin Zenker, Universitätsklinikum Magdeburg
Imprinting-Erkrankungen (Imprinting)
Prof. Dr. Bernhard Horsthemke, Universitätsklinikum Essen
Primäre Immundefekte (PID-NET)
Prof. Dr. Christoph Klein, Universitätsklinikum München (LMU)
Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL2TREAT)
Prof. Dr. Braulke, Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST)
Prof. Dr. Martin Konrad, Universitätsklinikum Münster
Speed Translation-Oriented Progress to Treat FSGS (STOP-FSGS)
Prof. Dr. Marcus Möller, Universitätsklinik RWTH Aachen

Ehemalig geförderte Verbände

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD 2)
Prof. Dr. Ulrich Martin, Medizinische Hochschule Hannover
Kongenitale uro-rektale Malformationen (CURE Net)
Dr. Ekkehart Jenetzky (DKFZ), PD Dr. Heiko Reutter (Universitätsklinikum Bonn), Nicole Schwarzer (SOMA e.V.)
Epidermolysis bullosa (EB-Net)
Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman, Universitätsklinikum Freiburg
Craniofaziale Entwicklungsstörungen (FACE)
Prof. Dr. Bernhard Zabel, Universitätsklinikum Freiburg
Genetische Modifikation des CFTR-Gens bei CF (GALENUS)
Prof. Dr. Joseph Rosenegger, Universitätsklinikum München (LMU)
Leichtketten-(AL-) Amyloidose (Geramy)
PD Dr. Stefan Schönland, Universitätsklinikum Heidelberg
Erbliche Netzhauterkrankungen (HOPE)
Prof. Dr. Bernd Wissinger, Universitätsklinikum Tübingen
Neurologische und Ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen (IonNeurONet). Prof. Dr. Holger Lerche, Universitätsklinikum Tübingen
Muskeldystrophien (MD-NET)
Prof. Dr. Maggie Walter (Universitätsklinikum München, LMU)
Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Prof. Dr. Thomas Klopstock Universitätsklinikum München (LMU)
Motoneuronenerkrankungen (MND-Net)
Prof. Dr. Albert Ludolph, Prof. Dr. Jochen Weishaupt, Universitätsklinikum Ulm
Ichthyosen (NIRK)
Prof. Dr. Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster
Sarkome (TranSarNet)
Prof. Dr. Heribert Jürgens, Universitätsklinikum Münster

Netzwerk für kognitive Störungen durch veränderte Chromatindynamik

Dem Chromatin auf der Spur

Chromatin ist ein Komplex aus DNA und Proteinen im Zellkern. Dieser Komplex wird durch dynamische Prozesse beeinflusst, die als Chromatin-Remodellierung bezeichnet werden und die Zugänglichkeit der genomischen DNA und damit das Ablesen von Genen regulieren. Fehler in der Organisation dieser Struktur können zu seltenen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Coffin-Siris-(CSS), Nicolaides-Baraitser-(NCBRS) und Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS) führen. Typisch für diese klinisch überlappenden Krankheitsbilder sind verschiedene Fehlbildungen und eine geistige Behinderung unterschiedlichen Grades. Ursächlich sind hierfür Mutationen einzelner Bausteine des SWI/SNF-Chromatin-Remodelling-Komplexes und dem Chromatin-assoziierten Komplex Cohesin, wengleich die zugrundeliegenden Mechanismen kaum bekannt sind.

Ziel des BMBF-geförderten Forschungsvverbundes Chromatin-Net ist deshalb ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen, um letztlich zukünftige therapeutische Ansätze entwickeln zu können, sowie eine verbesserte Beratung und Versorgung der betroffenen Familien.

Chromatin-Net erforscht verschiedene seltene Erkrankungen, die alle auf einer veränderten Chromatinstruktur beruhen. Es werden unterschiedliche Methoden und Ansätze kombiniert, um die Krankheiten auf klinischer und molekularer Ebene zu charakterisieren. Die Analyse der klinischen Daten der Patientinnen und Patienten erfolgt mittels systematischer Kriterien. Computer-basierte Systeme gruppieren diese hierbei anhand ähnlicher Symptome. Parallel durchgeführte Genomsequenzierungen liefern umfassende genetische Informationen. Zudem dienen induzierbare pluripotente Stammzellen von Patientinnen und Patienten der zellbiologischen Analyse von Krankheitsmechanismen.

Obwohl es sich um seltene Erkrankungen handelt, konnten bisher über 300 Patienten mit CSS, NCBRS, CdLS und CdLS-ähnlichem Phänotyp für das Projekt gewonnen werden. Der Kontakt zu den Familien ist eng. Nationale und internationale Selbsthilfegruppen für CdLS existieren bereits



Prof. Dr. André Reis

Koordinator CHROMATIN-Net, Uniklinikum Erlangen

seit langem. Mit dem Ziel der Gründung auch einer nationalen Gruppe für CSS und NCBRS wurden für Familien mit betroffenen Kindern zwei Elterntreffen in Süd- und Westdeutschland veranstaltet. Das Interesse der Familien ist groß und gilt besonders der Geno-Phänotyp-Korrelation. Der Kontakt zwischen den Familien erfolgt derzeit über soziale Medien und andere Internet-basierte Plattformen sowie die Webseiten des Verbunds (www.chromatin-net.de). Für die Diagnose und das Management des Cornelia-de-Lange-Syndroms wurde mit Beteiligung des Verbundes ein erstes internationales Konsensus-Papier erarbeitet.

Im Verbund wurden zudem bereits neue Gene für diese seltenen Erkrankungen der Chromatinstruktur identifiziert. Dies war in Anbetracht der großen Zahl an Patienten ohne bisherigen Nachweis einer Mutation ein wichtiges erstes Anliegen des Konsortiums.

Die molekularen Mechanismen ausgewählter Gene werden im Verbund weiter erforscht. Ein Pluspunkt des Verbunds ist die Verwendung einer einheitlichen Material-Basis von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und neuronalen Vorläuferzellen und Neuronen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Gruppen wesentlich erleichtert. Inzwischen setzt der Forschungsverbund auch Genom-editierte Stammzelllinien ein. Erste Ergebnisse umfassen neben der Identifikation neuer Gene auch die Aufklärung von Pathomechanismen wie der dominant negative Effekt des DPF2 beim CSS. Die im Vorfeld charakterisierten zellulären Modelle sollen zukünftig auch zur Erforschung komplexerer neuronaler Strukturen in Organoiden (mini brains) in vitro eingesetzt werden.

Aktuelle Publikationen

Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome

Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, Ishman SL, Kerr LM, Levin AV, Mulder PA, Ramos FJ, Wierzba J, Ajmone PF, Axtell D, Blagowidow N, Cereda A, Costantino A, Cormier-Daire V, FitzPatrick D, Grados M, Groves L, Guthrie W, Huisman S, Kaiser FJ, Koekkoek G, Levis M, Mariani M, McCleery JP, Menke LA, Metrena A, O'Connor J, Oliver C, Pie J, Piening S, Potter CJ, Quagliolo AL, Redeker E, Richman D, Rigamonti C, Shi A, Tümer Z, Van Balkom IDC, Hennekam RC. *Nat Rev Genet.* 2018, doi: 10.1038/s41576-018-0031-0. [Epub ahead of print]

Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome

Vasileiou G, Vergarajauregui S, Ende S, Popp B, Büttner C, Ekici AB, Gerard M, Bramswig NC, Albrecht B, Clayton-Smith J, Morton J, Tomkins S, Low K, Weber A, Wenzel M, Altmüller J, Li Y, Wollnik B, Hoganson G, Plona MR, Cho MT, Deciphering Developmental Disorders Study, Thiel CT, Lüdecke HJ, Strom TM, Calpena E, Wilkie AOM, Wieczorek D, Engel FB, Reis A. *Am J Hum Genet.* 2018; 102:468-479.

Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype

Bramswig NC, Caluseriu O, Lüdecke HJ, Bolduc FV, Noel NC, Wieland T, Surowy HM, Christen HJ, Engels H, Strom TM, Wieczorek D. *Hum Genet.* 2017; 136:297-305.

α-Synuclein oligomers induce early axonal dysfunction in human iPSC-based models of synucleinopathies

Prots I, Grosch J, Brazdis RM, Simmnacher K, Veber V, Havlicek S, Hannappel C, Krach F, Krumbiegel M, Schütz O, Reis A, Wrasidlo W, Galasko DR, Groemer TW, Masliah E, Schlötzer-Schrehardt U, Xiang W, Winkler J, Winner B. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115:7813-7818

Kontakt:

Prof. Dr. André Reis
Universitätsklinikum Erlangen
Humangenetisches Institut
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen
Tel 09131 85-22318
Fax 09131 85-23232
E-Mail: andre.reis@uk-erlangen.de

Neues aus den Europäischen Referenznetzwerken (ERNs)

Die 24 Europäischen Netzwerke zu Seltene Erkrankungen haben sich zuletzt im November 2018 in Brüssel getroffen, um sich über den jeweiligen Stand beim Aufbau ihrer Krankenhaus-Netzwerke auszutauschen. Ein Schwerpunkt der Diskussionen lag auf der gemeinsamen klinischen Patienteninformationssystem-Plattform sowie der Weiterentwicklung der jeweiligen Patientenregister. Auch die Nachhaltigkeit und Finanzierung der Netzwerke war Thema des Treffens.

Erfolgskontrolle

Derzeit wird ein systematisches, ERN-übergreifendes Monitoring zur Überprüfung der gesetzten 18 Indikatoren etabliert. Das Monitoring soll ab 2019 zur Anwendung kommen. Zusätzlich entwickeln die jeweiligen ERNs eigene spezifische Outcome-Indikatoren. Das Monitoring dient dazu, die Arbeit der ERNs bestmöglich am Nutzen für den Patienten auszurichten. Daher wird die Einbeziehung der Patientenseite bei dem zu etablierenden Monitoringsystem eine wichtige Rolle spielen. Dieser kontinuierliche Prozess wird in die abschließende Evaluierung am Ende der ersten Fünf-Jahres-Periode in 2021/2022 einfließen.

Auswirkungen des Brexits

Aufgrund des bevorstehenden Brexits wurden alle ERNs mit Koordination im Vereinigten Königreich aufgefordert, von der Koordination zurückzutreten und einen neuen Health Care Provider als Koordinierungszentrum zu benennen.

Finanzierung der ERNs

Alle ERNs wurden aufgefordert, einen Vorschlag für die weitere Förderung, das sog. Specific Grant Agreement, für die kommenden drei Jahre bis 14. Februar 2019 einzureichen. Alle ERNs können sich hier um Gelder für Koordinierung, Management und nicht-klinische Aktivitäten bewerben. Es handelt sich hierbei um ein Co-Funding in Höhe von maximal 60% der beantragten Summe. Der restliche Betrag muss vom koordinierenden Zentrum bereitgestellt werden.

Neue Initiativen am Start in Bayern

Projekt BASE-Net

Seit Herbst 2018 fördert die bayerische Staatsregierung die Zentren für seltene Erkrankungen der Universitätsklinika Erlangen, LMU und TU München, Regensburg und Würzburg. Die Zentren, die sich im Bayerischen Arbeitskreis Seltene Erkrankungen (BASE) zusammengeschlossen haben, planen, sich mit einer eigens entwickelten Software-Lösung IT-medizinisch vernetzen, um Patienten zielgerichteter unterstützen zu können. Hierbei werden sie unterstützt durch das Zentrum für Telemedizin Bad Kissingen.

Für 2018 erhält die Arbeitsgemeinschaft für das Projekt BASE-Net vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst im Rahmen des Masterplans Bayern Digital II insgesamt rund 500.000 Euro. Weitere Fördermittel wurden in Aussicht gestellt.

„Wir wollen mit BASE-Netz die fachärztliche Beratung für Menschen mit seltenen Erkrankungen auch außerhalb der Ballungszentren verbessern und klinische Studien zu seltenen Erkrankungen koordiniert unterstützen“, nennt Professor Dr. Helge Hebestreit, Projektkoordinator von BASE-Netz und Sprecher des Zentrums für seltene Erkrankungen Nordbayern am Universitätsklinikum Würzburg, die wichtigsten Ziele des Projekts. Darüber hinaus will BASE-Netz aufbauend auf einem eigens entwickelten Datenschutzkonzept und mit entsprechender Datenschutzfreigabe eine elektronische Patientenakte entwickeln, die sowohl für ärztliches Personal als auch für den Patienten außerhalb der individuellen Klinikinformationssysteme einsehbar und bearbeitbar ist.

BASE-Net integriert Patienten, Hausärzte, Uniklinika und IT-Spezialisten. Patientenvertreter und der Bayerische Hausärzterverband werden in Form von Beiräten in die Arbeit einbezogen.

Kontakt:

Prof. Dr. Helge Hebestreit, hebestreit@uni-wuerzburg.de

1000 klinische Genome für seltene Erkrankungen in Bayern

Forschungsunterstützung erhält das Projekt BASE-Net durch die Mittelzusage des Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst zu dem Projekt *1000 klinische Genome*. Hier ist das Ziel der fünf bayerischen Zentren, ursächliche Sequenzvarianten im Genom von mindestens 1.000 Patienten mit einer seltenen Erkrankung, aber genetisch unklarer Diagnose zu identifizieren. Die Bestimmung von DNA- und RNA-Sequenzen wird in einem zentralen Labor auf dem neuesten technischen Stand der Genomsequenzierung durchgeführt. Die Berechnung und Speicherung der Daten erfolgt ebenso zentral am Leibniz-Rechenzentrum in München. Ärzte und Patienten an den Zentren erhalten einen netzbasierten, kontrollierten Zugang für eine dezentrale Auswertung und Interpretation. Das Projekt will die Versorgung von Patienten mit Seltene Erkrankungen verbessern und Kristallisationspunkte für die Erforschung neuer Behandlungsstrategien schaffen.

Kontakt:

Prof. Thomas Meitinger, meitinger@helmholtz-muenchen.de

Paper of the Month

Jeden Monat kürt Research for Rare ein Paper aus dem Kreis der Forschungsverbände und verfasst eine Kurzzusammenfassung. Diese können Sie gesammelt hier einsehen: [Paper](#)

Paper of the Month Oktober 2018

Intestinal Inflammation and Dysregulated Immunity in Patients with Inherited Caspase-8 Deficiency

Anna S. Lehle, Henner F. Farin, Benjamin Marquardt, Birgitta E. Michels, Thomas Magg, Yue Li, Yanshan Liu, Maryam Ghalandary, Katja Lammens, Sebastian Hollizeck, Meino Rohlf, Fabian Hauck, Raffaele Conca, Christoph Walz, Batia Weiss, Atar Lev, Amos J. Simon, Olaf Groß, Moritz M. Gaidt, Veit Hornung, Hans Clevers, Nadine Yazbeck, Rima Hanna-Wakim, Dror S. Shouval, Neil Warner, Raz Somech, Aleixo M. Muise, Scott S. Snapper, Philip Bufler, Sibylle Koletzko, Christoph Klein, Daniel Kotlarz

Gastroenterology. 2018 Sep 26. pii: S0016-5085(18)35036-4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.041.

Caspase-8 ist ein Schlüsselmolekül bei der Regulation von Zelltodreaktionen und übernimmt wichtige Funktionen bei der Vermittlung von Entzündungsreaktionen sowie der zellulären und angeborenen Immunität. Die bekannten vielfältigen Funktionen von Caspase-8 haben jedoch in der Medizin und Biologie bisher große Kontroversen aufgeworfen und die Rolle dieses Gens in Bezug auf Krankheiten blieb bisher sehr vage.

In der veröffentlichten Studie ist es den Autoren gelungen, drei unabhängige Patienten mit therapierefraktären, frühkindlichen Verlaufsformen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und biallelischen Mutationen im Caspase-8-Gen zu beschreiben. Der Krankheitsverlauf der Patienten war durch Gedeihstörungen, Diarrhoen, perianale Erkrankungen (Abszesse, Fisteln) und Degenerationen der intestinalen Epithelbarriere gekennzeichnet. Darüber hinaus zeigten alle Patienten eine erhöhte bakterielle und virale Infektneigung.

Die Autoren konnten zeigen, dass ein Verlust von Caspase-8 mit einer eingeschränkten Differenzierung, Proliferation und Aktivierung von T- und B-Zellen einhergeht. Des Weiteren konnte ein Defekt der angeborenen Immunabwehr nachgewiesen werden, da Patienten-abgeleitete Monozyten und heterologe Caspase-8-defiziente Makrophagen-ähnliche Zelllinien eine veränderte Inflammation-Aktivierung einhergehend mit einer erhöhten Ausschüttung des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β als Antwort auf LPS-Stimulation aufwiesen. Neben der gestörten adaptiven und angeborenen Immunantwort konnten auch intrinsische Defekte der intestinalen Epithelzellen detektiert werden. Unter Verwendung von intestinalen 3D Organoidkulturen des Patienten und genetisch modifizierten Caspase-8-defizienten Kolonkarzinomzellen konnte ein defekter Zelltodmechanismus und eine erhöhte Nekroptoserate als Antwort auf eine Stimulation mit TRAIL nachgewiesen werden.

Die publizierte Studie über Kinder mit schweren Verlaufsformen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bietet erste Einblicke in die unabdingliche/essentielle Rolle von Caspase-8 in der Regulation intestinaler Entzündungsreaktionen und der Integrität der intestinalen Epithelbarriere. Das Verständnis der zugrundeliegenden Pathomechanismen stellt die Basis für die Entwicklung zukünftiger personalisierter Therapien dar.

Kommentar: Anna Lehle, anna.lehle@med.uni-muenchen.de

Paper of the Month November 2018

Assessing the gene–disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework

Andrew R. Grant, Brandon J. Cushman, Hélène Cavé, Mitchell W. Dillon, Bruce D. Gelb, Karen W. Gripp, Jennifer A. Lee, Heather Mason-Suares, Katherine A. Rauen, Marco Tartaglia, Lisa M. Vincent, Martin Zenker

Hum Mutat. 2018 Nov;39(11):1485-1493. doi: 10.1002/humu.23624.

Die RASopathien sind eine Gruppe von klinisch überlappenden Erkrankungen, die durch Mutationen in Komponenten des RAS-Signalwegs verursacht werden. Zu den RASopathien gehören das Noonan-Syndrom mit seinen Untertypen, das CFC- und das Costello-Syndrom. Diese klinischen Entitäten unterscheiden sich in ihrer Prognose und individuellen Risikoprofilen. Seit 2001 sind Mutationen in immer neuen Genen als Ursache von RASopathien beschrieben worden, zum Teil nur bei wenigen betroffenen Individuen. Manche Gene wurden mit unterschiedlichen Syndromen aus der Gruppe assoziiert, was Fragen der Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufwirft.

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis einer Kooperation mehrerer internationaler RASopathie-Spezialisten (ClinGen RASopathy Expert Panel). Mit Hilfe eines standardisierten Bewertungssystems (ClinGen Gene Curation Standard Operating Procedures) wurden für alle RASopathien publizierte Gen-Phänotyp-Assoziationen zusammen mit eigenen unpublizierten Daten der Kooperationspartner ausgewertet und ihre Evidenz klassifiziert. Die systematische Analyse zeigt auf, dass für einige wenige publizierte RASopathie-Gene (z.B. A2ML1, RASA2) bislang noch eine unzureichende Evidenz vorliegt, dass diese wirklich für ein Noonan-Syndrom oder eine verwandte Erkrankung verantwortlich sein können. Weiterhin gibt es für einige Gene Assoziationen mit mehr als einer Entität aus der Gruppe (z.B. Noonan- und CFC-Syndrom für BRAF oder Noonan- und LEOPARD-Syndrom für PTPN11). In manchen Fällen (z.B. PTPN11) gibt es klare Beziehungen bestimmter Genotypen zu spezifischen Syndromen, für andere sind die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen weniger klar.

Diese Zusammenhänge stellen eine wichtige Grundlage für eine neue Nosologie der RASopathien dar. Die standardisierte Analyse der Evidenz für Gen-Erkrankungs-Assoziationen stellt in dieser Arbeit erstmals eine objektivierbare Grundlage her, die auch für andere klinisch und genetisch heterogene Erkrankungsgruppen exemplarisch ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, auch wenn sie nur eine Momentaufnahme darstellen, liefern einen wichtigen Beitrag für eine präzisere Zuordnung von Genveränderungen zu bestimmten Entitäten innerhalb der RASopathien. In einem Zeitalter, in dem immer häufiger Diagnosen durch breite genetische Screeningverfahren bei immer jüngeren Patienten gestellt werden, schafft diese Arbeit eine Anleitung zur besseren klinischen Interpretation der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen hinsichtlich RASopathien.

Kommentar: Martin Zenker, Magdeburg Martin.Zenker@med.ovgu.de

Informationen Veranstaltungen Publikationen

Bekanntmachung europäisches Forschungsprojekt:

Die Bekanntmachung: "Research projects to accelerate diagnosis and/or explore disease progression and mechanisms of rare diseases" des European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) ist nun online.

Das Antragsverfahren ist zweistufig angelegt. Die Einreichfrist der ersten Stufe endet am 15. Februar 2019.

[Zur Ausschreibung](#)

7th Conference of Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)

13.-15. April 2019, Indien

[Zur Veranstaltung](#)

Verleihung des Eva Luise Köhler Forschungspreises für Seltene Erkrankungen 2019

[Zur Veranstaltung](#)

1. Deutscher Kindergesundheitsgipfel - Expertentagung zur Bedeutung der Kinderrechte für die Kindermedizin -

29. - 30. April 2019 | Akademie für Politische Bildung, Tutzing

In Kooperation mit Vertretern aller deutschen Universitätskinderkliniken sowie der National Coalition Deutschland - Netzwerk zur Umsetzung der UN-Kinderrechtskonvention e.V.

[Zur Veranstaltung](#)

Bei der **CMT Awareness Kampagne**, organisiert durch die „European CMT Federation“, arbeiten europaweit Patientenorganisationen zusammen, um über soziale Medien (Facebook, Twitter, Instagram etc.) so weit wie möglich die Öffentlichkeit über die Erkrankung CMT aufzuklären. [Mehr Informationen](#)

7th Rare Diseases Summer School

10.-12.07.2019

radiz – Universität Zürich

[Zur Veranstaltung](#)

Nationale Konferenz zu Seltene Erkrankungen - 26./27. September 2019 in Berlin – Veranstalter: Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V. in Kooperation mit dem ZSE Tübingen.

In Parallelveranstaltungen geht es um: Zentrenmodell, „Fortschritte Verkürzung Weg zur Diagnose“, „Fortschritte und Herausforderungen Therapie und Versorgung“, Verbesserung der Infrastruktur

Zielgruppe: 200 – 300 Meinungsmacher aus dem Bereich Seltene Erkrankungen: Patientenselbsthilfe, Ärzteschaft, Kliniken, Wissenschaft, Industrie, Politik, Verbände u.a. (Tagungssprache Deutsch). Themenvorschläge und Anregungen an Mirjam Mann, Geschäftsführerin ACHSE

mirjam.mann@achse-online.de

Neuer PhD-Studiengang „Genomic and Molecular Medicine – Personalized Approaches to Childhood Health“

Im Wintersemester 2018/19 startete unter dem Dach der Munich Medical Research School (MMRS) der LMU München der PhD-Studiengang „Genomic and Molecular Medicine – Personalized Approaches to Childhood Health“. Das 3-jährige Programm richtet sich in erster Linie, aber nicht ausschließlich, an Assistenzärztinnen und –ärzte in der Weiterbildung zum Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Ziel des Studiengangs ist die Verknüpfung von Forschung und Lehre durch eine duale Aus- und Weiterbildung in Pädiatrie sowie genomischer Medizin. Bedient wird dabei ein breites Feld aus unterschiedlichen Themenfeldern, das neben Genomik auch Immunologie, Epigenetik oder Biochemie umfasst. Ein zentraler Fokus liegt in diesem Zusammenhang zudem auf dem Bereich der seltenen Erkrankungen.

Ansprechpartnerin: Frau Dr. Carolin Ruther,
carolin.ruther@med.uni.muenchen.de

Verleihung Wissenschaftlerpreis München, 14.12.2018.

Der Care-for-Rare Science Award (Care-for-Rare Foundation und Werner Reichenberger Stiftung) wurde verge-

ben an zwei Wissenschaftler und ihre Forschungsprojekte zu seltenen Erkrankungen: An Prof. Dr. med. Tobias Hirsch (Universität Münster) zu neuen Behandlungswegen der Epidermolysis bullosa und an Prof. Dr. Dierk Niessing (Universität Ulm und Helmholtz Zentrum München) für sein Forschungsprojekt zum PURA-Syndrom.

Vorstellung der Forschungsverbände DysTract (Dystonien) und NEOCYST (frühkindliche zystische Nierenerkrankungen) im Kurzfilm:

[Film DysTract](#)

[Film NEOCYST](#)

Yes we care! Fotokampagne für Kinder mit seltenen Erkrankungen

[Zur Kampagne](#)

Impressum und Kontakt:

Geschäftsstelle der Forschungsverbände für seltene Erkrankungen
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München
Tel.: +49-89-4400-55126
Fax.: +49-89-4400-57702
www.research4rare.de