

## Forschungsverbund frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST)



Frühmanifeste zystische Nierenerkrankungen umfassen eine Gruppe erblicher, langsam voranschreitender Nierenleiden, welche sich durch ein hohes Maß an Komplexität auszeichnen und neben den Nieren auch andere Organsysteme betreffen können. Obgleich jede einzelne Erkrankung für sich genommen sehr selten ist (Inzidenz 1:5.000-1:100.000), repräsentieren sie als Gruppe eine der häufigsten Ursachen eines chronischen Nierenversagens im Kindesalter. Als Hauptvertreter sind die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD), die Nephronophthise und Nephronophthise-assoziierte Ziliopathien, das Bardet-Biedl-Syndrom sowie die HNF1B-Nephropathie zu nennen.

In den vergangenen 20 Jahren konnten bahnbrechende Fortschritte im molekularen Verständnis erblicher zystischer Nierenerkrankungen erzielt werden. So sind bislang mehr als 70 krankheitsverursachende Gene identifiziert worden. Darüber hinaus wurde deutlich, dass sämtliche Genprodukte an derselben Zellorganelle, dem sogenannten Primärzilium exprimiert werden, so dass zystische Nierenerkrankungen heute zu den Hauptvertretern sogenannter Zilienerkrankungen zählen.

Trotz dieses Erkenntnisgewinns stellen die genetische Heterogenität, die große phänotypische Variabilität sowie zum Teil erhebliche klinische und molekulare Überschneidungen innerhalb der Erkrankungsgruppe Wissenschaftler und Behandler vor große Herausforderungen. Bis heute existieren kaum Daten über den klinischen Langzeit-Verlauf und die extrarenale Organbeteiligung einzelner Gendefekte, welche zuverlässige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erlauben. Darüber hinaus fehlen krankheitsspezifische Biomarker, um den individuellen Krankheitsverlauf abschätzen und eine adaptierte Beratung anbieten zu können. Nicht zuletzt existiert trotz der Identifikation potentieller therapeutischer Angriffspunkte bis heute keine zugelassene Therapie, welche den natürlichen Verlauf frühmanifesten zystischer Nierenerkrankungen relevant zu beeinflussen vermag.

Um diesen Herausforderungen in umfassender Weise zu begegnen, wurde 2016 der Forschungsverbund NEOCYST (Network



**Prof. Dr. Martin Konrad**  
Koordinator Forschungsverbund NEOCYST  
Universitätsklinikum Münster

for Early Onset Cystic Kidney Diseases) ins Leben gerufen. NEOCYST verknüpft als multidisziplinäres Netzwerk aus Klinikern, Genetikern und Grundlagenwissenschaftlern eine detaillierte Langzeiterfassung klinischer und genetischer Daten mit der Erforschung molekularbiologischer Grundlagenprozesse. Durch die enge Verzahnung aller wissenschaftlichen Ebenen ergibt sich erstmals die Möglichkeit, klinische Fragestellungen unmittelbar an Patientenproben molekularbiologisch aufzuarbeiten; umgekehrt wird eine direkte Translation molekularbiologischer Erkenntnisse zurück ans Krankenbett möglich.

Das übergeordnete Ziel des NEOCYST Verbundes ist die Verbesserung der klinischen Situation, Versorgung und Beratung von Kindern mit erblichen zystischen Nierenerkrankungen. Hierfür vereint der Verbund insgesamt sieben Teilprojekte: 1) die umfassende und detaillierte klinische Charakterisierung verschiedener Gendefekte in einem longitudinalen Register; 2) die Etablierung zuverlässiger Genotyp-Phänotyp-Korrelationen; 3) die Identifizierung unbekannter Gendefekte unter Verwendung NGS-basierter Panel-Diagnostik und Whole Exome Sequenzierung; 4) die Identifizierung krankheitsspezifischer Biomarker mittels Kapillarelektrophorese-gepaarter Massenspektrometrie (CE-MS); 5) die pathophysiologische Charakterisierung molekularer Prozesse der Zystenentstehung an humanen Zilien-tragenden Geweben, an aus Patienten-Urin gewonnenen renalen Epithelzellen (URECs) sowie an Zellkulturen und im Tiermodell; 6) die Erarbeitung internationaler Konsensus-Empfehlungen zu verschiedenen Teilaspekten frühmanifesten zystischer Nierenerkrankungen

sowie 7) die Etablierung einer nationalen Biobank als nachhaltige Plattform für aktuelle und zukünftige Forschungsprojekte.

Seit NEOCYST 2016 seine Arbeit aufgenommen hat, konnten wesentliche Fortschritte in allen Teilbereichen erzielt werden: Neben der Etablierung einer Homepage ([www.neocyst.de](http://www.neocyst.de)) als Informationsportal für Patienten, Kliniker und Forscher wurde das Online-basierte Patientenregister implementiert, welches aktuell Verlaufsdaten von mehr als 350 Patienten umfasst. Basierend auf diesen Daten wurden jüngst detaillierte phänotypische Beschreibungen unterschiedlicher Patientengruppen publiziert. Darüber hinaus konnten bei ARPKD-Patienten pränatale Risikofaktoren für ein Nierenversagen im 1. Lebensjahr definiert werden.

Molekulargenetisch gelang es, Mutationen im DZIP1L-Gen als zweite, bislang unbekannt genetische Ursache der ARPKD zu identifizieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Mutationen in MKS1-Gen neben einem letalen Meckel-Gruber-Syndrom auch mildere Phänotypen hervorrufen können.

Mittels funktioneller und struktureller Zilien-Aufarbeitung an humanen Luftwegsepithelien konnten pathologische Schlagmuster sowie Strukturunterschiede für verschiedene Gendefekte nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden an aus Patientenurin gewonnenen renalen Epithelzellen unterscheidbare Muster von Zellclustern identifiziert, welche zukünftig als Modell zur Untersuchung tubulärer Zellpolarität verwendet werden könnten.

Unmittelbarer Nutzen für den Patienten geht bereits heute aus bislang drei publizierten Leitlinien des NEOCYST Verbundes hervor, welche das klinische Management zystischer Nierenerkrankungen vereinheitlichen sollen. Darüber hinaus ist NEOCYST aktiver Partner des europäischen Referenz-Netzwerks für seltene Nierenerkrankungen (ERK-NET).

Prof. Dr. med. Martin Konrad  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer Campus 1;  
D-48149 Münster  
Tel. +49 (251) 8356215  
Fax.+49 (251) 8358699  
E-Mail: [konradma@uni-muenster.de](mailto:konradma@uni-muenster.de)  
Website: [www.neocyst.de](http://www.neocyst.de)