

## Paper of the month, Januar 2016

The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency

Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, Morio T, Worth AJ, Blessing J, Van de Veerdonk F, Feuchtinger T, Kanariou M, Schmitt-Graeff A, Jung S, Seneviratne S, Burns S, Belohradsky BH, Rezaei N, Bakhtiar S, Speckmann C, Jordan M, Grimbacher B.

J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):223-30. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.025.

---

Seltene Erkrankungen treten oftmals als syndromal auf, d.h. durch das gleichzeitige Vorliegen verschiedener Krankheitszeichen. Oftmals sind diese komplex und betreffen primär mehrere Organsysteme, beispielsweise bei chromosomalen Aberrationen. Manchmal ist die Komplexität der Erkrankung jedoch nicht auf den ersten Blick ersichtlich, beispielsweise weil andere Organsysteme erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden.

Eine aktuelle Arbeit aus dem PID-Net von der Gruppe um Bodo Grimbacher zeigt dies beispielhaft bei einer umfangreichen Studien zum Phänotyp von Patienten mit LRBA-Defizienz. Dieser Immundefekt weist einen relativ variablen Phänotyp auf und ist typisch für viele kürzlich identifizierte Immundefekte, bei denen organspezifische Störungen der Immundysregulation in den Vordergrund treten. Fast alle Patienten zeigen eine Immundysregulation mit Autoimmunphänomenen und jeweils etwa die Hälfte der Patienten zeigt eine entzündliche Darmerkrankung oder strukturelle Lungen-Anomalien. Klassische Screening-Parameter für Immundefekte wie ein differentielles Blutbild mit Lymphozyten-Differenzierung und Immunglobulin-Spiegel waren bei einem relevanten Teil der Patienten hingegen unauffällig.

Es gibt inzwischen eine Vielzahl an Immundefekten, die sich primär als scheinbar organspezifische Pathologie manifestieren und somit lange ggf. unerkant bleiben. Vergleichbare Entwicklungen gibt es in vielen seltenen Erkrankungen. Umso wichtiger ist es, besonders in Zeiten wachsender Spezialisierung den ganzheitlichen Blick auf den Patienten zu erhalten.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, January 2016

The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency

Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, Morio T, Worth AJ, Blessing J, Van de Veerdonk F, Feuchtinger T, Kanariou M, Schmitt-Graeff A, Jung S, Seneviratne S, Burns S, Belohradsky BH, Rezaei N, Bakhtiar S, Speckmann C, Jordan M, Grimbacher B.

J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):223-30. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.025.

---

Rare diseases often occur as syndromes, i.e. as a set of medical signs and symptoms that are correlated with each other. Often these syndromes are complex and primarily include multiple organ systems, for example chromosomal aberrations. Sometimes, however, the complexity of the disease is not apparent at first glance, because other organ systems are only secondarily affected.

A recent paper from the PID-Net by the group of Bodo Grimbacher nicely exemplifies that in a comprehensive study on the phenotype of patients with LRBA deficiency. This primary immunodeficiency shows a relatively variable phenotype and is typical of many recently identified immunodeficiencies, in which organ-specific immune dysregulation is the most prominent finding. Almost all patients show an immune dysregulation with signs of autoinflammation or autoimmunity. About half of the patients suffer from inflammatory bowel disease and about half of the patients show structural lung abnormalities. In contrast, classical screening parameters for immunodeficiencies such as a differential blood count with lymphocyte differentiation and immunoglobulin levels were normal in a relevant part of the patients.

We now know a variety of immune deficiencies that primarily manifest themselves with seemingly organ-specific pathology and thus remain undetected for a relatively long time. Comparable trends can be seen in other rare diseases as well. What can we learn from these patients? Especially in times of increasing specialization, it is all the more important to keep a holistic view of the patient!

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians

University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Februar 2016

Disturbed B-lymphocytes selection in autoimmune lymphoproliferative syndrome

Ales Janda, Klaus Schwarz, Mirjam van der Burg, Werner Vach, Hanna Ijspeert, Myriam Ricarda Lorenz, Magdeldin Elgizouli, Kathrin Pieper, Paul Fisch, Joachim Hagel, Raquel Lorenzetti, Maximilian Seidl, Joachim Roesler, Fabian Hauck, Elisabetta Traggiai, Carsten Speckmann, Anne Rensing-Ehl, Stephan Ehl, Hermann Eibel, Marta Rizzi

Blood. 2016 Feb 23. pii: blood-2015-04-642488. [Epub ahead of print]

---

Monogenetische Erkrankungen erlauben direkte Untersuchung der Funktion eines Gens im humanen System. Viele Fragestellungen lassen sich jedoch nur in Tiermodellen beantworten, beispielweise falls organspezifische genetische Veränderungen erforderlich sind, so genannte konditionale Knockouts. Dies gilt im Immunsystem etwa für B-Zellen, bei denen die Unterscheidung von intrinsischen Defekten und T-Zell-vermittelten Defekten schwierig ist. So ist die Rolle der B-Zellen bei Autoimmunerkrankungen im Rahmen eines Autoimmunen Lymphoproliferativen Syndrom (ALPS) bislang schlecht verstanden.

Eine Gruppe aus dem PID-Net zeigt aktuell eindrucksvoll, wie man dies auch im humanen System untersuchen kann. ALPS wird meistens durch Mutationen des *FAS*-Gens ausgelöst. Im Falle von somatischen *FAS*-Mutationen oder somatischem Verlust der Homozygotität bei vorliegenden Keimbahn-*FAS*-Mutationen kommt es zu einem Nebeneinander von mutierten und nicht-mutierten Zellen. Janda und Kollegen nutzten einige dieser Patienten um intraindividuell die entsprechenden B-Zellen zu vergleichen. Dafür wurden individuelle Zellen auf Einzelzell-Ebene untersucht oder einzelne Zellen immortalisiert. Gemischte Populationen wurden im Deep Sequencing-Verfahren sequenziert. Zu Hilfe kam Ihnen dabei, dass die *FAS*-mutierten Zellen einen Überlebensvorteil haben und somit überhaupt in nennenswerter Zahl für Messungen zur Verfügung stehen. Im Ergebnis konnten sie zeigen, dass es bei *FAS*-Mutationen zu einem Defekt in der B-Zell Selektion der Keimzentren kommt und die B-Zellen somit eine entscheidende Bedeutung in der ALPS-assoziierten Autoimmunität haben.

Zusammengefasst ist die Arbeit ein gutes Beispiel dafür, wie seltene Erkrankungen auch die Erforschung komplexer organspezifischer Funktionen erlauben.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, February 2016

Disturbed B-lymphocytes selection in autoimmune lymphoproliferative syndrome

Ales Janda, Klaus Schwarz, Mirjam van der Burg, Werner Vach, Hanna Ijspeert, Myriam Ricarda Lorenz, Magdeldin Elgizouli, Kathrin Pieper, Paul Fisch, Joachim Hagel, Raquel Lorenzetti, Maximilian Seidl, Joachim Roesler, Fabian Hauck, Elisabetta Traggiai, Carsten Speckmann, Anne Rensing-Ehl, Stephan Ehl, Hermann Eibel, Marta Rizzi

Blood. 2016 Feb 23. pii: blood-2015-04-642488. [Epub ahead of print]

---

Monogenetic diseases allow direct investigation of the function of a certain gene in the human system. However, many questions can so far only be answered in animal models, e.g., if organ-specific genetic alterations are required, so-called conditional knockouts. In the immune system this applies for B-cells, since the differentiation of intrinsic B cell defects and T-cell-mediated B cell defects is difficult. This is also the case for autoimmunity in the context of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), where the role of B cells is currently poorly understood.

A group from the PID-Net tries to tackle this problem in the human system in a very elegant fashion. ALPS is typically caused by mutations of the *FAS* gene. In the case of somatic *FAS*- mutations or somatic loss of homozygosity and underlying germline *FAS* mutations there is a juxtaposition of mutated and non-mutated cells. Janda and colleagues used some of these patients to compare the corresponding B cells intra-individually. Individual cells were either examined at the single cell level or individually immortalized. Mixed cell populations were sequenced using a deep-sequencing approach. In this model, it has been helpful that *FAS*-mutated cells have a survival advantage and hence are available in significant numbers. As a result, the group was able to show defective B-cell selection in the germinal centres in the context of *FAS* mutations. Thus B-cells have a decisive role in the ALPS-associated autoimmunity.

In summary, the work is a good example of how rare diseases also allow the study of complex organ-specific functions.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, März 2016

Loss of Kynurenine 3-Mono-oxygenase Causes Proteinuria

Ron Korstanje, Konstantin Deutsch, Patricia Bolanos-Palmieri, Nils Hanke, Patricia Schroder, Lynne Staggs, Jan H. Bräsen, Ian S.D. Roberts, Susan Sheehan, Holly Savage, Hermann Haller, and Mario Schiffer

J Am Soc Nephrol 27: March 2016. doi: 10.1681/ASN.2015070835

---

Viele zentrale Stoffwechselwege sind inzwischen gut untersucht. Oft sind einige der beteiligten Proteine mit einer Erkrankung assoziiert. Es kann sinnvoll sein, auch weitere Proteine desselben Stoffwechselweges im diesem Kontext zu untersuchen – ein naheliegende, aber wichtiger Prozess. Zum einen können die schon bekannten Untersuchungen dadurch indirekt untermauert werden, zum anderen können so neue, vielleicht sogar bessere Biomarker gefunden werden.

Ein Beispiel hierfür bietet eine Arbeit aus dem STOP-FSGS Netzwerk, die sich mit der Dysregulation des Kynurenin-Wegs in Podozyten beschäftigt beschäftigt. Dieser Stoffwechselweg konnte mit Nierenerkrankungen assoziiert werden. Eine Beteiligung von Kynurenin-3-monooxygenase (KMO) war bisher jedoch nur bei Erkrankungen des Nervensystems bekannt. Die Forscher von STOP-FSGS untersuchten nun die Auswirkungen eines Knock-down bzw. knock-out von *KMO* in mehreren unabhängigen Tiermodellen und konnten zeigen, dass das Fehlen von *KMO* zu einer gestörten glomerulären Filtration führt und mit morphologischen Veränderungen der Podozyten einhergeht. Einen Hinweis darauf, dass *KMO* auch im Menschen eine Rolle bei Proteinurie spielen könnte, lieferten die Forscher, indem sie histologische Veränderungen der *KMO*-Expression bei diabetischen im Vergleich zu gesunden Menschen und Mäusen nachweisen konnten.

Die Publikation von Korstanje *et al* zeigt hier beispielhaft wie eine Untersuchung weiterer Komponenten eines Stoffwechselweges mithilfe geeigneter Tiermodelle die Erkenntnisse zur Beteiligung an einer Erkrankung erhärten können, wenn keine kausalen Mutationen im Menschen bekannt sind. Histologische Expressionsstudien geben Hinweise für eine vergleichbare Assoziation im Menschen.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, March 2016

Loss of Kynurenine 3-Mono-oxygenase Causes Proteinuria

Ron Korstanje, Konstantin Deutsch, Patricia Bolanos-Palmieri, Nils Hanke, Patricia Schroder, Lynne Staggs, Jan H. Bräsen, Ian S.D. Roberts, Susan Sheehan, Holly Savage, Hermann Haller, and Mario Schiffer

J Am Soc Nephrol 27: March 2016. doi: 10.1681/ASN.2015070835

---

Many central metabolic pathways are well studied. Often some of the proteins involved are associated with a disease. It may be useful to analyse other proteins of the same metabolic pathway with respect to this disease – an obvious but important process. First, this can indirectly confirm the previous work. Secondly, new and maybe even better biomarkers can be discovered.

A good example is provided by a recent publication of the STOP-FSGS network which investigates the dysregulation of the kynurenine pathway in podocytes. This pathway has already been associated with renal diseases. However, a contribution of kynurenine-3-monooxygenase (KMO) has as so far only been established in neuronal disorders. The scientists examined the effects of knock-down and knock-out of *KMO* in several independent animal models. They were able to show that a loss of *KMO* contributes to dysfunctional glomerular filtration and is accompanied by morphological changes of podocytes. Association of *KMO* with proteinuria in humans is indicated by histological changes of *KMO* expression in diabetic compared to healthy person.

The publication of Korstanje *et al* nicely shows how the association of a pathway with a disease can be confirmed by studying additional components of the pathway. If there are no known human monogenetic diseases, appropriate animal models are especially useful. Subsequently, histological expression studies can confirm associations in the human organism.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, April 2016

The atypical inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\zeta$ , controls macrophage interleukin-10 expression

Hörber S, Hildebrand DG, Lieb WS, Lorscheid S, Hailfinger S, Schulze-Osthoff K, Essmann F.

J Biol Chem. 2016 Jun 10;291(24):12851-61. Epub 2016 Apr 18.

---

Wichtige biologische Prozesse müssen im Körper sehr engmaschig kontrolliert werden, oftmals sind zu geringe und zu starke Aktivität vergleichbar verheerend. Häufig wird Kontrolle erreicht, indem einzelne Proteine gleichzeitig gegenteilige Effekte haben. Der jeweilige Effekt kann sich also in Bezug auf die Stimulation, den Zeitverlauf, den jeweiligen Wirkort oder die betroffene Zelle grundlegend unterscheiden. Diese Art der Kontrolle lässt sich gut an Hand des Immunsystems verstehen. Störungen der Immunantwort können sowohl mit einer verminderten Immunantwort und erhöhter Infektneigung als auch mit Autoimmunität bzw. Autoinflammation einhergehen; nicht selten liegt auch beides vor.

Eine aktuelle Arbeit aus dem AID-Net veranschaulicht dies beispielhaft. I $\kappa$ B $\zeta$  ist ein Transkriptionsfaktor der I $\kappa$ B- Familie, welcher als Co-Regulator im essentiellen NF- $\kappa$ B-Signalweg dient. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass I $\kappa$ B $\zeta$  für die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wichtig ist. Überraschenderweise zeigt die I $\kappa$ B $\zeta$  knockout-Maus einen autoinflammatorischen Phänotyp. Ausgehend von diesem Widerspruch, haben Hörber et al untersucht, ob I $\kappa$ B $\zeta$  auch anti-inflammatorische Zytokine reguliert und ob diese dem klinischen Phänotyp zu Grunde liegen können. Im Fokus stand dabei IL-10, das wahrscheinlich wichtigste antiinflammatorische Zytokin, dessen Mangel zu schweren angeborenen entzündlichen Darmerkrankungen führt. Im Mausmodell konnte die Gruppe zeigen, dass ein Knockout von I $\kappa$ B $\zeta$  nicht nur zu einem Mangel an proinflammatorische Zytokine sondern in einem deutlich größeren Umfang auch von IL-10 führt. Die dafür zu Grunde liegenden Regulationsmechanismen konnten anschließend in einem zellulären Modell sehr sauber herausgearbeitet werden.

In der Summe zeigt die Arbeit sehr schön, wie antagonisierende Effekte zur engmaschigen Kontrolle wichtiger Prozesse eingesetzt werden. Welcher der widersprüchlichen Effekte letztendlich funktionell überwiegt, zeigt sich nur am Phänotyp des Gesamtorganismus. Dies erklärt die Bedeutung von Tierversuchen, da einzelne Zelllinien diese Komplexität (noch?) nicht abbilden können. Im humanen System helfen uns hier seltene Erkrankungen.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hannersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, April 2016

The atypical inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B $\zeta$ , controls macrophage interleukin-10 expression

Hörber S, Hildebrand DG, Lieb WS, Lorscheid S, Hailfinger S, Schulze-Osthoff K, Essmann F.

J Biol Chem. 2016 Jun 10;291(24):12851-61. Epub 2016 Apr 18.

---

Important biological processes need to be controlled very tightly. Both decreased and increased activity can be devastating. Often control is achieved with the help of proteins which simultaneously have opposite effects. Thus the actual impact can differ fundamentally depending on stimulation, time course, the particular site of action, or the affected cell. This type of control can be nicely demonstrated in the immune system. Immune disorders may be associated either with reduced immune response and increased susceptibility to infections or with autoimmunity or autoinflammation; in fact, often patients show both.

A recent paper from the AID-Net provides a good example. I $\kappa$ B $\zeta$  is a transcription factor of the I $\kappa$ B family which serves as a co-regulator in the important NF- $\kappa$ B pathway. In the past, I $\kappa$ B $\zeta$  has been shown to play an essential role in the secretion of proinflammatory cytokines. Surprisingly, I $\kappa$ B $\zeta$  knockout mice show an autoinflammatory phenotype. Starting from this contradiction, Hörber et al investigated whether I $\kappa$ B $\zeta$  also regulates anti-inflammatory cytokines and whether this can be the reason for the apparent clinical phenotype. They focused on IL-10 - arguably the most important anti-inflammatory cytokine. Its deficiency is a known rare disease leading to severe very early onset inflammatory bowel disease. Working with I $\kappa$ B $\zeta$  mice, the group was able to show that a lack of I $\kappa$ B $\zeta$  leads to both an impaired pro- and anti-inflammatory response. Importantly, the effect on IL-10 was more pronounced than the effect seen in proinflammatory cytokines. This could be confirmed in a cellular model and supported by extensive molecular data.

In summary, the study nicely shows how antagonizing effects are used for tight control of important biological processes. Which of the contradictory effects ultimately predominates, can only be seen by studying the whole organism. This explains the importance of animal experiments since individual cell lines cannot represent that complexity (yet?). In the human system, rare diseases are of vital importance in estimating the net impact of varying individual effects.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Mai 2016

EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome

Katja Eggermann, Jet Blik, Frédéric Brioude, Elizabeth Algar, Karin Buiting, Silvia Russo, Zeynep Tümer, David Monk, Gudrun Moore, Thalia Antoniadis, Fiona Macdonald, Irène Netchine, Paolo Lombardi, Lukas Soellner, Matthias Begemann, Dirk Prawitt, Eamonn R Maher, Marcel Mannens, Andrea Riccio, Rosanna Weksberg, Pablo Lapunzina, Karen Grønskov, Deborah JG Mackay, and Thomas Eggermann,

European Journal of Human Genetics advance online publication 11 May 2016; doi:  
10.1038/ejhg.2016.45

---

Bei der Mehrheit der seltenen Erkrankungen konnte inzwischen eine ursächliche genetische Grundlage identifiziert werden. Oft ist es aber schwierig, dass solche Forschungsergebnisse zeitig Einzug in die klinische Diagnose halten. Das kann verschiedene Gründe haben, oftmals liegen die Probleme in variablen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und genetischer Heterogenität. In diesen Fällen können verbindliche diagnostische Standards beim Wissenstransfer von der Forschung in die Klinik helfen.

Ein Beispiel, wie man einen diagnostischen Algorithmus basierend auf den neuesten Forschungsergebnissen erarbeiten kann, bietet die Arbeit des Imprinting Netzwerks. Die Forscher haben am Beispiel des Silver Russel Syndroms (SRS) und des Beckwith-Wiedemann Syndroms (BWS) Kriterien für die Entscheidung solcher Untersuchungen entwickelt. Bei diesen Imprinting-Erkrankungen ist die genetische Heterogenität sehr ausgeprägt. Mehrere unabhängige genetische Mechanismen können über Modifikationen der Methylierung definierter DNA-Regionen zum selben Krankheitsbild führen. Da es sich hier um epigenetische Veränderungen handelt, reicht eine normale Sequenzierung nicht aus, so dass unterschiedliche Tests zur Anwendung kommen. Die Autoren bieten nicht nur einen Ablaufplan für molekulargenetische Tests an, sondern weisen gleichzeitig auf die Grenzen und auf die Aussagekraft der jeweiligen Tests hin. Dies beinhaltet selbstverständlich auch die Grenzen der genetischen Diagnostik, da auch unauffällige Tests die genannten Erkrankungen nicht ausschließen können.

Eggermann *et al* zeigen hier beispielhaft, wie man molekulargenetische Forschungsergebnisse sinnvoll in einen geeigneten Plan für die Anwendung in der Diagnostik umsetzen kann. Auch gehen die Autoren genau auf die Aussagekraft und die Grenzen der verwendeten Methoden ein. Diese Richtlinien können als Beispiel für weitere durchdachte Ablaufpläne für die schnellere und sichere Diagnostik nach neuesten Forschungsergebnissen dienen. Positiv hervorzuheben ist weiterhin, dass die Arbeit das Ergebnis einer europäischen Kollaboration darstellt. Eine europa-weit weitgehend einheitliche Diagnostik dient so nicht nur den Patienten, sondern stellt auch eine wichtige Grundlage für internationale klinische Forschungsprojekte dar.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, May 2016

EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome

Katja Eggermann, Jet Blik, Frédéric Brioude, Elizabeth Algar, Karin Buiting, Silvia Russo, Zeynep Tümer, David Monk, Gudrun Moore, Thalia Antoniadi, Fiona Macdonald, Irène Netchine, Paolo Lombardi, Lukas Soellner, Matthias Begemann, Dirk Prawitt, Eamonn R Maher, Marcel Mannens, Andrea Riccio, Rosanna Weksberg, Pablo Lapunzina, Karen Grønskov, Deborah JG Mackay, and Thomas Eggermann,

European Journal of Human Genetics advance online publication 11 May 2016; doi:  
10.1038/ejhg.2016.45

---

Causative mutations have been identified for the majority of rare diseases. The integration of the results into clinical diagnostics can be difficult. There are different reasons including variable genotype-phenotype correlations and genetic heterogeneity. In those cases best practice guidelines for the genetic testing can help to transfer knowledge from research to the clinical setting.

An example for developing such an algorithm is shown in the paper of the Imprinting network. The scientists developed a diagnostic guideline for Silver Russel and the Beckwith Wiedemann syndrome. These imprinting disorders have a pronounced genetic variety. Multiple independent genetic mechanisms can cause the same disease through modifying the methylation pattern of defined DNA regions. Since both diseases are of epigenetic origin, they cannot simply be diagnosed by standard sequencing. Therefore different tests have to be used and combined wisely. The authors not only provide a schedule for molecular genetic testing but also refer to experimental limits and the informative value of the respective tests. Naturally, this also includes the limitations of genetic diagnostics as negative test results cannot exclude the before mentioned diseases.

Eggermann *et al* nicely show how one can implement molecular genetic research in a suitable clinical diagnostic guideline. The authors also elucidate the informative value and limitations of the utilized methods. It also has to be emphasized that this work is the result of a European collaboration. Unified genetic diagnostics on a European scale not only serve the patients but also provide a basis for international clinical research projects.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Juni 2016

Zeb2 is essential for Schwann cell differentiation, myelination and nerve repair

Susanne Quintes, Bastian G Brinkmann, Madlen Ebert, Franziska Fröb, Theresa Kungl, Friederike A Arlt, Victor Tarabykin, Danny Huylebroeck, Dies Meijer, Ueli Suter, Michael Wegner, Michael W Sereda & Klaus-Armin Nave

Nature Neuroscience, Epub 2016 Jun 13

---

Oft spielen Signalwege in unterschiedlichen Vorgängen während der Organogenese, aber auch zu späteren Zeitpunkten eine Rolle. So können Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung nicht nur ein besseres Verständnis in einem Bereich der Organentwicklung liefern, sondern auch Einblicke in Prozesse der Organheilung. Die Erforschung von Erkrankungen, die mit Entwicklungsstörungen zusammenhängen und die Aufklärung von Signalwegen bei Heilungsprozessen können voneinander profitieren. Hilfreich sind dabei nicht zuletzt seltene Erkrankungen, welche die Bedeutung definierter Proteine im humanen System bestmöglich veranschaulichen.

Die Forscher aus dem CMT-Netzwerk zeigen dies beispielhaft an der Rolle von *Zeb2* in der Schwann-Zell-Differenzierung und der Nervenregeneration nach Verletzungen. Bisher konzentrierte sich die Erforschung der Schwann-Zell-Differenzierung vor allem auf transkriptionelle Aktivatoren. Diese Arbeit rückt transkriptionelle Repressoren in den Fokus. So wurde gezeigt, dass eine Hemmung der Neurogenese angrenzender Vorläuferzellen durch *Zeb2* das Gleichgewicht zwischen Schwann-Zellen und Neuronen beeinflussen kann. Im Tierversuch hemmt *Zeb2*-Defizienz die Schwann-Zell-Differenzierung in der Embryonalentwicklung sowie die Redifferenzierung und die Effizienz bei der Remyelinisierung nach Verletzungen. Dies stört das Axon-Sorting, hat aber keinen Einfluss auf deren Überleben. Die Folge ist, dass Axon-Bündel ohne Myelinschicht entstehen. Dies ist insofern interessant, da *ZEB2* mit den seltenen Erkrankungen Mowat-Wilson-Syndrom und Waardenberg-Syndrom assoziiert ist. Bei diesen Syndromen kommt es zu neuronalen Beeinträchtigungen beziehungsweise Auffälligkeiten in Organen, die sich aus der Neuralleiste entwickeln.

Die Publikation zeigt beispielhaft, dass - ausgehend von einer Assoziation eines Gens mit einer seltenen Erkrankung - grundlegende neue Erkenntnisse zur Organentwicklung, aber auch bei somatischen Heilungsprozessen erlangt werden können. So schlägt die Arbeit Brücken: von seltenen zu häufigen Erkrankungen, von der Embryonalentwicklung zu Erkrankungen des Kindes und Erwachsenen und nicht zuletzt von der Grundlagenforschung in die Klinik.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, June 2016

Zeb2 is essential for Schwann cell differentiation, myelination and nerve repair

Susanne Quintes, Bastian G Brinkmann, Madlen Ebert, Franziska Fröb, Theresa Kungl, Friederike A Arlt, Victor Tarabykin, Danny Huylebroeck, Dies Meijer, Ueli Suter, Michael Wegner, Michael W Sereda & Klaus-Armin Nave

Nature Neuroscience, Epub 2016 Jun 13

---

Signalling pathways may play various roles: in organogenesis as well as at later time points. Thus basic research may not only provide a better understanding in the field of organ development, but insight into healing processes. Therefore studies concerning developmental diseases and elucidation of signalling pathways from healing processes can benefit from each other. As in many cases, rare diseases are helpful to clarify the significance of defined genes and proteins in the human system.

Exemplary, researchers from the CMT network reveal the role of *Zeb2* in Schwann cell differentiation and neuronal regeneration after injury. Up to now, research on Schwann cell differentiation concentrated on transcriptional activators whereas this work focuses on transcriptional repression. The scientists showed that the repression of neurogenesis of neighbouring precursor cells by *Zeb2* influences the balance between Schwann cells and neurons. *Zeb2* deficiency represses Schwann cell differentiation during embryonic development as well as the redifferentiation and the efficiency of remyelination after injury in mouse models. Lack of *Zeb2* disturbs axon sorting but has no effect on axonal survival thus leading to axon bunches without myelin. This is interesting because *ZEB2* is associated with Mowat Wilson syndrome and Waardenburg syndrome, which are both rare diseases. Patients with these diseases have neuronal impairments or abnormalities in organs derived from the neural crest.

This publication exemplifies that - starting from an association of a gene with a rare disease - fundamental new insights can be obtained for both organogenesis and processes concerning somatic healing. This work builds bridges between rare and common diseases, between embryonic development and diseases in children and adults, but also from basic research to clinical application.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Juli 2016

4D in vivo imaging of glomerular barrier function in a zebrafish podocyte injury model

Florian Siegerist, Weibin Zhou, Karlhans Endlich, Nicole Endlich

Acta Physiologica (Oxf), 2016 Jul 16

---

Mit der Identifikation der Röntgenstrahlen vor über 100 Jahren ließen sich erstmals pathophysiologische Prozesse im Körper in Echtzeit abbilden. Nuklearmedizinische Methoden wie SPECT und später die Positronenemissionstomographie ermöglichten in der Folge die Darstellung weiterer biologischer Vorgänge. Inzwischen gewinnen zunehmend optische Verfahren, also Fluoreszenz oder Biolumineszenz an Bedeutung. Verbesserte Techniken ermöglichen heutzutage eine Darstellung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse am lebenden Körper in Echtzeit auf molekularer Ebene, dies ist die sog. Molekulare Bildgebung.

Neue Techniken werden in der Regel im Tiermodell entwickelt. Eine aktuelle Arbeit aus dem STOP-FSGS Verbund zeigt beispielhaft die Möglichkeiten der molekularen Bildgebung bei einer seltenen Erkrankung.

Das Zebrafischmodell eignet sich gut als vereinfachtes Modell für die Untersuchung der Nierenfunktion. Im Gegensatz zu den meist verwendeten Mausmodellen ist es hier möglich, biologische Vorgänge in inneren Organen mit Live-Imaging zu verfolgen. Hierfür kommt es den Wissenschaftlern zugute, dass es bereits transparente Zebrafischlinien gibt. Die Forscher des FSGS-Verbundes untersuchten so die Filtrationsrate des Pronephrons im Larvenstadium mithilfe eines fluoreszenz-markierten Reporter-Proteins. So konnten auch kurzzeitige Schwankungen der Filtrationsrate beobachtet werden. Es wurde untersucht, wie sich nach einer induzierten Podozytenverletzung die Größenselektion des Pronephrons verändert. Dies ist auch als Modell humaner chronischer Nierenerkrankungen relevant, da es auch hier zu einem Verlust der Größenselektion und in der Folge zu Proteinurie kommt.

Diese Arbeit erörtert an einem Beispiel die technischen Möglichkeiten, die eine kontinuierliche Beobachtung eines Systems ermöglichen. Dadurch können neue Einblicke in die Dynamik einer Erkrankung gewonnen werden. Wichtig ist auch, dass das von Endlich *et al* entwickelte Modell für eine Vielzahl von Fragestellungen modifiziert werden kann.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)



## Paper of the month, July 2016

4D in vivo imaging of glomerular barrier function in a zebrafish podocyte injury model

Florian Siegerist, Weibin Zhou, Karlhans Endlich, Nicole Endlich

Acta Physiologica (Oxf), 2016 Jul 16

---

We have been able to visualize pathophysiological processes in the human body in real time for over 100 years with the identification of x-ray. Nuclear medicine methods such as SPECT and positron emission tomography subsequently allowed the illustration of further biological processes. Currently optical techniques such as fluorescence or bioluminescence gain importance. Nowadays, technical improvements allow the visualization of physiological und pathophysiological processes in the living body at molecular level in real time; this is also known as molecular imaging.

New techniques are usually developed in an animal model. A recent publication of the STOP-FFSGS network exemplifies the possibilities of molecular imaging in a rare disease.

The zebrafish model is suitable as a simplified model for studying renal function. Unlike the commonly used mouse model, you can track biological processes in inner organs with live-imaging microscopy. In addition, there are transparent zebrafish breeding lines that can be used. The researchers from the STOP-FSGS consortium monitored the filtration rate of the pronephros in zebrafish larvae using a fluorescence tagged reporter protein for 26 hours. Thus they were able to illustrate even transient changes in the filtration rate. After induction of podocyte lesions, the scientists monitored how size selection in the pronephros changes. This work is relevant as a model for human chronic renal disease, where size selection is impaired and proteinuria occurs.

This work describes exemplary the technical possibilities that allow a continuous surveillance of a biological system *in vivo*. With these techniques, new insights into the dynamic course of a disease can be obtained. It is also important to note that Endlich *et al* developed a model which can be adapted to a big variety of scientific questions.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, August 2016

Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model

Christien Bednarski, Katja Tomczak, Beate vom Hövel, Wolf-Michael Weber, Toni Cathomen

PLoS ONE 11(8), 2016 Aug 15

---

Für die meisten seltenen (Erb)krankheiten gibt es bislang keine kausale Therapie. Eine medikamentöse Therapie kann die Krankheit oftmals lindern, aber eben nicht vollständig heilen. Eine lebenslange Einnahme von Medikamenten ist daher notwendig. Chance auf dauerhafte Heilung bietet die Gentherapie. Entsprechende klinische Studien gibt es seit den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts, allerdings bergen die Vektoren der frühen Generationen hohe Risiken, insbesondere hinsichtlich der Entstehung von Malignomen. Hoffnung bieten neue molekularbiologische Methoden, die zielgerichteter und damit wahrscheinlich risikoärmere Modifikationen erlauben. Sie sind als „Genetic engineering“ oder „Genchirurgie“ bekannt, zu nennen sind TALEN, Zinkfinger-Nukleasen und in letzter Zeit CRISPR/Cas9.

Ein Beispiel für eine präklinische Anwendung dieser Methoden stellt die Publikation aus dem GALENUS-Netzwerk dar: Am Beispiel des *CFTR*-Gens zeigten die Forscher eine Möglichkeit, wie ein mutiertes Gen in einer aus einem Patienten gewonnenen Zelllinie korrigiert werden kann. Dabei wurde eine Sequenz, ein sogenanntes Super-Exon, verwendet, welches die Exone 11 bis 27 beinhaltet. Damit können alle bekannten Mutationen des *CFTR*-Gens ersetzt werden. Die Forscher verwendeten eine Zinkfinger-Nuklease, die es ermöglicht, eine zielgerichtete Integration der korrigierten Sequenz vor das erste mutierte Exon zu erreichen. Um zu verhindern, dass die korrigierte Sequenz ebenfalls durch die Zinkfinger-Nuklease erkannt wird, wurden in der Erkennungssequenz stille Mutationen eingefügt; diese erleichtern gleichzeitig die Überprüfung der so veränderten Zellen. Alle so korrekt veränderten Zellen weisen eine mono-allelische Veränderung auf, die aber ausreicht, um die *CFTR*-Funktion und die bioelektrischen Eigenschaften der Zellen vollständig wiederherzustellen.

Ein Vorteil der in dieser Arbeit verwendeten Methode ist es, dass durch die Korrektur des Gens im natürlichen Kontext eine physiologische Regulation des neuen Super-Exons ermöglicht wird. Somit könnte eine Fehlregulation von genetisch veränderten Zellen verhindert werden. Durch die Verwendung eines Super-Exons können die Ergebnisse dieser Arbeit problemlos auf andere genetische Veränderungen von *CFTR* übertragen werden. Die Forscher zeigen hier einen vielversprechenden Ansatz zu einer Gentherapie, der zu einer neuen Möglichkeit der Behandlung einer CF-Erkrankung führen kann. Selbstverständlich sind weitere präklinische Daten in Zell- und Tiermodellen erforderlich, um die Wirkung und vor allem die Sicherheit der Methode zu testen, bevor es zu einer Anwendung am Menschen kommen kann.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauernsches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, August 2016

Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model

Christien Bednarski, Katja Tomczak, Beate vom Hövel, Wolf-Michael Weber, Toni Cathomen

PLoS ONE 11(8), 2016 Aug 15

---

So far, there is no causal therapy for most hereditary diseases. Medical treatment can often ease but not to cure the disease. Lifelong medication is therefore necessary. Opportunity for permanent cure is provided by gene therapy. Clinical studies have been conducted since the nineties of the past century, but vectors of the early generation harbour high risks, in particular with regard to the development of malignomas. New methods in molecular biology raise hope as they allow more targeted modifications and therefore probably have fewer risks. These methods are known as “genetic engineering” or “genetic surgery” and include TALEN, zinkfinger nucleases and - more recently - CRISPR/Cas9.

A publication of the GALENUS-network is an example of a preclinical application of these methods: The researchers show how to correct a mutated gene in a patient-derived cell line, Working in the Cystic fibrosis-related gene *CFTR*, used a genetic sequence called super-exon which contains exons 11 to 27 of the wildtype sequence. This can be used to correct every known mutation of the *CFTR* gene. The group was able to achieve a targeted integration of the corrected super-exon upstream of the first mutated exon by using a zinkfinger nuclease. To ensure that the inserted sequence is not cut out by the zinkfinger nuclease as well, they included silent mutations in the recognition site. These mutations also facilitate a screening of the modified cells. All correctly modified cells harbour a mono-allelic change. However, this is sufficient to completely restore CFTR function and the bioelectric features of the cells.

It is an advantage of the method that it works by correcting the gene in the natural context, therefore a physiologic regulation of the gene is made possible. This minimizes the risk of misregulation of the genetically modified cells. By using a super-exon, the results of this work can easily be transferred to other *CFTR* mutations. This promising approach could clear the way for a new treatment of cystic fibrosis. Obviously more preclinical data from cellular and animal models are necessary to evaluate the effect and particularly the safety of this method before it can be applied to patients.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, September 2016

Absence of the Autophagy Adaptor SQSTM1/p62 Causes Childhood-Onset Neurodegeneration with Ataxia, Dystonia, and Gaze Palsy

Tobias B. Haack, Erika Ignatius, Javier Calvo-Garrido, Arcangela Iuso, Pirjo Isohanni, Camilla Maffezzini, Tuula Lönnqvist, Anu Suomalainen, Matteo Gorza, Laura S. Kremer, Elisabeth Graf, Monika Hartig, Riccardo Berutti, Martin Paucar, Per Svenningsson, Henrik Stranneheim, Göran Brandberg, Anna Wedell, Manju A. Kurian, Susan A. Hayflick, Paola Venco, Valeria Tiranti, Tim M. Strom, Martin Dichgans, Rita Horvath, Elke Holinski-Feder, Christoph Freyer, Thomas Meitinger, Holger Prokisch, Jan Senderek, Anna Wredenberg, Christopher J. Carroll, and Thomas Klopstock

The American Journal of Human Genetics 99, 16 Sept 01

---

Die diesjährige Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Yoshinori Ōsumi verdeutlicht die Bedeutung der Autophagie in der medizinischen Forschung. Sie ist ein wichtiger Mechanismus für Abbau und Wiederverwertung nicht mehr erforderlicher Zellbestandteile. Störungen der Regulation dieses Mechanismus spielen eine Rolle bei Erkrankungen wie Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen sowie Krebs. Auch bei seltenen Erkrankungen kann Autophagie ein wichtiger Faktor sein. Dies verdeutlicht die Publikation aus dem mitoNET.

Die Forscher zeigen eine Verbindung zwischen dem Autophagie-assoziierten Gen SQSTM1 (auch p62) und neurodegenerativen Erkrankungen. Mithilfe des whole exome sequencing konnten sie bei 9 Patienten mit bislang ungeklärter genetischer Ursache Mutationen im SQSTM1-Gen nachweisen. Die Patienten erkrankten im Kindes- oder Jugendalter an Gangunsicherheiten, Ataxien, Dysarthrie (eine zentral-organische Sprechstörung), Blickpareesen und/oder kognitiven Einbußen. Einige der Patienten zeigen Auffälligkeiten der mitochondrialen ATP-Produktion bzw. in der Atmungskette. SQSTM1 wird durch zellulären Stress aktiviert und steuert die selektive Autophagie, zum Beispiel bei Bakterieninfektion, Ansammlung von Proteinaggregaten oder beschädigten Mitochondrien. Für Zellen des Nervensystems scheint dieser Prozess essentiell zu sein, da diese durch ihren postmitotischen Zustand besonders auf die Beseitigung und das Recycling beschädigter Organellen oder missgefalteter Proteine angewiesen sind. Dies spiegelt sich in den vor allem neurologischen Auffälligkeiten der untersuchten Patienten wider.

Die Arbeit zeigt sehr schön, welche vielfältigen Auswirkungen eine Beeinträchtigung eines Autophagie-assoziierten Genes haben kann. Das hier untersuchte Gen konnte bereits mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise ALS, Myopathien, Knochenerkrankungen und Krebs assoziiert werden. Deshalb lohnt es sich, bei Patienten, deren Erkrankung bislang keine bekannte genetische Ursache aufweist, diesen Stoffwechselweg genauer zu untersuchen.

---

Kommentar von

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Havernsches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, September 2016

Absence of the Autophagy Adaptor SQSTM1/p62 Causes Childhood-Onset Neurodegeneration with Ataxia, Dystonia, and Gaze Palsy

Tobias B. Haack, Erika Ignatius, Javier Calvo-Garrido, Arcangela Iuso, Pirjo Isohanni, Camilla Maffezzini, Tuula Lönnqvist, Anu Suomalainen, Matteo Gorza, Laura S. Kremer, Elisabeth Graf, Monika Hartig, Riccardo Berutti, Martin Paucar, Per Svenningsson, Henrik Stranneheim, Göran Brandberg, Anna Wedell, Manju A. Kurian, Susan A. Hayflick, Paola Venco, Valeria Tiranti, Tim M. Strom, Martin Dichgans, Rita Horvath, Elke Holinski-Feder, Christoph Freyer, Thomas Meitinger, Holger Prokisch, Jan Senderek, Anna Wredenberg, Christopher J. Carroll, and Thomas Klopstock

The American Journal of Human Genetics 99, 16 Sept 01

---

This year's award of the Nobel prize in medicine to Yoshinori Ōsumi emphasizes the importance of autophagy in medical research. It is an important mechanism in the degradation and recycling of cell parts which are no longer required. Disorders of this process play a role in a variety of diseases such as diabetes, neurodegenerative disorders and cancer. Autophagy can be a crucial factor in rare diseases as well, which is underlined by the publication of the mitoNET network.

The scientists establish a connection between the autophagy-associated gene SQSTM1 (also p62) and neurodegenerative diseases. In 9 patients with different neurodegenerative disorders but without genetic diagnosis they were able to detect a mutation in the SQSTM1 gene by whole exome sequencing. The patients suffer from gait abnormalities, ataxia, dysarthria, oculomotor apraxia and/or cognitive decline since their early childhood or adolescence. Some patients show abnormalities in the mitochondrial ATP production or in the respiratory chain. SQSTM1 is activated upon cellular stress such as bacterial infection, protein aggregation or damaged mitochondria. It selectively regulates autophagy. For cells of the neuronal system this process seems to be essential as these postmitotic cells are especially dependent on the disposal and recycling of damaged cellular organelles or aggregated proteins. This is reflected by the mainly neurological anomalies of the examined patients.

This publication underlines the diverse effects which can be associated with the impairment of an autophagy-associated gene. The gene examined in this publication is already associated with other diseases such as ALS, myopathies, skeletal defects and cancer. Thus it is worthwhile to examine this metabolic pathway in patients who have a disease without known genetic background.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital,  
Ludwig Maximilians University Munich

[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Oktober 2016

Tor1a<sup>+/-</sup> mice develop dystonia-like movements via a striatal dopaminergic dysregulation triggered by peripheral nerve injury

Chi Wang Ip, Ioannis U. Isaias, Burak B. Kusche-Tekin, Dennis Klein, Janos Groh, Aet O'Leary, Susanne Knorr, Takahiro Higuchi, James B. Koprach, Jonathan M. Brotchie, Klaus V. Toyka, Andreas Reif and Jens Volkmann

Acta Neuropathologica Communications (2016) 4:108

---

Nicht immer führt eine genetische Variation bei Patienten, die Träger dieser Variation sind, sofort zu einer phänotypischen Ausprägung. Auch die Umwelt kann eine Rolle spielen und so durch äußere Einwirkungen erst Krankheitssymptome auftreten lassen. Eine präventive Behandlung bei Personen mit entsprechendem Hintergrund könnte daher helfen, Symptome abzuschwächen. Deshalb ist es wichtig, phänotypisch unauffällige Variationen unter dem Einfluss von externen Stimulationen zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür nennt die Publikation aus dem Verbund DYSTRACT, der sich mit der Erforschung von Dystonien befasst.

Eine Dystonie zeichnet sich durch unwillkürliche Muskelkontraktionen und repetitive Bewegungen aus. Es wird ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen angenommen, sodass eine Verletzung im sensomotorischen Bereich zu einer Dystonie in prädisponierten Individuen führen kann. Die Forscher untersuchten daher die Auswirkungen einer Verletzung der hinteren Extremitäten im heterozygoten *Tor1a*-Mausmodell. TorsinA ist am zellulären Transport von Dopamin beteiligt. Diese heterozygoten Mäuse zeigen keine phänotypischen Auffälligkeiten; nach einer Verletzung treten zunächst genau wie im Wildtyp pseudodystonische Symptome auf, die aber länger und intensiver ausgeprägt sind. Im Gegensatz zu den wildtypischen Mäusen zeigen sich jedoch zentralnervöse Veränderungen, die darauf hindeuten, dass eine Erhöhung des Dopaminlevels nicht mehr ausgeglichen werden kann. Dies deckt sich mit klinischen Studien, die eine Beeinträchtigung der Regulation von Dopaminleveln in Dystoniepatienten aufdecken. Interessanterweise konnte nach einer pharmakologischen Senkung der Dopaminlevel bei *Tor1a<sup>+/-</sup>* Mäusen eine verminderte Ausprägung dystonie-ähnlicher Symptome nachgewiesen werden.

Die Arbeit zeigt beispielhaft, dass externe Einflüsse bei einer phänotypisch unauffälligen genetischen Veränderung Symptome einer seltenen Erkrankung hervorrufen können. Es ist daher zum einen wichtig, Personen, die im familiären Umfeld bereits erkrankte Patienten haben, genetisch zu charakterisieren. Andererseits könnte eine präventive Behandlung zur Herabsetzung der Dopaminlevel das Eintreten von Symptomen abschwächen.

---

Kommentar von:

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de) ; [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, October 2016

Tor1a<sup>+/-</sup> mice develop dystonia-like movements via a striatal dopaminergic dysregulation triggered by peripheral nerve injury

Chi Wang Ip, Ioannis U. Isaias, Burak B. Kusche-Tekin, Dennis Klein, Janos Groh, Aet O'Leary, Susanne Knorr, Takahiro Higuchi, James B. Koprach, Jonathan M. Brotchie, Klaus V. Toyka, Andreas Reif and Jens Volkmann

Acta Neuropathologica Communications (2016) 4:108

---

Sometimes, a genetic variation does not immediately cause phenotypic symptoms in patients. Environmental factors such as injuries can lead to the manifestation of disease-specific symptoms. Preventive treatment could help mitigating symptoms. Therefore, investigation of the influence of external stimuli in phenotypic inconspicuous variants is important. An example is presented in the publication of the DYSTRACT network.

Dystonia is characterized by intermittent muscle contractions and repetitive movements. Presumably genetic factors in concert with environmental factors cause this disease. An injury in a sensorimotor location can cause dystonia in predisposed individuals. The scientists investigated the effects of an injury in a hind leg in the heterozygotic *Tor1a* mouse model. TorsinA is involved in the cellular transport of dopamine. This mouse model does not show phenotypic abnormalities. After injury the *Tor1a*<sup>+/-</sup> and wildtype mice show pseudo-dystonic symptoms, but mutant mice exhibit the symptoms with a higher intensity and in a longer period. In contrast to wildtype mice they show central nervous changes without being able to compensate higher dopamine levels. This agrees with clinical studies which reveal abnormalities in the regulation of dopamine in dystonia patients. Interestingly the dystonia-like symptoms in mice could be reduced by pharmacologically reducing dopamine levels in the *Tor1a*<sup>+/-</sup> mouse model.

This publication describes how external stimuli can cause symptoms of a rare disease against the background of a genetic predisposition. Therefore it is important to characterize persons genetically who have a family background in dystonia. For predisposed persons a preventive pharmacological treatment to reduce dopamine level could be beneficial to soften symptoms.

---

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

[Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, November 2016

MDM2 prevents spontaneous tubular epithelial cell death and acute kidney injury

Dana Thomasova, Martrez Ebrahim, Kristina Fleckinger, Moying Li, Jakob Molnar, Bastian Popper, Helen Liapis, Ahmed M Kotb, Florian Siegerist, Nicole Endlich and Hans-Joachim Anders

Cell Death and Disease, 30 November 2016, Epub ahead of print

---

Proteine zur Regulation von Apoptose spielen eine Rolle in allen gesunden Geweben, sind aber bei einigen seltenen Erkrankungen sowie Krebserkrankungen fehlreguliert. So kann der Verlust der Regulation des hierfür zentralen Proteins p53 sehr spezielle Auswirkungen in einem Gewebe haben. Systemische Eingriffe in die Regulation von Zellüberleben und –tod zur Behandlung von Erkrankungen sollten daher gut abgewogen werden.

Dies zeigt das Beispiel der Publikation aus dem STOP-FSGS Verbund. Die Forscher untersuchten die Auswirkungen eines *Knock down* von *MDM2*, dem Inhibitor von p53, in tubulären Epithelzellen der Niere. Es zeigte sich eine erniedrigte Überlebensrate der Zellen, welche durch den zusätzlichen *Knock down* von p53 rückgängig gemacht werden konnte. Dies konnte sowohl *in vitro* als auch in Zebrafisch- und Mausmodell nachgewiesen werden. Zudem entwickelten sich im Zebrafisch ein Nierenödem und eine Erweiterung des Pronephros, was auf einen Verlust der Nierenfunktion hindeutet. Die Nierenfunktion (Filtrationsrate) sank sowohl in der Maus wie auch im Zebrafisch. Zudem zeigten die tubulären Epithelzellen Anzeichen für einen verfrühten Zelltod, darunter Vakuolisierung, Verlust der Mitochondrien und Verlagerung von p53 in den Zellkern. MDM2 bewirkt außerdem, dass arretierte Zellen im Zellzyklus in die Zellteilungsphase übergehen. Zellen mit einem *knock down* von *MDM2* können nicht mehr in die Zellteilungsphase übergehen. Eine Balance von Zelltod und Zellteilung in der Niere ist jedoch sehr wichtig, da die tubulären Epithelzellen ständig zellulärem Stress wie Hypoxie, Hyperosmolarität und Toxinen ausgesetzt sind.

Die Regulation dieser Prozesse spielt nicht nur bei der Embryonalentwicklung und Heilungsprozessen eine Rolle, sondern hat auch Auswirkungen auf seltene Autoimmunerkrankungen wie Lupus Erythematosus, aber auch auf Krebs. Vor dem Hintergrund der Entwicklung von MDM2 Antagonisten für die Krebstherapie sollte man im Auge behalten, dass diese Anwendung für gesunde Gewebe vor allem für die Niere schädlich sein könnte, da so Zellverluste nicht mehr ausgeglichen werden können und es zu einer Nierendysfunktion kommen kann.

---

Kommentar von:

Susanne Artmeier, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig Maximilians Universität München

[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, November 2016

MDM2 prevents spontaneous tubular epithelial cell death and acute kidney injury

Dana Thomasova, Martrez Ebrahim, Kristina Fleckinger, Moying Li, Jakob Molnar, Bastian Popper, Helen Liapis, Ahmed M Kotb, Florian Siegerist, Nicole Endlich and Hans-Joachim Anders

Cell Death and Disease, 30 November 2016, Epub

---

Proteins regulating apoptosis play an important role in every healthy tissue. Yet, they may be dysregulated in rare diseases and cancers. Thus, the loss of regulation of p53 in a certain tissue can have specific consequences. Therefore, systemic interventions in the regulation of cellular survival and death to treat diseases should be undertaken cautiously.

This is shown by the publication of the STOP-FSGS network. The scientists investigated the effects of a knock down of *MDM2*, the inhibitor of p53, in renal tubular epithelial cells. Cells which had less MDM2 had lower survival rates. An additional knock down of p53 could rescue cellular survival. The scientists were able to verify this *in vitro* as well as in a zebrafish and a mouse model. Additionally, the zebrafish developed renal oedema and an expansion of the pronephros indicating a loss of renal function. The filtration rate was reduced in both, the zebrafish and the mouse model. The renal tubular epithelial cells showed signs of premature cell death such as vacuolization, loss of mitochondria and localization of p53 to the nucleus. Moreover, MDM2 leads cells which are in a state of cell cycle arrest to enter into cellular division. Cells with MDM2 knock down are not able to enter the cell cycle. A balance of cellular death and cell division is mandatory for maintaining the function of the kidney as these cells are constantly exposed to cellular stress such as hypoxia, hyperosmolarity and toxins.

A regulation of cellular growth and apoptosis is not only important during embryonic development and healing but also affects auto-immune diseases such as Lupus Erythematosus and also cancer. Given the fact that MDM2 antagonists are in development to treat cancer one should bear in mind that this treatment could harm healthy tissue. Especially, the kidney might not be able to compensate for the loss of cells leading to renal dysfunction.

---

Comment by

Susanne Artmeier, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians Universität München

[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de)

## Paper of the month, Dezember 2016

Investigations of glucocorticoid action in glomerulonephritis

Autoren: Christoph Kuppe, Claudia van Roeyen, Katja Leuchtle, Nazanin Kabgani, Michael Vogt, Marc Van Zandvoort, Bart Smeets, Jürgen Floege, Hermann-Josef Gröne\*, and Marcus J. Moeller\*

Journal of the American Society of Nephrology, 2016, \*gleicher Beitrag

---

Es gibt eine seltene Form einer Nierenerkrankung, die innerhalb von wenigen Wochen zu einem unwiederbringlichen Verlust der Nierenfunktion führen kann. Diese „rapid-progressive“ oder auch „Halbmond-Nephritis“ genannte Erkrankung kann in jedem Alter auftreten und stellt einen Notfall dar. Sie muss sehr rasch erkannt und dann mit sehr starken Medikamenten behandelt werden. Das wichtigste Medikament ist hoch-dosiertes Kortison, das jedoch mit z.T. starken Nebenwirkungen assoziiert ist.

Bislang ist nicht untersucht worden, wie genau das Kortison in dieser Erkrankung wirkt. Seit Kortison nach dem letzten Weltkrieg verfügbar wurde, ist es aus der Not heraus einfach ausprobiert und für sehr wirksam befunden worden („empirische Anwendung“).

In der aktuellen Studie wurde in einer genetisch veränderten Maus nur die Niere künstlich unempfindlich für die Wirkung des Kortisons gemacht. Dies geschah, in dem das Gen des Kortisonrezeptors („Glukokortikoid-Rezeptor“) ausschließlich in der Niere inaktiviert wurde. Es zeigten sich zwei überraschende Befunde.

1.) Das Kortison ist deshalb so wirksam, weil es direkt auf die Nierenzellen wirkt und so die Erkrankung rasch bekämpft. Die Dämpfung des Immunsystems ist ein zusätzlicher Effekt, der jedoch erst für den weiteren Verlauf der Erkrankung bedeutsam wird.

2.) Eine gegenteilige Therapie, nämlich ein Anti-Kortison, war überraschenderweise genauso wirksam (evt. sogar wirksamer). Dies konnte sowohl mit der „genetischen“ Therapie (also dem Ausschalten des Kortisonrezeptor-Gens) also auch mit einer „pharmakologischen“ Therapie (also einem Medikament, Mifepriston) gezeigt werden. Das Anti-Kortison Mifepriston hat weniger Nebenwirkungen. Dies ist insbesondere für Patienten bedeutsam, die gleichzeitig einen bakteriellen Infekt haben und keine Dämpfung des Immunsystems bekommen dürfen. Diesen Patienten stand bislang keine Therapie zur Verfügung außer der Behandlung des bakteriellen Infekts.

---

### Kommentar von:

Prof. Dr. Marcus J. Möller, Heisenberg Professur für präventive Nephrologie, RWTH Universität Aachen

mmoeller@ukaachen.de

## Paper of the month, December 2016

Investigations of glucocorticoid action in glomerulonephritis

Autoren: Christoph Kuppe, Claudia van Roeyen, Katja Leuchtle, Nazanin Kabgani, Michael Vogt, Marc Van Zandvoort, Bart Smeets, Jürgen Floege, Hermann-Josef Gröne\*, and Marcus J. Moeller\*

Journal of the American Society of Nephrology, 2016, \*contributed equally

---

There is a rare disease entity of the kidney, which can result in irreversible loss of renal function within only a few weeks. These so called *rapidly progressive* or *crescentic nephrites* can occur out of the blue at any age and they represent a medical emergency. They must be diagnosed as fast as possible and need immediate treatment with strong medication. In this context, the most important medicine is high-dose cortisone (*glucocorticoids*), which are associated with significant side effects.

So far, the exact mechanism of action of cortisone was unclear and it was generally believed that dampening of the immune system was the most relevant mechanism of action. Since cortisone became available after the last world war, it was simply used empirically and found to be the most effective medication.

The present study set out to clarify the mechanism of action of cortisone in this rare disease. For this purpose, specifically the kidneys of a mouse were made insensitive for the action of cortisone. This was achieved by inactivating the gene for the cortisone receptor (*glucocorticoid receptor*) only in the kidneys (using the *cre/lox* technology). Two surprising observations were made:

1. Cortisone acts directly on the kidney cells and this explains its rapid and highly effective therapeutic effects. The dampening of the immune system is an additional effect, which is more important in the later course of the disease.
  2. Unexpectedly, the opposite treatment, i.e. using anti-cortisone to inhibit the cortisone receptor, is as effective (and potentially even more effective). This could be confirmed by genetic inhibition (i.e. inactivating the gene in the kidney) as well as by pharmacological inhibition using the 'anti-cortisone' mifepristone. Mifepristone has fewer side effects. This is especially relevant for those patients who suffer from bacterial infections as trigger of the kidney disease. These patients could not be treated with cortisone. The present study has identified an unexpected therapeutic option of these patients.
- 

### Comment by:

Prof. Dr. Marcus J. Möller, Heisenberg professorship for preventive nephrology, RWTH Universität Aachen, Germany

mmoeller@ukaachen.de