RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Gemeinsam zu Diagnose und Therapie

Dezember 2020

Interviews	Prof. Dr. med. Christian Kratz, Forschungsverbund ADDRess
	Dr. med. univ. Miriam Erlacher, PhD, Forschungsverbund MyPred
Verbundregister	Datenauswertung: Patient*innen aller Altersgruppen im Fokus
Aus den Verbünden	Neues von CONNECT-GENERATE, GAIN, mitoNET, MyPred, NEOCYST und Treat-ION
	Paper of the Quarter II / 2020 (GAIN) & Paper of the Quarter III / 2020 (TreatHSP.net & mitoNET)
Weitere Informationen	Veranstaltungen / Ausschreibungen / Publikationen

Liebe Leser*innen,

das Jahr 2020 steht bis heute weltweit unter dem Einfluss der Corona-Pandemie. Für die Arbeiten der Forschungsverbünde bedeutet dies weiterhin, Lösungen für neue Herausforderungen zu finden; betrachtet man beispielsweise die schwierige Situation zur Durchführung klinischer Studien, wie sie der Forschungsverbund CONNECT-GENERATE schildert (S. 5).

Die Forschungsarbeiten laufen aber dennoch unter Hochdruck und mit hervorragenden Ergebnissen weiter, was auch die Vielzahl an Publikationen aus den Forschungsverbünden verdeutlicht. Die gekürten „Paper of the Quarter“ aus dem 2. und 3. Quartal finden Sie auf S. 8/9. Außerdem erfahren Sie in diesem Newsletter aus zwei Interviews Näheres über die Forschungsverbünde ADDRess und MyPred (S. 2/3) und weitere Neuigkeiten aus einzelnen Verbünden (ab S. 5).

Geplante Veranstaltungen müssen größtenteils auf Online-Formate umgestellt werden (s. Veranstaltungen, S. 10) - so auch das zweite Netzwerktreffen der Forschungsverbünde in diesem Jahr. Die Videokonferenz ermöglichte 32 Teilnehmer*innen am 19.10.2020 eine intensive Diskussion zum Thema Patientenregister zu führen und über aktuelle Entwicklungen aus den Forschungsbereichen zu informieren.

Im Nachgang zum Netzwerktreffen wurde in einer gemeinsamen Betrachtung der Verbundregister eine Übersicht zur Altersverteilung von Patient*innen erstellt (S. 4). Die Daten zeigen deutlich, dass für seltene Erkrankungen ein fachübergreifender Forschungsbedarf besteht, der alle Altersgruppen berücksichtigt - ein Umstand, dem die Verbundförderung auch weiterhin Rechnung tragen sollte.

Ergebnisse der Forschungsaktivitäten werden wir im nächsten Jahr auf unserem internationalen Symposium The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV vorstellen, welches vom 21.09.-01.10.2021 in Tutzing (nahe München) stattfinden wird.

Am 28.02.2021 ist wieder Rare Disease Day - diesmal unter dem Motto „Show your colour“. Aufgrund der Pandemie werden Aktionen dieses Mal nur online stattfinden können. Und wie auch in 2020 sollen bedeutende Gebäude oder Sehenswürdigkeiten bunt beleuchtet werden - haben Sie hierzu eine eigene lokale Idee, melden Sie diese gerne bei der ACHSE.

Mit den besten Grüßen

Ihr Prof. Dr. Thomas Klopstock

Verbünde (aktuelle Förderung)

Netzwerk für Menschen mit Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur (ADDRess)
Prof. Dr. med. Christian Kratz
Medizinische Hochschule Hannover

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden (CONNECT-GENERATE)
PD Dr. med. Frank Leypoldt
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Deutsches Netzwerk für die Erforschung und Therapieoptimierung von Patienten mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen (GAIN)
Prof. Dr. med. Bodo Grimbacher
Universitätsklinikum Freiburg

Deutsches Netzwerk für RASopathieforschung (GeNeRARe)
Prof. Dr. med. Martin Zenker
Universitätsklinikum Magdeburg

Translationales Netzwerk zu hereditären intrahepatischen Cholestasen (HIChol)
Prof. Dr. med. Verena Keitel-Anselmino
Universitätsklinikum Düsseldorf

Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock
LMU Klinikum, München

Entwicklung von Früherkennungs- und Behandlungsstrategien für junge Menschen mit Prädisposition für myeloische Neoplasien (MyPred)
Dr. med. Miriam Erlacher
Universitätsklinikum Freiburg

Netzwerk für frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST)
Prof. Dr. med. Martin Konrad
Universitätsklinikum Münster

Netzwerk für die seltene Nierenerkrankung Idiopathische FSGS (STOP-FSGS)
Prof. Dr. med. Marcus Möller
Universitätsklinikum Aachen

Translationale Forschung zur hereditären spastischen Paraplegie (TreatHSP.net)
PD Dr. med. Rebecca Schüle
Universitätsklinikum Tübingen

Neue Therapien für neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen (Treat-ION)
Prof. Dr. med. Holger Lerche
Universitätsklinikum Tübingen

Research for Rare ist das Netzwerk der Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).
Unter www.research4rare.de finden Sie ausführliche Informationen über die Arbeit der Verbünde. Die Alumni sind aufgeführt unter www.research4rare.de/alumni.
Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten der Verbünde steht der von einer seltenen Erkrankung betroffene Patient.

Forschungsverbund für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur

Im Interview: Prof. Dr. med. Christian Kratz, *Direktor der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Leiter des Zentrums für Seltene Erkrankungen an der MHH, Koordinator des Forschungsverbunds für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur (**ADDRess**)*

Herr Prof. Dr. Kratz, was versteht man unter Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur?
Bei den seltenen genetischen Syndromen mit eingeschränkter DNA-Reparatur besteht bei allen Betroffenen das gemeinsame Merkmal eines stark erhöhten Krebsrisikos. Im Falle einer Krebserkrankung ist die Behandlung aufgrund des bestehenden Gendefekts oftmals schwierig, da die meisten Krebs-Behandlungsregime (z.B. Bestrahlung, Chemotherapie) „genotoxisch“ sind und ein funktionierendes DNA-Reparatursystem voraussetzen. Die Entwicklung von Krebs-Behandlungsstrategien für diese Betroffenen ist daher dringend erforderlich.

In Deutschland wird beispielsweise jährlich bei etwa 30 Betroffenen die Diagnose Fanconi-Anämie gestellt. Dies wissen wir recht genau, da es ein Referenzlabor in Würzburg gibt, welches nahezu alle Diagnosen stellt. Das Li-Fraumeni-Syndrom ist etwas häufiger. Hier wird die Diagnose bei schätzungsweise 40-50 Personen pro Jahr gestellt, wobei die genaue Zahl nicht bekannt ist. Die anderen im Konsortium beforschten Diagnosen sind deutlich seltener. Details zu den Diagnosen finden Sie auf der Webseite von ADDRess.

Welche Ziele verfolgt Ihr Verbund?
Das Konsortium ADDRess hat das Ziel, einen translationalen Forschungsansatz unter Beteiligung von Patientenvertreter*innen, Ärzt*innen verschiedener Fachrichtungen und Wissenschaftler*innen zu entwickeln. Dadurch sollen die medizinische und psychosoziale Versorgung, die Krebsfrüherkennung sowie die Diagnose und Therapie von Menschen mit Störungen der DNA-Reparatur verbessert werden.

An ihrem Verbund sind Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen der Universitätskliniken Hannover, Düsseldorf, Würzburg und Heidelberg sowie des Krebsforschungszentrums DKFZ beteiligt. Wie gestaltet sich die Zusammenarbeit?
Die Zusammenarbeit läuft insgesamt gut. Von Hannover aus machen wir die Betroffenen und Ärzte auf die verschiedenen Projekte aufmerksam, schließen Betroffene in unser Register ein und identifizieren Teilnehmer für die diversen Projekte. In Würzburg wird insbesondere an den genetischen Ursachen geforscht. Psychosoziale Aspekte werden in Heidelberg bearbeitet. Klinische Studien zur Krebsfrüherkennung wurden am DKFZ sowie in Düsseldorf ins Leben gerufen. In Hannover und in Heidelberg laufen Projekte zur Krebsentstehung sowie zur Krebsbehandlung bei Betroffenen mit DNA Reparaturdefekten. Aufgrund der Pandemie können wir uns derzeit nicht persönlich treffen, kompensieren dies jedoch über webbasierte Treffen.

ADDRess
Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response

Wie hilft Ihnen die Vernetzung auf europäischer Ebene?
Über die internationale Vernetzung in Europa und darüber hinaus gelingt es uns, die Aussagekraft unserer Forschung zu erhöhen, indem wir in diversen Projekten zusammenarbeiten. Sehr eng kooperieren wir auch mit Gruppen in den USA, Kanada und Brasilien. Hier geht es insbesondere um das Li-Fraumeni-Syndrom, welches durch pathogene Varianten im TP53-Gen verursacht wird und mit einem massiv erhöhten Krebsrisiko einhergeht.

Wie schaffen Sie den Übergang von der Grundlagenforschung zur klinischen Arbeit?
In der Regel schaffen wir dies durch Publikationen, deren Resultate neue klinische Implikationen haben. In allen Teilprojekten ist dies prinzipiell möglich.
Zum Beispiel erforschen wir gerade das Krebsrisiko bei Kindern mit Fanconi-Anämie. Die vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass wir die Krebs-Früherkennung bei Kleinkindern reduzieren können, da Krebs meist erst bei älteren Kindern auftritt. In der am DKFZ durchgeführten Ganzkörper MRT Studie erhoffen wir uns, dass wir zukünftig eine MRT Krebsfrüherkennung deutlich optimieren können. Auch hoffen wir, dass

Prof. Dr. med. Christian Kratz
Koordinator ADDRess,
Medizinische Hochschule Hannover

unsere Forschung dazu führen wird, dass wir zukünftig mehr Hinweise auf das Vorliegen einer Krebserkrankung bereits aus einer Blutuntersuchung gewinnen können. Somit wären invasivere Maßnahmen nicht mehr notwendig und Krebs könnte noch besser und früher erkannt werden. Wir sind zuversichtlich, auf lange Sicht somit neue Strategien für eine bessere Krebstherapie entwickeln zu können.

Auf welche Weise werden Patient*innen und Ärzt*innen in Ihre Arbeit eingebunden?
Dies erfolgt über (online) Patiententreffen, über die Webseite des Krebsprädispositionssyndrom-Registers sowie über Instagram und E-Mail. Der Bericht über ein Familientreffen im September 2019 vermittelt eine gute Übersicht zu unserer Arbeit und bietet weitere Informationen für Betroffene und Interessierte.

Kontakt:
Prof. Dr. med. Christian Kratz
Medizinische Hochschule Hannover
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
Tel.: +49-(0)511-532 6711
E-Mail: kratz.christian@mh-hannover.de

Webseite des Forschungsverbunds:
http://www.krebs-praedisposition.de/register/address/

Infos zum Verbund auf der R4R-Website:
https://www.research4rare.de/forschungsverbuende/address/

Netzwerk für junge Menschen mit Prädisposition für myeloische Neoplasien

MyPred

Im Interview: Dr. med. univ. Miriam Erlacher, *Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Leiterin des Forschungsverbunds MyPred, Universitätsklinikum Freiburg*

Frau Dr. Erlacher, Sie untersuchen genetische Prädisposition für myeloische Neoplasien, die bisher wenig erforscht sind. Was weiß man über diese seltene Erkrankungsgruppe?
In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche vererbbare genetische Varianten beschrieben, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Leukämien oder myelodysplastischen Syndromen im Laufe des Lebens verbunden sind. Manche dieser genetischen Varianten führen nicht nur zu einer Leukämie-Prädisposition, sondern können auch mit anderen körperlichen Auffälligkeiten verbunden sein (z.B. die GATA2-Defizienz, das Noonan-Syndrom oder das Down-Syndrom). Wir haben erkannt, dass Prädispositionen häufiger sind als zunächst gedacht. Manche dieser Erkrankungen sind sehr gut charakterisiert, von anderen wissen wir bisher nur wenig. Wir möchten alle Facetten dieser Erkrankungen verstehen: wie sich die Genvariante auf die Blutbildung auswirkt, welche weiteren genetischen Veränderungen notwendig sind, damit eine Leukämie entstehen kann und welche Bedeutung die Umgebung der Stammzelle, die Stammzellnische, für die Leukämie-Entstehung spielt. Es ist beispielsweise erstaunlich, dass manche Prädispositionssyndrome zunächst zu einem Versagen der Blutbildung („Knochenmarkversagen") führen und erst viel später zu einer Leukämie.

Welche Zielsetzung verfolgen die Forschungsarbeiten des Verbunds MyPred?
Unser Verbund, der sich aus Wissenschaftler*innen und Ärzt*innen aus Freiburg, Tübingen, Hannover, Halle und Düsseldorf zusammensetzt, hat sich zum Ziel gesetzt, die medizinische Behandlung und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Leukämieprädisposition zu verbessern. Dazu gehört, dass wir die Erkrankungsmechanismen erforschen und neue Prädispositionssyndrome entdecken möchten. Ganz besonders ist es unser Ziel, die Früherkennungsprogramme und Therapien für Patient*innen zu verbessern. Es ist uns sehr wichtig, betroffene Menschen und ihre Familien zu beraten, zu informieren und zu begleiten, und die Wahrnehmung von genetischen Prädispositionen für Leukämien bei Ärzten und anderen Berufsgruppen zu erhöhen.

Dr. med. univ. Miriam Erlacher, PhD
Koordinatorin MyPred,
Universitätsklinikum Freiburg

Was konnte seit Forschungsbeginn 2019 bereits erreicht werden?
Seit 2019 haben wir neue Typen genetischer Varianten von GATA2 entdeckt, die juvenile myelomonozytäre Leukämie - die oft in Prädispositionssyndromen entsteht - besser charakterisiert und die Gentherapie für die schweren congenitalen Neutropenien vorangetrieben. Im MyPred-Verbund sind die deutschen Arme zweier internationaler Register involviert: EWOG-MDS (European Working Group of MDS in Childhood) und SCNIR (Severe Congenital Neutropenia Registry). Auch bauen wir ein Register für Prädispositionssyndrome mit vorangehender Thrombozytopenie auf. Seit Jahren arbeiten diese Register sehr erfolgreich im Bereich der Prädispositionssyndrome. Besonders wichtig ist uns jetzt die Annäherung der Register und die Harmonisierung von Vorsorgeuntersuchungen und Therapieempfehlungen – wesentliche Schritte hierfür sind bereits geschehen.

Wie fördert Ihr Verbund die Einbindung betroffener Patient*innen?
Die Information und Beratung von Patienten und ihren Familien ist uns sehr wichtig. In einigen Bereichen gibt es öffentlich sichtbare Selbsthilfegruppen, bei anderen oft sehr seltenen Erkrankungen bringen wir Patienten auf Wunsch miteinander in Kontakt. Wir entwickeln zurzeit eine Homepage zur allgemeinen Information sowie zur Vernetzung von Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern. Wir werden dort wichtige Patienteninformationen auch in einfacher Sprache darstellen, damit Betroffene ihr Recht auf Selbstbestimmung wahrnehmen können.

Wo sehen Sie aktuell die größten Chancen und Herausforderungen für die weitere Forschungsarbeit für MyPred?
Eine große Herausforderung stellen die Heterogenität und Seltenheit von Prädispositionssyndromen dar. Bei diesen Erkrankungen kann es durchaus schwierig sein, die genetischen Befunde richtig einzuordnen und klinisch zu bewerten.
Die Stärke des Verbunds besteht darin, dass unsere Arbeit auf die langjährige Erfahrung der Konsortialpartner und auf großen, sehr gut charakterisierten Patientenkohorten aufbaut. Durch unsere Zusammenarbeit decken wir in Deutschland die meisten der bisher bekannten Prädispositionssyndrome für myeloische Neoplasien des Kindes- und Jugendalters ab. Neben der großen Zahl an Patientenproben und klinischen Daten, die uns über die Register zur Verfügung stehen, profitieren wir besonders von der Interdisziplinarität. In MyPred arbeiten Hämatolog*innen, Genetiker*innen, Biolog*innen und Bioinformatiker*innen eng zusammen und nehmen gemeinsam eine genetische und wenn möglich auch funktionelle Klassifizierung unklarer Genvarianten vor. Eine weitere Herausforderung ist es, Forschungsergebnisse unmittelbar bei der Entwicklung von Behandlungsstrategien zu berücksichtigen. Durch die enge Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Behandlungsteams begegnen wir dieser Schwierigkeit und können relevante Forschungsergebnisse Patienten rasch zugutekommen lassen.

Kontakt:
Dr. med. univ. Miriam Erlacher, PhD
Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg
Tel.: +49-(0)761-270430 10
E-Mail: miriam.erlacher@uniklinik-freiburg.de

Infos zum Verbund auf der R4R-Website:
https://www.research4rare.de/forschungsverbuende/mypred/

Forschung für seltene Erkrankungen:
Patient*innen aller Altersgruppen im Fokus

Die zumeist genetisch bedingten seltenen Erkrankungen zeigen sich oft bereits im Kindes- oder Jugendalter und begleiten die Patient*innen ihr Leben lang.

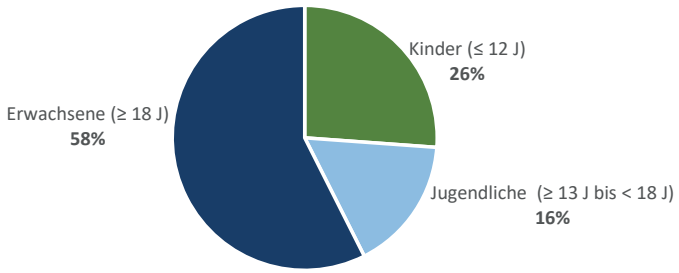
Im Rahmen gemeinsamer Aktivitäten der BMBF-geförderten Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen zum Thema Registerarbeit wurden Daten aus fünf Registern sowie Schätzungen zur Alterszusammensetzung der Patienten in allen aktuell geförderten BMBF-Forschungsverbünden erhoben.

Die **Daten für alle elf geförderten Forschungsverbünde** zeigen, dass mit rund 58% vorwiegend erwachsene Patienten (≥ 18 J) zur Zielgruppe der Verbundforschung zählen; bei einzelnen Forschungsverbünden haben Erwachsene sogar einen Anteil von mehr als 85%. Bezieht man den Anteil an jugendlichen Patienten (≥ 13 J bis < 18 J) mit ein, die innerhalb nur weniger Jahre zur Gruppe der Erwachsenen zählen werden, zeigt sich, dass etwa drei Viertel (74%) der Patienten zur Gruppe der Jugendlichen und Erwachsenen gehören. Etwa ein Viertel (26%) sind Kinder ≤ 12 J.

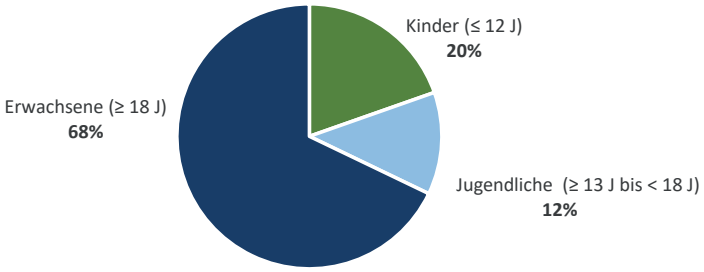
Betrachtet man ausschließlich die **absoluten Zahlen aus fünf Verbundregistern**, zeigt sich eine ähnliche Zusammensetzung mit einer etwas deutlicheren Verschiebung des Schwerpunkts auf ältere Patienten: Erwachsene haben hier einen Anteil von 68% und Jugendliche von 12%. Kinder sind mit 20% vertreten.

Somit zeigt sich, dass im Bereich der seltenen Erkrankungen ein fachübergreifender Forschungsbedarf besteht, der alle Altersgruppen berücksichtigt. Entgegen der herkömmlichen Annahme stellen Erwachsene sogar die größte Gruppe in den derzeitigen Verbünden.

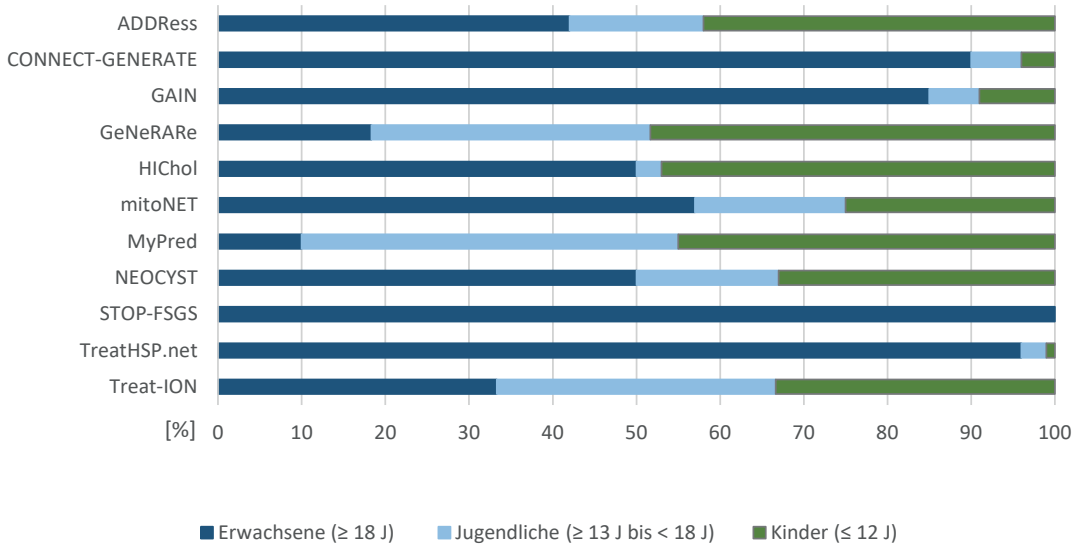
Altersstruktur Patient*innen - Forschungsverbünde für SE
Datenbasis: Prozentuale Anteile, 11 Verbünde



Altersstruktur Patient*innen - Forschungsverbünde für SE
Datenbasis: Absolute Zahlen, 5 Verbundregister



Altersstruktur Patient*innen - Forschungsverbünde für SE
Datenbasis: Prozentuale Anteile der Zielgruppen/Registerdatensätze



NEUESTE ENTWICKLUNGEN

CONNECT GENERATE

Nähere Informationen zum Verbund

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden

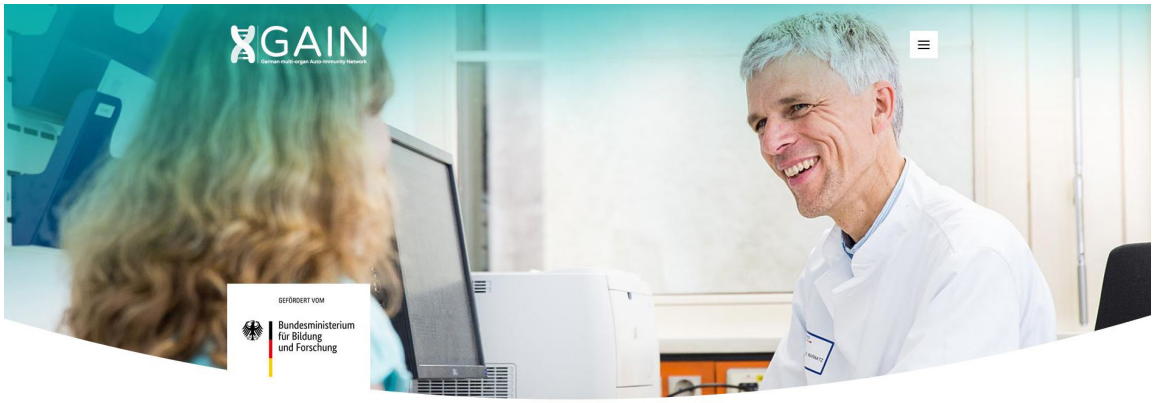
GENERATE-BOOST: Neue Behandlungsstudie für autoimmune Gehirnentzündung
Die kontrollierte und randomisierte Doppelblindstudie GENERATE-BOOST, unter Leitung von Prof. Dr. Christian Geis vom Universitätsklinikum Jena, prüft die **Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib** bei Patienten mit schwerer autoimmuner Enzephalitis und ist eine der weltweit ersten Behandlungsstudien für diese seltenen Erkrankungen.
Die Bedingungen der COVID-19-Pandemie machen die Durchführung der Studie, die schwer erkrankte Patienten immunsupprimierend behandelt, zu einer besonderen Herausforderung. Trotz der widrigen Umstände hat der **erste Patient das Programm der Studie komplett durchlaufen** und weitere Patienten konnten eingeschlossen werden. Insgesamt sollen 40 Patienten in die Studie rekrutiert werden. Aktuell konnte das Studienteam über zehn Zentren aus dem GENERATE-Netzwerk für eine Beteiligung gewinnen, sodass das Team dem Fortgang der Studie zuversichtlich entgegen sieht.
Zur Studienhomepage
Zur Pressemitteilung

GAIN

Nähere Informationen zum Verbund

Netzwerk für Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

Erforschung komplexer Autoimmunerkrankungen sichtbarer machen
Experten der vier Universitätskliniken Freiburg, Hannover, Kiel und München arbeiten daran, Ursachen und Behandlung von Autoimmunerkrankungen, die mehrere Organe betreffen, zu erforschen und zu verbessern. Im Juli 2020 ist die **Website des Forschungsverbunds** online gegangen. Auf der Website finden sich unter anderem eine Übersicht der sieben Forschungsprojekte, eine deutschlandweite Biomaterialbank, ein Patientenregister und eine klinische Studie. „Über die neue Website haben uns Patienten kontaktiert, die wir in unsere Forschung einschließen konnten“, sagt Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Projektleiter und Sprecher von GAIN. Infos unter www.g-a-i-n.de.



Register für Patient*innen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

Patientenregister sind ein wesentliches Instrument für die Forschung, insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen. Nur durch die Zusammenführung von Daten aus mehreren Standorten ist es möglich, eine ausreichende Datenmenge zu sammeln, die aussagekräftige Schlussfolgerungen zulässt. Es ist schwierig, sich ein zuverlässiges Bild von der tatsächlichen Anzahl der Patient*innen zu machen, die

Aber auch ganz grundsätzliche Fragen unserer Patient*innen, beispielsweise „Wie lange lebt man durchschnittlich mit dieser Erkrankung?“ oder „Wie gut kann man mit dieser Erkrankung leben?“ möchten wir mit dem Register beantworten. Zusätzlich soll das Register dazu dienen, Patient*innen leichter für Forschungsvorhaben zu identifizieren, um mehr über diese Erkrankungen zu lernen.

mitoNET

Nähere Informationen zum Verbund

Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen

Das Patientenregister **mitoREGISTRY** wurde im September 2020 in das internationale Register GENOMIT integriert. Bisher sind neben dem mitoREGISTRY die nationalen mitochondrialen Register aus Österreich, Italien, Großbritannien, Frankreich und den USA in GENOMIT erfasst bzw. vorgesehen. Seit der Integration in GENOMIT wurden 94 neue Patient*innen über das mitoREGISTRY rekrutiert. Damit hat das mitoREGISTRY nun über 1.500 Einträge. Patienten aus dem deutschsprachigen Raum können sich zur Aufnahme in das Register an die teilnehmenden klinischen mitoNET-Zentren in ihrer Nähe wenden. Kontaktadressen und Ansprechpartner finden sich unter www.mitoNET.org. In Planung ist die Option, dass Patienten bestimmte Daten auch selbst einpflegen können.

Ein innovatives Projekt mit **tragbaren Aktivitätsmonitoren im Alltag** für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (mitoWEAR) soll Ende 2020 starten. Im Rahmen von mitoWEAR sollen Muskelschwäche, Bewegungsstörung und Ermüdbarkeit auch im häuslichen Umfeld der Patienten erfasst werden.

Am LMU Klinikum in München werden zur Zeit erwachsene **Patienten mit der Mutation m.3243** der mitochondrialen DNA für eine Medikamentenstudie rekrutiert. Patienten mit einer gesicherten Diagnose, die Interesse an einer Studienteilnahme haben und reisefähig sind, können sich über ihre zuständige Arztpraxis an das Friedrich-Baur-Institut wenden (E-Mail).

MyPred

Nähere Informationen zum Verbund

Netzwerk für junge Menschen mit Prädisposition für myeloische Neoplasien

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu genetischen Ursachen und Therapieoptionen

Der MyPred-Verbund hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Prädispositionssyndromen für myeloische Neoplasien zu optimieren. Basierend auf der langjährigen Erfahrung der Konsortialpartner und den großen, sehr gut charakterisierten Patientenkohorten wird nun mit großem Einsatz weiter daran gearbeitet zu verstehen, wie bestimmte vererbbare genetische Veränderungen die Entstehung von myeloischen Neoplasien begünstigen. Dieses Wissen soll es ermöglichen, das individuelle Leukämierisiko zu bestimmen und die Therapie von Betroffenen zu verbessern.

So konnte kürzlich in einem gemeinsamen Projekt anhand des **Transkriptionsfaktors GATA2** gezeigt werden, dass auch Mutationen in nicht kodierenden Bereichen zum Verlust der Proteinfunktion und einem Prädispositionssyndrom führen können (zur Publikation). In einem anderen Teilprojekt wurden zwei neue missense Mutationen im **RAP1B Gen** bei Patienten mit vererbbarer Thrombozytopenie identifiziert (zur Publikation). Auch bei der Generierung von geeigneten in vitro-Modellen, um neue Therapien zu testen, hat MyPred Erfolge zu verzeichnen: **Induzierbare pluripotente Stammzellen,** die mittels Crspr/Cas9 genetisch modifiziert werden können, wurden als zelluläre Modelle für schwere kongenitale Neutropenien etabliert. (siehe Publikationen "Lentiviral gene therapy ..." und „CRISPR/Cas9 Genome Editing ...").

NEOCYST

Nähere Informationen zum Verbund

Netzwerk für frühkindliche zystische Nierenerkrankungen

Immer der Nase nach? Studie zum Geruchssinn bei Ziliopathiepatienten im Journal Medical Genetics publiziert

Das Riechvermögen ist eine der zentralen Sinneswahrnehmungen, welche Menschen und Tieren Orientierung in ihrer Umwelt und Kommunikation mit dieser ermöglicht. Der Verlust des Geruchssinns ist entsprechend mit einem erheblichen Verlust an Sicherheit und Lebensqualität verbunden.

In der Vermittlung von Gerüchen spielen Zilien als Träger tausender Geruchsrezeptoren und „Tor zur Geruchserkennung“ eine zentrale Rolle. Unklar war bislang, ob -und falls ja in wieweit - bei Menschen mit **genetisch determinierten Ziliendefekten** der Geruchssinn eingeschränkt ist. Die Studie des Forschungsverbunds NEOCYST liefert diesbezüglich erstmals systematisch erhobene Ergebnisse unter der Verwendung alterspezifischer Testverfahren und Normwerte.

Die Wissenschaftler*innen konnten zeigen, dass entgegen der bisherigen Annahmen die Störung des Geruchssinns bei Patienten mit **Bardet-Biedl Syndrom** kein ubiquitäres Phänomen darstellt, sondern vom jeweilig zugrundeliegenden Genotyp abhängig ist. Darüber hinaus konnte bei Patienten mit auf TMEM67-Gendefekten basierendem **COACH-Syndrom** regelhaft eine Riechstörung nachgewiesen werden, welche bislang nicht als Bestandteil des klinischen Spektrums für diese Art von Ziliopathie beschrieben war. Auch wenn die Hyposmie bei Patienten mit genetisch determinierten Ziliendefekten zumeist klinisch nicht im Vordergrund steht, sollten sich betreuende Ärzt*innen dieser Problematik bewusst sein und ihrer Bedeutung und diagnostischen Detektion ausreichend Würdigung schenken (zur Publikation).
Zum Blogeintrag

Treat-ION

Nähere Informationen zum Verbund

Neue Therapien für neurologische Ionenkanal- und Transporterstörungen

Die **episodischen Ataxien** (EA) sind eine Gruppe erblicher neurologischer Erkrankungen, die durch anfallsweise Ataxie in Kombination mit anderen neurologischen Symptomen charakterisiert sind. Die episodische Ataxie 6 wird durch Mutationen in SLC1A3 hervorgerufen, die für einen glialen Glutamattransporter kodieren, und unterschiedet sich von anderen EA Formen im Auftreten langer Anfallsattacken und Epilepsie.

Im Rahmen des Verbundprojektes Treat-ION haben Chivukula et al. die funktionellen Auswirkungen aller bekannten **SLC1A3 Mutationen** mit biochemischen und elektrophysiologischen Verfahren untersucht und konnten keine einheitliche, sondern eine Vielzahl verschiedener und oft geringfügiger Funktionsänderungen in den mutanten Glutamattransportern nachweisen. Ihre Ergebnisse zeigen, wie sensitiv unser Kleinhirn auf schon kleine Änderungen der Funktion des betroffenen Glutamattransporters reagiert (zur Publikation).

Paper of the Quarter

Jedes Quartal kürt Research for Rare eine Publikation aus dem Kreis der Forschungsverbünde und präsentiert eine Zusammenfassung. Alle Publikationen der Verbünde finden Sie hier: Publikationen

Paper of the Quarter – Q II / 2020 von GAIN

Glucagon like peptide-2 for Intestinal stem cell and Paneth cell repair during graft-versus-host disease in mice and humans.

Blood 2020 Sep 17. 136(12):1442-1455

Johana Norona , Petya Apostolova, Dominik Schmidt, Rebekka Ihlemann, Nadine Reischmann, Gregory Taylor, Natalie Köhler, Jocelyn de Heer, Steffen Heeg, Geoffroy Andrieux, Benjamin A Siranosian, Annette Schmitt-Graeff, Dietmar Pfeifer, Antonella Catalano, Ian J Frew, Michele Proietti, Bodo Grimbacher, Alla Bulashevska, Ami S Bhatt, Tilman Brummer, Till Clauditz, Tatjana Zabelina, Nicolaus Kroeger, Bruce R Blazar , Melanie Boerries, Francis Ayuk, Robert Zeiser

Nach einer Knochenmarkstransplantation leiden Patienten häufig an einer sogenannten “graft-versus-host-Reaktion“, die zu einer “graft-versus-host-disease“ (GVHD) führen kann. Bei einer “graft-versus-host-Reaktion“ wendet sich das neu in den Patienten transplantierte Immunsystem des Knochenmarks (graft) gegen eigene Körperzellen des transplantierten Patienten (host). Hierbei sind oft die Haut und die Schleimhäute der Patienten - auch die Darmschleimhaut - das Ziel dieser durch das neue Immunsystem hervorgerufenen Entzündung.

In ihrer Forschung über die Mechanismen, die zu dieser “graft-versus-host-Reaktion“ führen, haben nun die Arbeitsgruppen von Herrn Professor Zeiser (Hämatologie der Universitätsklinik Freiburg), unterstützt durch die Expertise über das Mikrobiom der Gruppen von Professoren Grimbacher und Proietti (Immunologen der Universitätskliniken in Freiburg und Hannover), entdeckt, dass das Glukagon-ähnliche Peptid-2 (GLP-2) im Mausmodell der “graft-versus-host-Reaktion“ einen positiven Einfluss hat. Dies ist eine wichtige Beobachtung, da man sich gut vorstellen kann, in Patienten mit “graft-versus-host-disease“ (GVHD) dieses Eiweiß als Medikament zu verabreichen.

Bei der “graft-versus-host-Reaktion“ führt die Entzündung in der Darmschleimhaut zu einem Absterben der sogenannten L-Zellen. L-Zellen sind neuroendokrine Zellen, die vor allem im Ileum und Kolon vorkommen und für die Produktion von GLP-2 verantwortlich sind. GLP-2 wiederum ist wichtig um in der Darmschleimhaut intestinale Stammzellen, aus denen sich das Darmepithel regeneriert, und Paneth Zellen, die für die Produktion von Defensinen, Lysozym und Peptidasen verantwortlich sind, am Leben zu erhalten. Sterben L-Zellen ab, gibt es weniger GLP-2 und somit sterben auch intestinale Stammzellen und Panethzellen ab. Dieses wiederum führt zu einer krankhaft veränderten Besiedelung des Darmes mit Darmbakterien, welches wiederum den GVHD-Entzündungsprozess anheizt. Gibt man nun Mäusen mit einer GVHD das GLP-2 als Nahrungsergänzung, so regenerieren sich die intestinalen Stammzellen und Panethzellen, was an einem gesunden Mikrobiom abgelesen werden kann, der Teufelskreis ist durchbrochen.

Ob die Ergebnisse dieses Mausmodells nun in die Situation der GVHD im Menschen übertragen werden kann gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

After a bone marrow transplant, patients often suffer from a so-called „graft-versus-host reaction“, which can lead to a „graft-versus-host disease“ (GVHD). In a „graft-versus-host reaction“, the immune system of the newly transplanted bone marrow (graft) turns against the transplanted patient‘s own body cells (host). Often, the skin and mucous membranes of the patient - including the intestinal mucosa - are the target of this inflammation caused by the new immune system.

In their research on the mechanisms that lead to this “graft-versus-host reaction”, the working groups of Professor Zeiser (hematology of the University Clinic Freiburg), supported by the expertise on the microbiome of the groups of Professors Grimbacher and Proietti (Immunologists from the university clinics in Freiburg and Hanover) discovered that glucagon-like peptide-2 (GLP-2) has a positive influence in the mouse model of the „graft-versus-host reaction“. This is an important observation, since it is easy to imagine administering this protein as a drug to patients with graft-versus-host disease (GVHD).

In the „graft-versus-host reaction“, the inflammation in the intestinal mucosa leads to the death of the so-called L cells. L cells are neuroendocrine cells that are mainly found in the ileum and colon and are responsible for the production of GLP-2. GLP-2, in turn, is important for keeping intestinal stem cells, from which the intestinal epithelium regenerates, and Paneth cells, which are responsible for the production of defensins, lysozyme and peptidases, alive in the intestinal mucosa. If L cells die, there is less GLP-2 and thus intestinal stem cells and Paneth cells also die. This in turn leads to a pathologically changed colonization of the intestine with intestinal bacteria, which in turn heats up the GVHD inflammatory process. If mice with a GVHD are given the GLP-2 as a dietary supplement, the intestinal stem cells and paneth cells can regenerate, which leads to a healthy microbiome, the vicious cycle has been broken.

Further studies will have to investigate whether the results of this mouse model can now be transferred to the situation of GVHD in humans.

Kommentar von:
Prof. Dr. med. Bodo Grimbacher, Universitätsklinikum Freiburg

Paper of the Quarter – Q III / 2020 von TreatHSP.net und mitoNET

treat HSP .net mitoNET

Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia

Am J Hum Genet 2020 Aug 6. 107(2):364-373.

Ralf A Husain, Mona Grimmel, Matias Wagner, J Christopher Hennings, Christian Marx, René G Feichtinger, Abdelkrim Saadi, Kevin Rostásy, Florentine Radelfahr, Andrea Bevot, Marion Döbler-Neumann, Hans Hartmann, Laurence Colleaux, Isabell Cordts, Xenia Kobeleva, Hossein Darvish, Somayeh Bakhtiari, Michael C Kruer, Arnaud Besse, Andy Cheuk-Him Ng, Diana Chiang, Francois Bolduc, Abbas Tafakhori, Shrikant Mane, Saghar Ghasemi Firouzabadi, Antje K Huebner, Rebecca Buchert, Stefanie Beck-Woedl, Amelie J Müller, Lucia Laugwitz, Thomas Nägele, Zhao-Qi Wang, Tim M Strom, Marc Sturm, Thomas Meitinger, Thomas Klockgether, Olaf Riess, Thomas Klopstock, Ulrich Brandl, Christian A Hübner, Marcus Deschauer, Johannes A Mayr, Penelope E Bonnen, Ingeborg Krägeloh-Mann, Saskia B Wortmann, Tobias B Haack

Humangenetische und neuropädiatrische Arbeitsgruppen aus Jena, Tübingen und München konnten Veränderungen im HPDL-Gen als Ursache für eine klinisch heterogene autosomal-rezessive neurologische Erkrankung identifizieren. Exom-Sequenzierungsstudien in 13 Familien ergaben bei insgesamt 17 Patienten bi-allelische Varianten in dem Single-Exon-Gen HPDL, welches ein Protein unbekannter Funktion mit Sequenzähnlichkeit zu 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (HPD) kodiert.

Die Symptome reichen von einer bei Neugeborenen auftretenden schweren Entwicklungsverzögerung mit Befunden ähnlich einer mitochondrialen Enzephalopathie bis zu einer milderen Manifestation bei Jugendlichen mit isolierter Hereditärer Spastischer Paraplegie (HSP). Dabei entwickelten alle Betroffenen im Laufe ihrer Erkrankung eine vornehmlich die Beine betreffende progressive spastische Bewegungsstörung.
In Fibroblasten-Zelllinien von schwerer betroffenen Patienten zeigte sich eine signifikante HPDL-Reduktion, was darauf hinweist, dass die identifizierten Varianten in HPDL zu einem Verlust des HPDL-Proteins führen. Mittels bioinformatischer Untersuchungen konnte gezeigt werde, dass HPDL ein mitochondriales Lokalisationssignal aufweist und durch zelluläre in vitro-Studien wurde eine mitochondriale Lokalisation nachgewiesen, wo es mutmaßlich eine Rolle im mitochondrialen Stoffwechsel spielt.

Zusammenfassend konnte durch genetische, bioinformatische und funktionelle Studien gezeigt werden, dass HPDL ein mitochondriales Protein ist, dessen Verlust zu einer klinisch variablen Form einer neurodegenerativen Erkrankung mit spastischer Bewegungsstörung führt.

Durch die diagnostische Exomsequenzierung konnte die gemeinsame genetische Ursache einer Erkrankung aufgedeckt werden, welche interessanterweise Krankheitszeichen von zwei seltenen Erkrankungsgruppen aufweisen kann: Mitochondriopathien und Hereditärer Spastischer Paraplegie. Da es bei anderen genetisch bedingten mitochondrialen Erkrankungen teilweise Ansätze für eine zielgerichtete medikamentöse oder diätetische Therapie gibt, könnten geplante Studien hinsichtlich des betroffenen Stoffwechselwegs und der Reaktionspartner des Proteins unter Umständen eine therapeutische Option aufzeigen.

Genetic and neuropaediatric research groups from Jena, Tübingen and Munich have identified changes in the HPDL gene as the cause of a clinically heterogeneous autosomal recessive neurological disease. Exome sequencing studies in 13 families revealed bi-allelic variants in 17 patients altogether in the single-exon gene HPDL, which encodes a protein of unknown function with sequence similarity to 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPD).

Clinical presentation ranged from severe developmental delay in neonates with findings similar to mitochondrial encephalopathy, to milder manifestation in adolescents with isolated hereditary spastic paraplegia (HSP). In the course of their illness, all affected individuals developed a progressive spastic movement disorder affecting primarily the legs.
In fibroblast cell lines from more severely affected patients a significant reduction of HPDL could be shown, indicating that the identified variants in HPDL lead to a loss of HPDL protein. Bioinformatic studies have shown that HPDL has a mitochondrial localisation signal. In vitro cellular studies show that HPDL localises to mitochondria, suggesting a role in mitochondrial metabolism.

Taken together, genetic, bioinformatics and functional studies have shown that HPDL is a mitochondrial protein whose loss leads to a clinically variable form of a neurodegenerative disease with spastic movement disorder.

Diagnostic exome sequencing has revealed the common genetic cause of a disease, which interestingly, may show signs of two rare disease groups: mitochondrial disease and Hereditary Spastic Paraplegia. Since there are some approaches for targeted drug or dietary therapy for other genetically determined mitochondrial diseases, planned studies with regard to the affected metabolic pathway and the reaction partners of the protein could possibly reveal a therapeutic option.

Kommentar von:
Dr. med. Ralf Husain, Universitätsklinikum Jena

VERANSTALTUNGEN

Konferenzen:

RE(ACT) Congress & IRDiRC Conference
13.-15.01.2021, online Veranstaltung

Nationale Konferenz der ACHSE e.V. zu Seltenen Erkrankungen 2021
23.-24.09.2021, Holiday Inn Berlin Airport Conference Center Berlin und online
Zweite Nationale Konferenz zu Seltenen Erkrankungen (Organisatoren: ACHSE e.V. in Kooperation mit den Zentren für Seltene Erkrankungen). Eingeladen sind Patientenorganisationen sowie Vertreter*innen aus Medizin, Wissenschaft, Forschung und Politik. GEMEINSAM BESSER VERSORGEN lautete das Titelthema der NAKSE 2019, auf der 360 Teilnehmende gemeinsam Ideen diskutierten. Die Broschüre „Zusammenfassung und Thesen“ sowie weitere Informationen finden Sie hier.

R4R - Symposium: The Translational Science of Rare Diseases – from Rare to Care IV
Tutzing, 29.09.-01.10.2021
Das internationale Symposium, organisiert vom Research4Rare-Netzwerk, bringt Wissenschaftler*innen und Mediziner*innen zusammen, um neueste wissenschaftliche Erkenntnisse im Bereich der seltenen Erkrankungen zu präsentieren und zu diskutieren. Omics-Technologien, das Potential künstlicher Intelligenz, Pathomechanismen seltener Erkrankungen und die Translation der Erkenntnisse in die Klinik werden Schwerpunkte des Symposiums sein. Die aktive Zusammenarbeit mit Patient*innen in der Forschung, der Zugang zu Medikamenten sowie die Bedeutung von europäischen/internationalen Kooperationen sind weitere wichtige Themen. Die Registrierung wird ab Frühjahr 2021 möglich sein.

Patienteninformationstage mit Beteiligung der Forschungsverbünde:

GENERATE-Patientenforum anlässlich des Welt-Enzephalitis-Tages 2021
Webinar - 22.02.2021, 16 Uhr
Die Veranstaltung richtet sich an Patient*innen mit Autoimmun-Enzephalitis sowie deren Angehörige. Betroffene können sich über Neues aus Diagnostik und Therapie sowie über die Gründung einer Selbsthilfegruppe für Autoimmun-Enzephalitis informieren.

NEOCYST - Patiententage für Betroffene und Familien (aufgrund der Corona-Pandemie unter Vorbehalt):

ARPKD
06.03.2021, alternative Online-Veranstaltung
ARPKD Nierenzysten

BBS
12./13.06.2021, Essen
Bardet-Biedl Syndrom

HNF1B und Nephronophthise
18.09.2021, Essen

AUSSCHREIBUNGEN

Social sciences and Humanities Research to improve health care implementation and everyday life of people living with a rare disease
European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD)
Ankündigung - Ausschreibung wird für Dezember 2020 erwartet

PUBLIKATIONEN

EJP RD - Short guide on patient partnerships in rare diseases research projects
Der Leitfaden will den Aufbau von Partnerschaften zwischen Wissenschaftler*innen und Patientenorganisationen fördern und damit den Weg für eine systematische, patientenzentrierte Forschung ebnen. Er unterstützt Antragsteller*innen, die Rolle und den Mehrwert von Patientenpartnerschaften in Forschungsanträgen zu beschreiben.

Impressum und Kontakt:

Koordinierungsstelle der Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum
Ziemssenstraße 1a, 80336 München
Tel.: +49 (0)89 4400-57063 / 64
E-Mail: info@research4rare.de
www.research4rare.de