RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Gemeinsam zu Diagnose und Therapie

Juni 2021

Verbundregister Patientenregister - Das Kernstück der Verbundforschung

Aus den Verbünden Publikationsleistung der BMBF-Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen
Paper of the Quarter IV / 2020 (mitoNET) & Paper of the Quarter I / 2021 (MyPred)
Neues von ADDRess, CONNECT-GENERATE, GAIN, mitoNET und MyPred

Weitere Informationen Veranstaltungen / Ausschreibungen

Liebe Leser*innen,

wir freuen uns, Ihnen mit dieser Ausgabe des Research for Rare-Newsletters wieder interessante Einblicke in die laufenden Arbeiten der BMBF-geförderten Forschungsverbünde geben zu können. Blicken wir auf die zwei Jahre seit Beginn der aktuellen Förderphase zurück, können wir Ihnen eine Fülle an neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen präsentieren, die in einer Vielzahl an hochrangingen Publikationen veröffentlicht wurden. In Zeiten der Corona-Pandemie zeigt sich die Bedeutung der Forschung auch über den Bereich der seltenen Erkrankungen hinaus, denn das Thema SARS-CoV-2 ist auch Inhalt der Verbundforschung geworden (S. 6). Unsere vierteljährlich gekürten Paper of the Quarter (ab S. 8) zeigen einige Highlights.

Am 26.04.2021 fand bereits das zweite Netzwerktreffen der Forschungsverbünde in virtueller Form statt. Diesmal lag der Fokus auf der wirtschaftlichen Verwertung von Forschungsergebnissen. Dabei wurde auch über die langfristige Finanzierung von Patientenregistern gesprochen. Als Kernstück der Verbundforschung berichten wir in diesem Newsletter daher ausführlich über ausgewählte Register. Dabei zeigen drei Beispiele die großen Potentiale und Möglichkeiten der Registerarbeit auf - unter anderem als hervorragende Basis für klinische Studien und für dauerhafte nationale und internationale Kooperationen (ab S. 2).

Die vom BMBF geförderten Verbünde für seltene Erkrankungen tragen zu den unbedingt notwendigen wissenschaftlichen Grundlagen und zur Verbesserungen der Patientenversorgung bei - für Kinder sowie für Erwachsene, in Deutschland, Europa und darüber hinaus. Sie verbinden Forschung, Medizin und Patient*innen und bündeln eine wertvolle Wissensbasis, die es stets zu erweitern gilt. Auf dem internationalen Symposium The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV im kommenden Jahr (30.3.-1.4.2022) stellen alle Forschungsverbünde ihre Arbeiten vor und diskutieren mit ausgewählten Expert*innen aus Europa und den USA.

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 stehen die von einer seltenen Erkrankung betroffenen Patient*innen.

Patientenregister - Das Kernstück der Verbundforschung

Der Aufbau von Patientenregistern ist ein zentraler Bestandteil der Arbeit der Forschungsverbünde. Für die Planung und Durchführung klinischer Studien sowie Verlaufskontrollen sind Patientenregister eine unabdingbare Voraussetzung. Sichert man den nachhaltigen Fortbestand der Register, zahlt sich der langwierige und kostenintensive Aufbau um ein Vielfaches aus. Standortübergreifende Kooperationen - deutschlandweit und international - ermöglichen eine bessere Datengrundlage mit noch größerem Nutzen.

Im Folgenden stellen **MD-NET**, **mitoNET** und **GAIN** beispielhaft die weitreichenden Möglichkeiten von Verbundregistern dar:

MD-NET

Muskeldystrophie Netzwerk

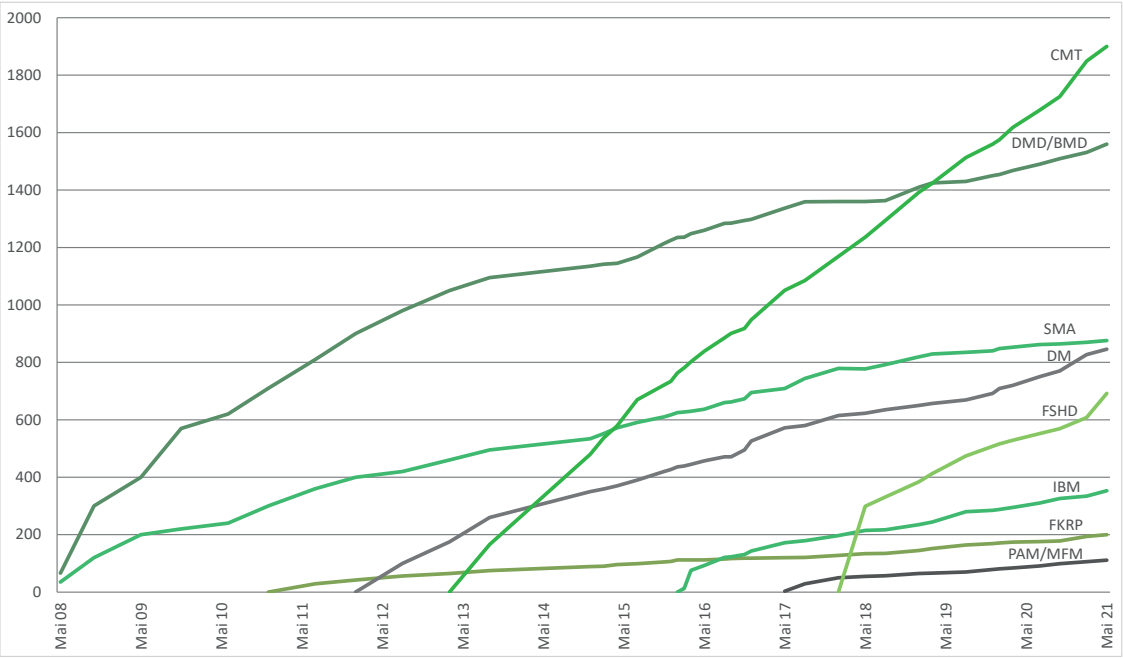
Aufbau, Vernetzung und Verstetigung der Register für Patient*innen mit neuromuskulären Erkrankungen

Das Muskeldystrophie Netzwerk (MD-NET) ist eine deutschlandweite Arbeitsgemeinschaft zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen. Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldystrophien, spinaler Muskelatrophien und anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen werden hier gebündelt.

Mit Unterstützung des BMBF wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren (2003-2013) umfangreiche und zukunftsfähige Strukturen zur Förderung von Grundlagenforschung, Diagnostik und zur Etablierung von klinischen Studien geschaffen.

In 2006 hat sich MD-NET als gemeinnütziger Verein (MD-NET e.V.) konstituiert, um europaweit agieren zu können und wurde dadurch der deutsche Partner von TREAT-NMD (Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases), einem von der EU im 6. RP geförderten Exzellenznetzwerk für seltene Erkrankungen. Hier leitet MD-NET die Aktivitäten zu europaweit harmonisierten Patientenregistern, Biobanken und einer europäischen klinischen Studienzentrale. Dies ermöglicht die Translation von Forschungsergebnissen in klinische Studien und den Transfer von Ergebnissen, wie z.B. aktuelle Behandlungsstandards für Muskeldystrophiepatient*innen in Deutschland.

Am Friedrich-Baur-Institut des LMU Klinikums in München werden derzeit Patientenregister geführt für:
Dystrophinopathien (DMD/BMD), spinale Muskelatrophien (SMA), Myotone Dystrophien (DM1/DM2/PROMM), FKRPopathien (LGMDR9), Facioscapulohumerale Muskeldystrophien (FSHD1/FSHD2), hereditäre Charcot-Marie-Tooth Neuropathien (CMT), myofibrilläre Myopathien bzw. Proteinaggregatmyopathien (PAM/MFM) und Einschlusskörpermyositis (IBM).



Entwicklung der Register unter Leitung des MD-NET

Seit Beendigung der BMBF-Förderung wird für Studienanfragen eine Aufwandsentschädigung erhoben - hierzu wird ein Vertrag mit dem LMU Klinikum geschlossen. Aber auch durch Spenden seitens Selbsthilfe, Privatpersonen und Industrie werden Entwicklung und Fortbestehen der Register aufrechterhalten.

Aufgabe und Nutzen der Patientenregister
Vor Zulassung eines neuen Medikaments haben Patient*innen nur über eine Studienteilnahme Zugang zu therapeutischen Innovationen. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist es für Betroffene daher sehr wichtig, an Studien teilnehmen zu können. In diesem Zusammenhang ist eines der Hauptziele von Registern, Patient*innen gezielt zu informieren, wenn sie für eine klinische Studie in Betracht kommen. Denn durch die Registrierung können geeignete Teilnehmer*innen flächendeckend erreicht werden. Außerdem verstehen sich die Register als fachlicher Ansprechpartner für alle medizinischen Fragen von Ärzt*innen und Patient*innen.

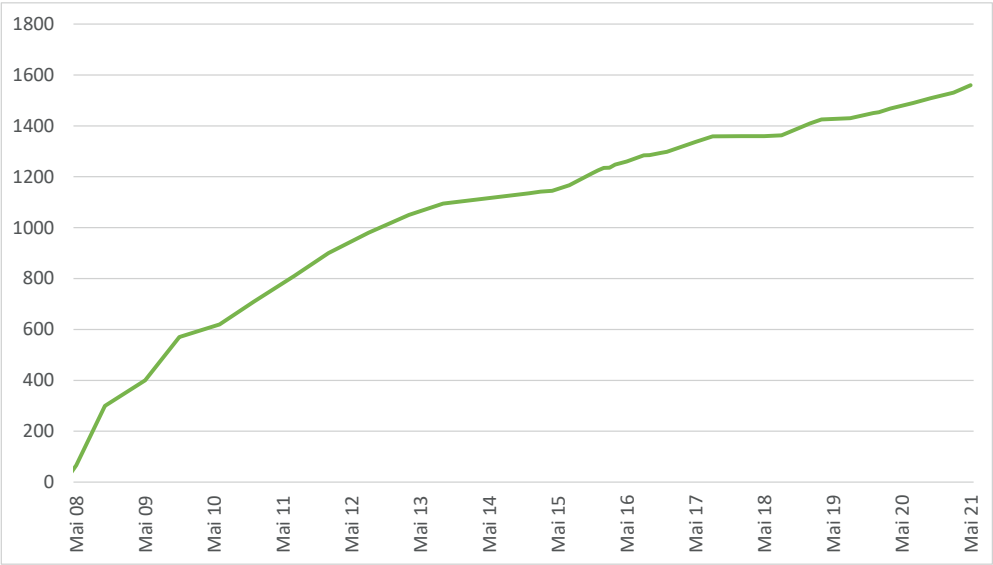
Von der Dateneingabe bis zum Studieneinschluss
Die Eingabe von Daten in den MD-NET Registern erfolgt durch die Patient*innen bzw. die Eltern oder Betreuer*innen. Kurator*in und Registerärzt*in übernehmen die Kommunikation und prüfen, bereinigen und ergänzen die Dateneingaben. Dabei ist der Datenschutz enorm wichtig - es gibt niemals einen Zugang von Dritten zu den Registerdaten. Ein Aufsichtsgremium (Ethik, Medizin und Patientenorganisationen) entscheidet vorab über die Nutzung der Daten durch akademische Forschung und Industrie.

Im Fokus: Der Erfolg des deutsch-österreichischen DMD/BMD (Muskeldystrophie Duchenne / Becker-Kiener)-Registers
Das Dystrophinopathie-Register startete im April 2008 und hat seither zu mehr als 20 (inter-)nationalen Machbarkeitsanfragen und 16 klinischen Studien bei der Rekrutierung von Teilnehmer*innen beigetragen sowie an neun Kooperationsprojekten mitgewirkt. Dabei sind dauerhaft erfolgreiche Kooperationen entstanden. Das Register wird außerdem regelmäßig durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei Zulassungsfragen und zur Beurteilung des Zusatznutzens neuer Medikamente angefragt.

In internationaler Zusammenarbeit wurden neue Behandlungsleitlinien definiert und an registrierte DMD-Patient*innen weitergegeben, damit jeder die bestmögliche Therapie nach heutigem Standard erhält.

Für eine weiterhin positive Entwicklung der Registrierungsanzahl besteht ein interaktiver Austausch mit Patientenorganisationen, Behandlungszentren und humangenetischen Instituten. Über die Patientenregister wird in Fachkreisen informiert und die Registerpatient*innen werden über einen Patientennewsletter zu Neuigkeiten aus Forschung und Wissenschaft auf dem aktuellen Wissensstand gehalten.

Projektverantwortung und Kontakt:
Prof. Dr. Maggie Walter M.A., LMU Klinikum, München
Simone Thiele, LMU Klinikum, München



Registerverlauf DMD/BMD-Register

mitoNET
DEUTSCHES NETZWERK FÜR MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN

mitoNET

Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen

mitoREGISTRY goes global: Das Patientenregister für mitochondriale Erkrankungen wird international

Das *mitoREGISTRY* wurde 2009 im Rahmen des BMBF-geförderten Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) ins Leben gerufen und am Standort München in Zusammenarbeit mit einer Vielzahl universitärer neurologischer und pädiatrischer Einrichtungen bundesweit gemeinsam ausgebaut. Bis heute wurden mehr als 1.800 Patient*innen mit mitochondrialen Erkrankungen eingeschlossen. Damit hat sich das Register weltweit zu einer der ersten Kontaktstellen für Anfragen zur Durchführung von Studien etabliert: Bisher konnten so mehr als zehn therapeutische Studien sowie mehrere wissenschaftliche Projekte durchgeführt werden, die auch in vielen Publikationen mündeten. Eine große Zahl weiterer Ansätze sind in Planung.

Dazu wurde ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt gemeistert: Gemeinsam mit Forscher*innen und Kliniker*innen weiterer europäischer Länder sowie der USA wurde das Register in einem technisch aufwändigen Prozess und unter Einhaltung aller datenschutzrechtlichen Anforderungen in eine internationale Plattform überführt. Die pseudonymisierten Daten bleiben dabei im Besitz der jeweiligen Institution, die die Daten bereitstellt. Zukünftig sollen ausgewählte Daten mit einer Leseberechtigung für Zugriffsberechtigte aus allen teilnehmenden Ländern zugänglich gemacht werden.

Neben Deutschland waren Italien (Mitocon), Großbritannien (Mitochondrial Research Patient Cohort) sowie USA (NAMDC - The North American mitochondrial disease registry) aktiv an der Implementierung des internationalen Registers beteiligt - mitoNET und Mitocon nutzen bereits die neue gemeinsame Plattform. Das globale Register ist offen für eine Beteiligung durch weitere Länder. Forscher*innen können nun auf ein Vielfaches ihrer bisherigen, nationalen Datensätze zugreifen. Somit stehen die für Studien notwendigen Patientenkohorten schneller zur Verfügung - ein enormer Fortschritt gerade bei sehr seltenen Erkrankungen. Ein weiterer Vorteil: Einrichtungen aus Ländern, die bisher über kein entsprechendes Register verfügen, müssen kein eigenes nationales Register mehr aufbauen, sondern können sich direkt dem internationalen Register anschließen. Das Interesse an einer Beteiligung ist hoch, es liegen bereits viele Anfragen vor. Dieses internationale Projekt wird von deutscher Seite ebenfalls vom BMBF im Rahmen des Projekts GENOMIT (European Joint Programme on Rare Diseases, EJP RD) gefördert.

In Zukunft sollen Patient*innen bestimmte Daten auch selbst in das mitoREGISTRY einpflegen können. Hiermit soll gewährleistet werden, dass für den Krankheitsverlauf wichtige, ergänzende Daten zeitnah erfasst werden.

Der Aufbau des mitoREGISTRY und dessen Erweiterung im internationalen Kontext kann somit als großer Erfolg bezeichnet werden. Parallel zur fachlichen Weiterentwicklung arbeiten die Verantwortlichen an geeigneten Mitteln zur finanziellen Verstetigung, um die inhaltlich sehr anspruchsvolle Pflege der sehr wertvollen Registerdatenbank auch nach Ablauf der BMBF-Förderung weiterführen zu können.

Projektverantwortung und Kontakt:
Prof. Dr. Thomas Klopstock, LMU Klinikum, München
Dr. Boriana Büchner, LMU Klinikum, München

Weitere Informationen:
mitoNET * mitoREGISTRY * GENOMIT

Ausgewählte Publikationen mit Beteiligung des mitoREGISTRY:

Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated within 6 Months of Disease Onset.
Ophthalmology. 2021;128:649-660. Newman NJ et al.

Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy.
J Clin Invest 2021;131:e138267. Stenton SL et al.

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy.
Sci Transl Med. 2020;12(573):eaaz7423. Yu-Wai-Man P et al.

Delineating MT-ATP6-associated disease: From isolated neuropathy to early onset neurodegeneration.
Neurol Genet 2020; 6:e393. Stendel C et al.

Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy.
J Neuroophthalmol 2020;40:558-565. Catarino CB et al.

GAIN

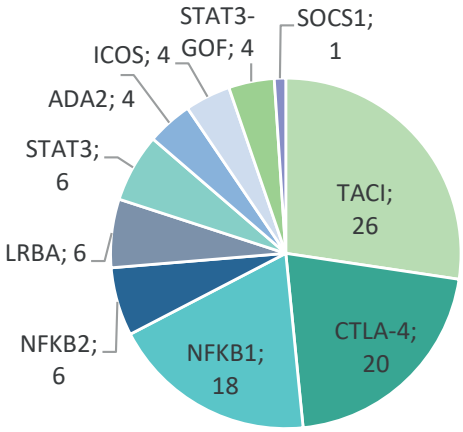
Deutsches Netzwerk für Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

Das GAIN-Register - Ein Register für Patient*innen mit angeborenen Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

2020 war es soweit: Die ersten Patientendaten konnten in das kurz zuvor aufgebaute GAIN-Register integriert werden. Das Register ist ein wichtiger Bestandteil des vom BMBF geförderten Forschungsverbundes für Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen. Auf der Plattform des Registers der European Society for Immunodeficiencies (ESID) ist es auch international zugänglich. Es wird aktiv für die Teilnahme am Registerprojekt geworben, wodurch zu den sechs Gründungszentren aus Hannover, Kiel, Freiburg und München (teilweise mit Erwachsenen- und Kinderambulanz) bereits drei weitere Zentren aus Frankfurt, Berlin, Leipzig und Milano (Italien) eingebunden werden konnten. Der Verbund arbeitet weiter am Einschluss neuer Zentren.

Im GAIN-Register werden pro Patient*in mindestens einmal pro Jahr Informationen über die klinische Hauptdiagnose, den Weg zur Diagnose, Genetik, Begleiterkrankungen, Infektionen, Organbeteiligungen, malignen Erkrankungen, Medikation, Impfungen, Operationen, Allergien und verschiedene Laborwerte erfasst.

Aktuell stehen sieben verschiedene Mutationen im Fokus der Dokumentation. Jede Mutation wird durch ein Laborforschungsprojekt ergänzt, um deren Wirkungsmechanismus besser zu verstehen.



Häufigkeit spezifischer Genmutationen bei den Patient*innen des Registers

Das GAIN-Register in Zahlen

Bisher wurden 202 Patient*innen registriert und davon 42 Patient*innen mindestens einmal vollständig mit dem GAIN-Datensatz dokumentiert. 32 Dokumentationsfachkräfte und Ärzt*innen dokumentieren - mit Unterstützung des Verbunds - für das Register.

Weitere Informationen zum Register:

GAIN-Website

Anleitung Patientenregister inkl. Einführungsvideo und Handbuch

ESID-Website

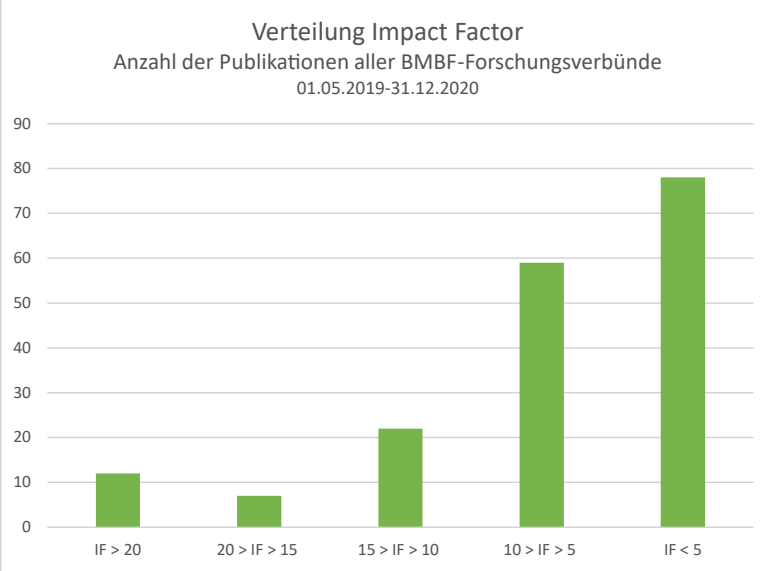
Kontakt: gain.register@uniklinik-freiburg.de

Publikationsleistung der BMBF-Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen

Wissenschaftliche Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in den Translationsprozess bis hin zur Patientenversorgung einfließen zu lassen ist das vorrangige Ziel der BMBF-Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen. Die herausragende Publikationsleistung aller elf Verbünde seit Beginn der aktuellen Förderphase verdeutlicht den enormen Zugewinn an Wissen als Basis für weitere Schritte in der Translation und den hohen Stellenwert, den die Verbundforschung im Bereich der seltenen Erkrankungen und darüber hinaus einnimmt.

Im betrachteten Zeitraum von nur eineinhalb Jahren (1.05.2019 bis 31.12.2020) haben die elf Forschungsverbünde insgesamt 178 Publikationen in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht. Zusammen weisen die Publikationen einen kumulierten Impact Factor (IF) von 1512,96 auf.

Mit insgesamt 41 Publikationen wurden fast ein Viertel aller Veröffentlichungen in Journals mit einem hervorragenden IF von über 10 herausgebracht und davon zwölf Publikationen sogar in Zeitschriften mit einem IF von über 20. Der durchschnittliche IF für alle Veröffentlichungen liegt bei 8,5.



Reichweite der Forschung – Wichtige Erkenntnisse auch für SARS-CoV-2

Die Relevanz der Forschung zu seltenen Erkrankungen für andere Bereiche der Medizin mit häufigeren Erkrankungsgruppen konnte zuletzt auch in Zeiten der Corona-Pandemie gezeigt werden. Aus drei verschiedenen Forschungsverbünden sind bis heute bereits fünf wichtige Publikationen zum Thema SARS-CoV-2 hervorgegangen:

1. **Paper of the Quarter – Q I / 2021 - special Covid-19 von GAIN** *English version*

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Annals of the Rheumatic Diseases. 2021 Mar 24. Online ahead of print; IF=16,1

Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sumbul M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF.

Vakzine auf Grundlage der mRNA-Technologie gelten als die große Hoffnung im Kampf gegen die Covid-19 Pandemie. In den Zulassungsstudien wurden allerdings Probanden mit chronisch entzündlichen Erkrankungen unter immunsupprimierender Therapie ausgeschlossen. In dieser Studie konnte zum ersten Mal an einer Gruppe von 26 Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen gezeigt werden, dass die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 auch bei diesen Patienten sicher sind und wirken. Bei den Erkrankungen handelte es sich um rheumatische Erkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, sowie Schuppenflechte. Die eingenommenen Immunsuppressiva umfassten verschiedene Konzentrationen von Glukokortikoiden, konventionelle anti-Rheumatika sowie sogenannte Biologika, die verschiedene Immunprozesse beeinflussen. Die Sicherheit der Impfung zeigte sich in unserer Studie dadurch, dass nach beiden Impfungen nicht mehr Nebenwirkungen bzw. Impfreaktionen auftraten, als in einer gesunden Vergleichsgruppe. Zudem wurde keine Verschlechterung der entzündlichen Grunderkrankung beobachtet. Bei keinem der Patienten kam es zu einem Schub der Grunderkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit den beiden Impfungen. Um das Ansprechen auf die Impfung zu beurteilen, wurde die Konzentration von SARS-CoV2-spezifischen Antikörpern sowie der Anteil neutralisierender Antikörper im Blut der Patienten vor und nach den Impfungen gemessen. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden nach der 2. Impfung Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut nachgewiesen, die außerdem neutralisierende Eigenschaften zeigten. Die Werte waren in den meisten Fällen etwas geringer als bei der Vergleichsgruppe. Im altersangepassten Vergleich waren diese Unterschiede allerdings nicht mehr signifikant. Einige Therapien, wie MTX, MMF und B-Zell-depletierende Therapie waren in dieser Kohorte nicht vertreten. Hier ist, basierend auf Vordaten zu anderen Impfungen und ersten Daten zur SARS-CoV2-Impfung ggf. ein stärkerer Effekt auf die humorale Impfantwort zu erwarten. Zudem fehlen derzeit noch Daten zur zellulären Impfantwort. Zusammengefasst kann aber gesagt werden, dass mRNA Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 bei Patienten unter den hier untersuchten Therapien sicher und effektiv sind.

Autoren: Dr. Ulf Geisen und Prof. Dr. Bimba Hoyer

2. **Paper of the Quarter – Q IV / 2020 - special Covid-19 von CONNECT-GENERATE** *English version*

A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model

Cell. 2020 Nov 12. 183(4):1058-1069.e19; IF=38,6

Kreye J, Reincke SM, Kornau HC, Sánchez-Sendin E, Corman VM, Liu HJ, Yuan M, Wu NC, Zhu XY, Lee CCD, Trimpert J, Höltje M, Dietert K, Stöffler L, von Wardenburg N, van Hoof S, Homeyer MA, Hoffmann J, Abdelgawad A, Gruber AD, Bertzbach LD, Vladimirova D, Li LY, Barthel PC, Skriner K, Hocke AC, Hippenstiel S, Witzenrath M, Suttorp N, Kurth F, Franke C, Endres M, Schmitz D, Jeworowski LM, Richter A, Schmidt ML, Schwarz T, Müller MA, Drosten C, Wendisch D, Sander LE, Osterrieder N, Wilson IA, Prüß H.

Die COVID-19-Pandemie erfordert eine intensive Suche nach therapeutischen Interventionen, dazu gehört auch die passive Immunisierung mit gegen SARS-CoV-2 gerichteten Antikörpern. Die im Rahmen von CONNECT-GENERATE eingesetzte Technik der Klonierung und rekombinanten Herstellung von monoklonalen menschlichen Antikörpern konnte genutzt werden, um aus dem Blut von COVID-19-Patienten fast 600 solcher monoklonalen Antikörper herzustellen. Im Labor wurden davon in einem mehrstufigen Verfahren 18 Antikörper ausgewählt, die besonders stark an das Coronavirus binden und dessen Aufnahme in menschliche Zellen effektiv verhindern.
Untersuchungen an Hamstern, die ähnlich wie Menschen anfällig für eine Infektion mit SARS-CoV-2 sind, belegten die hohe Wirksamkeit der virus-neutralisierenden Antikörper. Ferner konnte mittels kristallographischer Untersuchungen gezeigt werden, wie genau die humanen Antikörper an die Oberflächen der Viren binden und damit das Andocken an den Rezeptor der humanen Wirtszelle verhindern. Derzeit werden die Voraussetzungen geschaffen, um den wirksamsten der identifizierten Antikörper in ausreichender Menge und höchstmöglicher Qualität für eine passive Immunisierung produzieren zu können. Neben der Behandlung von bereits Erkrankten ist auch der vorsorgliche Schutz von gesunden Personen, die Kontakt zu Infizierten hatten, eine mögliche Anwendung.
Die Untersuchungen der Virus-Antikörper führten zu einer weiteren Entdeckung. Einige der hochwirksamen Antikörper zeigten zusätzlich eine Bindung an Proteine im Gehirn und weiteren Organen. Derzeit ist noch offen, ob diese Kreuzreaktivität mit körpereigenen Antigenen klinisch bedeutsam ist, indem beispielsweise die Funktion des Gehirns gestört wird. Dies könnte womöglich die Ursache neurologischer Beschwerden bei COVID-19-Patienten – vielleicht auch erst nach der bereits überstandenen Infektion – erklären. Weitere Forschungen sollen nun prüfen, gegen welche Eiweiße diese kreuzreaktiven Antikörper binden, ob sie Auswirkungen auf die Hirnfunktion von Labortieren haben und ob sie auch nach einer aktiven Impfung entstehen können.

Autor: Prof. Dr. Harald Prüß

3. **CONNECT-GENERATE: Low-Avidity CD4$^+$ T Cell Responses to SARS-CoV-2 in Unexposed Individuals and Humans with Severe COVID-19**

Immunity. 2020 Dec 15. 53(6):1258-1271.e5; IF=22,6

Bacher P, Rosati E, Esser D, Martini GR, Saggau C, Schiminsky E, Dargvainiene J, Schröder I, Wieters I, Khodamoradi Y, Eberhardt F, Vehreschild M, Neb H, Sonntagbauer M, Conrad C, Tran F, Rosenstiel P, Markewitz R, Wandinger KP, Augustin M, Rybniker J, Kochanek M, Leypoldt F, Cornely OA, Koehler P, Franke A, Scheffold A.

4. **STOP-FSGS: SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury**

Lancet. 2020 Aug 29. 396(10251):597-598; IF=60,4

Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, Nörz D, Heinrich F, Meißner K, Wichmann D, Kluge S, Gross O, Pueschel K, Schröder AS, Edler C, Aepfelbacher M, Puelles VG, Huber TB.

5. **STOP-FSGS: Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2**

The New England Journal of Medicine. 2020 Aug 6. 383(6):590-592; IF=40,1

Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Pueschel K, Aepfelbacher M, Huber TB.

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 IV / 2020 von mitoNET

English version

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy

Science Translational Medicine. 2020 Dec 9;12(573):eaaz7423.

Patrick Yu-Wai-Man, Nancy J Newman, Valerio Carelli, Mark L Moster, Valerie Biousse, Alfredo A Sadun, Thomas Klopstock, Catherine Vignal-Clermont, Robert C Sergott, Günther Rudolph, Chiara La Morgia, Rustum Karanjia, Magali Taiel, Laure Blouin, Pierre Burguière, Gerard Smits, Caroline Chevalier, Harvey Masonson, Yordak Salermo, Barrett Katz, Serge Picaud, David J Calkins, José-Alain Sahel.

Die Leber'sche hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine seltene, erbliche Erkrankung aus der Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen. Der Forschungsverbund mitoNET war jetzt an der erfolgreichen Entwicklung einer Gentherapie beteiligt.
In Deutschland erkranken ca. 1 von 30.000 Personen an LHON, Männer deutlich häufiger als Frauen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, meist jedoch zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Ursache ist ein Gendefekt im mitochondrialen Erbgut, das nur über die mütterliche Linie vererbt wird. Dadurch kommt es zu einer Funktionsstörung der Mitochondrien, bei LHON v. a. in den Ganglienzellen der Netzhaut, deren Fortsätze den Sehnerven bilden. Die Folge: Innerhalb weniger Wochen kommt es zu einem schmerzlosen, rasch fortschreitenden Sehverlust, der meist zunächst ein Auge betrifft und sich kurze Zeit später auf das zweite Auge ausweitet.
Zur Therapie der LHON ist bereits seit 2015 der Wirkstoff Idebenone zugelassen, schon für die damaligen Studien spielte das mitoNET eine Schlüsselrolle. Auch jetzt waren Experten des mitoNET bereits in die ersten Planungen der Fa. Gensight Biologics zur Entwicklung einer Gentherapie eingebunden, und der mitoNET-Standort in München (LMU Klinikum, Neurologie und Augenklinik) war eines von sieben Studienzentren weltweit.
Bei dieser Gentherapie wurde eine Wildtyp-Kopie des betroffenen Gens in ein Virus verpackt und einmalig in den Glaskörperbereich eines Auges injiziert. Da man das mitochondriale Erbgut bislang nicht direkt mit Gentherapie erreichen kann, wird das Wildtyp-Gen in den Zellkern der betroffenen Zellen gelotst und dort in Boten-RNA abgelesen. Diese wiederum wird im Zytoplasma in das entsprechende Eiweiß übersetzt, welches dann seinen Weg in die Mitochondrien findet. Insgesamt handelt es sich also um eine sehr komplexe Behandlung – umso erfreulicher, dass sie zum Erfolg führte. Die Sehkraft der 37 behandelten Patienten besserte sich am therapierten Auge im Schnitt um 15 Buchstaben auf der Sehtafel. Überraschenderweise besserte sich auch das zweite Auge der Patienten, im Schnitt um 13 Buchstaben. Im Tierversuch fand sich dazu die Erklärung: Das Gentherapie-Konstrukt kann über die Sehnerven auch in das kontralaterale Auge wandern.
Diese Gentherapie bedeutet einen großen Fortschritt in der Behandlung von LHON, geht aber weit darüber hinaus und eröffnet das Feld der Gentherapie auch für andere mitochondriale Erkrankungen. Die Hersteller-Firma der neuartigen Gentherapie hat bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Zulassungsantrag gestellt. Die Entscheidung wird für die zweite Hälfte des Jahres 2021 erwartet.

Autor: Prof. Dr. Thomas Klopstock

Paper of the Quarter – Q I / 2021 von MyPred

English version

International Consensus Definition of DNA Methylation Subgroups in Juvenile Myelomonocytic Leukemia

Clinical Cancer Research. 2021. 27(1):158-168.

Schönung M, Meyer J, Nöllke P, Olshen AB, Hartmann M, Murakami N, Wakamatsu M, Okuno Y, Plass C, Loh ML, Niemeyer CM, Muramatsu H, Flotho C, Stieglitz E, Lipka DB.

Die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) ist eine seltene Blutkrebsart des frühen Kindesalters. Bisherige Forschungsaktivitäten haben gezeigt, dass sich JMML-Patienten aufgrund bestimmter Erbgutmarkierungen, der DNA-Methylierung, in drei Gruppen einteilen lassen. Je nach Untergruppe können Aussagen über den Krankheitsverlauf getroffen werden. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Freiburg haben nun zusammen mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und internationalen Kollegen auf der Datenbasis von 255 Patienten eine weltweit gültige einheitliche Methodik für den Einsatz des Methylierungsstatus als Biomarker bei der JMML definiert. Je nachdem, wie stark die DNA methyliert ist, lassen sich JMML-Patienten in drei Gruppen einteilen: Patienten, bei denen das Erbgut der Tumorzellen stark methyliert ist, weisen meist Merkmale auf, die mit einem erhöhten Rückfallrisiko nach Stammzelltransplantation verknüpft sind. Bei einer weiteren Patientengruppe, deren Tumorgenom nur schwach methyliert ist, verläuft die Krankheit in der Regel milder. Eine dritte Gruppe hat ein mittleres Maß an DNA-Methylierung. Die Analyse konnte das Methylierungsmuster als einzigen signifikanten unabhängigen Faktor nachweisen, der das Gesamtüberleben bei dieser speziellen Erkrankung vorhersagen kann. Die Methode überprüften die Forscher in einer unabhängigen Patientengruppe und untersuchten darüber hinaus, ob die Analysen auch an verschiedenen Orten und mit unterschiedlichen technischen Gegebenheiten verlässliche Ergebnisse produzieren. Die Ergebnisse der Gruppeneinteilung stimmten in 98 Prozent überein und bewiesen damit eine hohe Zuverlässigkeit der Klassifizierungsmethode. Die Methode zur Klassifizierung ist so konzipiert, dass sie im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. „Dank dem internationalen Standardverfahren können JMML-Patienten jetzt zuverlässiger den drei Untergruppen zugeordnet werden. Insbesondere Hochrisikopatienten, für die eine allogene Blutstammzelltransplantation nicht heilend ist, können nun schneller identifiziert werden", sagt Christian Flotho, Arzt und Wissenschaftler im Konsortium MyPred am Universitätsklinikum Freiburg. Für diese herausfordernde Patientengruppe werden zusammen mit der europäischen Studiengruppe EWOG-MDS klinische Studien entwickelt, die den Zugang zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

Autor: Prof. Dr. Christian Flotho

Aktuelles aus der Verbundarbeit in Kürze

Ausgewählte Verbünde berichten über Ihre Forschungsarbeiten:

Forschung für Menschen mit gestörter DNA Reparatur

Expert*innen aus Hannover, Würzburg, Heidelberg und Düsseldorf forschen für Menschen mit DNA Reparaturdefekten. Diese erblichen Erkrankungen sind mit einem massiv erhöhten Krebsrisiko assoziiert. Eine besondere Rolle spielt das Li-Fraumeni Syndrom, welches zugleich das häufigste Krebsprädispositionssyndrom bei Kindern mit Krebserkrankungen darstellt und auch bei Erwachsenen als ein wichtiges Syndrom auftritt. Für seine Arbeit auf dem Gebiet des Li-Fraumeni Syndroms wurde der Verbundsprecher, Prof. Dr. Christian Kratz, kürzlich mit der Frederick P. Li, MD Lecture des Dana Farber Cancer Institutes gewürdigt. Frederick P. Li war, gemeinsam mit Joseph Francis Fraumeni Jr., einer der beiden Erstbeschreiber des Li-Fraumeni Syndroms. Seit seinem Tod wird die Lecture jährlich gehalten.

Link zur Lecture

Weitere Informationen zum ADDRess-Verbund

Forschung zu seltenen autoimmunbedingten Gehirnentzündungen

Artikel im BMBF Newsletter: Aktuelle Ergebnisse aus der Gesundheitsforschung, Ausgabe 102 / Mai 2021

Auf der Spur des Autoimmun-Alarms

Interview mit Prof. Dr. Grimbacher in: Themenbote Medizin - Seltene Erkrankungen, Beilage Handelsblatt Februar 2021

Gefährliche Gene: GAIN erforscht Ursachen von Autoimmunerkrankungen

Artikel im BMBF Newsletter: Aktuelle Ergebnisse aus der Gesundheitsforschung, Ausgabe 100 / Dezember 2020

Genomforschung und Systemmedizin: Das große Ganze im Blick

Interview mit Prof. Dr. Thomas Klopstock in der BMBF-Broschüre: Für ein gesundes Leben. Kommt gut an - Deutschlands Gesundheitsforschung

mitoWEAR: Langzeit-Monitoring mittels tragbarer Aktivitätsgeräte

Das Projekt mitoWEAR untersucht, wie die Erfassung von Gesundheitsdaten im Alltag von Patient*innen mit einer mitochondrialen Erkrankung durch tragbare Aktivitätsgeräte verbessert werden kann. Ein Kurzvideo erläutert die Vorgehensweise.

Link zum Kurzvideo und weitere Informationen über mitoWEAR

Die Wissenschaftler*innen und Ärzt*innen von MyPred haben auch in den letzten Monaten mit vereinten Kräften daran gearbeitet, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Prädispositionssyndromen für myeloische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome und myeloische Leukämien „Blutkrebs“) zu verbessern. Ein Erfolg der letzten Monate war die Gründung von „HemPred“ innerhalb des Zentrums für Personalisierte Medizin (ZPM) Baden-Württemberg. Hier erarbeiten Mediziner zusammen mit Genetikern bei regelmäßigen Treffen Empfehlungen für Patienten mit gesicherter oder vermuteter genetischer Veranlagung für myeloische Neoplasien.

Ein weiteres Highlight ist die Erarbeitung eines Internationalen Klassifizierungsmodells, das eine individuell angepasste Behandlung von Patienten mit juveniler myelomonocytärer Leukämie ermöglicht (PMID: 33139265).

Um besser zwischen harmlosen und krankheitsverursachenden familiären RUNX1 Genvarianten unterscheiden zu können, wurden Methoden zur funktionellen Charakterisierung von RUNX1-Varianten unklarer Signifikanz entwickelt (PMID: 33692461).

Mit Hilfe eines zellulären Modells wurde ein bislang unbekannter Mechanismus aufgedeckt, wie sich aus einer schweren kongenitalen Neutropenie eine akute myeloische Leukämie entwickeln kann. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde bereits ein vielversprechender Therapieversuch im Zellmodell durchgeführt (PMID: 33894142). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie durch eine zusätzliche Behandlung mit Vitamin B3 die Dosis der herkömmlichen Behandlung mit GM-SCF und somit dessen Nebenwirkungen verringert werden können (PMID: 33471934).

Weitere Informationen

VERANSTALTUNGEN

NAKSE-Konferenz (Nationale Konferenz zu Seltenen Erkrankungen – Gemeinsam besser versorgen)
23. und 24. September 2021, Online

Symposium: The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV
NEUES DATUM: 30.3.-1.4.2022, Tutzing/Starnberger See

AUSSCHREIBUNGEN

Care for Rare Science Award
Deadline: 31. Juli 2021

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