

Paper of the Quarter – Q1 / 2020

Dysregulated mesenchymal PDGFR- β drives kidney fibrosis

EMBO Mol Med. 2020 March 6

Buhl EM, Djudjaj S, Klinkhammer BM, Ermert K, Puellas VG, Lindenmeyer MT, Cohen CD, He C, Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R, Denecke B, Trairatphisan P, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Olson LE, Floege J, Boor P.

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) betreffen etwa 10% der Weltbevölkerung und sind mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität verbunden. Der zugrundeliegende Krankheitsprozess führt im Krankheitsverlauf der CKD letztendlich zu einer Narbenbildung (oder Fibrose), d.h. der pathologischen Ablagerung von Bindegewebe (extrazelluläre Matrix) und dem Verlust von funktionellem Nierengewebe. Gegenwärtig gibt es keine spezifischen Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung der Narbenbildung in der Niere, was zum Teil auf das Fehlen von Fibrose-spezifischen Modellen zurückzuführen ist.

Wir haben hier gezeigt, dass ein gemeinsames Merkmal der Nierenvernarbung bei Patienten eine erhöhte Expression und Aktivierung des PDGFR-Rezeptors (PDGFR)- β in mesenchymalen Zellen ist. Um die Relevanz dieses Befunds zu untersuchen, haben wir ein Mausmodell entwickelt, das diesen Befund spezifisch nachahmt, d.h. ein Modell mit einer spezifischen Aktivierung des PDGFR- β in mesenchymalen Nierenzellen.

Diese Mäuse zeigten eine spezifische Aktivierung dieser Zellen und eine Narbenbildung in der Niere, was verschiedene Aspekte widerspiegelt, die bei Patienten mit CKD gefunden werden. Wichtig ist, dass die Narbenbildung bei diesen Mäusen rein und primär war, im Gegensatz zu allen anderen derzeit verfügbaren Modellen, die als Folge einer Verletzung anderer Zelltypen, d.h. epithelialer, endothelialer oder entzündlicher Zellen, eine Fibrose entwickeln. Zu späteren Zeitpunkten führte diese reine Nierenvernarbung zu einer sekundären Epithelverletzung und -entzündung, einer reduzierten Nierenfunktion und der Entwicklung einer Anämie. Diese Mäuse zeigten auch einen schlechteren Verlauf verschiedener Nierenkrankheitsmodelle, was darauf hindeutet, dass die Aktivierung von PDGFR- β Nierenerkrankungen verschlimmern kann.

Zusammengenommen brachten unsere Daten neue Einsichten in die Pathogenese der Nierenfibrose, was den PDGFR- β -Signalweg als potentielles Behandlungsziel bei Fibrose nahelegt. Unser Modell beweist speziell die schädlichen Folgen der Fibrose und bietet einen geeigneten Rahmen für spezifische Tests von anti-fibrotischen Medikamenten.

Kommentar von: Peter Boor

Übersetzt mit [deepl.com/translator](https://www.deepl.com/translator) (mit minimalen Korrekturen) aus

<https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201911021> (Paper Explained)

Paper of the Quarter – Q1 / 2020

Dysregulated mesenchymal PDGFR- β drives kidney fibrosis

EMBO Mol Med. 2020 March 6

Buhl EM, Djudjaj S, Klinkhammer BM, Ermert K, Puellas VG, Lindenmeyer MT, Cohen CD, He C, Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R, Denecke B, Trairatphisan P, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Olson LE, Floege J, Boor P.

Chronic kidney disease (CKD) affects around 10% of the world population and is associated with substantial mortality and morbidity. The underlying disease process and common final pathway of CKD is kidney scarring (or fibrosis), i.e. pathological deposition of connective tissue, i.e. extracellular matrix, and loss of functional kidney tissue. Currently, there are no specific treatment options to treat renal scarring, in part due to the lack of fibrosis-specific models.

We here showed that a common feature of kidney scarring in patients is increased expression and activation of the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)- β in mesenchymal cells. To address the relevance of this finding, we have developed a mouse model specifically mimicking this finding, i.e. with an activation of PDGFR- β in kidney mesenchymal cells.

These mice showed specific activation of these cells and kidney scarring, reflecting various aspects found in CKD in patients. Importantly, the scarring in these mice was pure and primary, in contrast to all other currently available models, which develop fibrosis secondary to injury to other cell types, i.e. epithelial, endothelial or inflammatory. At later time-points, this pure kidney scarring led to a secondary epithelial injury and inflammation, reduced renal function and development of anemia. These mice also showed an aggravated course of various kidney disease models, suggesting that PDGFR- β activation can aggravate kidney diseases.

Taken together, our data brought novel insights into the pathogenesis of kidney fibrosis, suggesting PDGFR- β signaling as a potential treatment target in fibrosis. Our model specifically proves the detrimental consequences of fibrosis and provides a framework for specific testing of anti-fibrotic drugs.

Comment by Peter Boor

Taken from <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201911021> (Paper Explained)

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – GAIN

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

Blood. 2020 Jun 15:blood.2020005957. Online ahead of print.

Norona J, Apostolova P, Schmidt D, Ihlemann R, Reischmann N, Taylor G, Köhler N, de Heer J, Heeg S, Andrieux G, Siranosian BA, Schmitt-Graeff A, Pfeifer D, Catalano A, Frew I, Proietti M, Grimbacher B, Bulashevskaya A, Bhatt AS, Brummer T, Clauditz TS, Zabelina T, Kroeger N, Blazar BR, Boerries M, Ayuk F, Zeiser R.

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.

Autor: Prof. B. Grimbacher

Kontakt: Prof. R. Zeiser, robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – GAIN

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

Blood. 2020 Jun 15:blood.2020005957. Online ahead of print.

Norona J, Apostolova P, Schmidt D, Ihlemann R, Reischmann N, Taylor G, Köhler N, de Heer J, Heeg S, Andrieux G, Siranosian BA, Schmitt-Graeff A, Pfeifer D, Catalano A, Frew I, Proietti M, Grimbacher B, Bulashevskaya A, Bhatt AS, Brummer T, Clauditz TS, Zabelina T, Kroeger N, Blazar BR, Boerries M, Ayuk F, Zeiser R.

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.

Author: Prof. B. Grimbacher

Contact: Prof. R. Zeiser, robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – special Covid-19

Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.

N Engl J Med. 2020 May 13

Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spermhake 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, Püeschel K, Aepfelbacher M, Huber TB.

SARS-CoV-2 (Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Corona-Virus-2) infiziert bevorzugt Zellen des Respirationstraktes, aber seine direkte Affinität (Tropismus) zu anderen Organen als der Lunge ist nach wie vor unzureichend definiert. Hier präsentieren wir Daten aus einer Autopsieserie von 27 Patienten, die zeigen, dass SARS-CoV-2 in zahlreichen Organen nachgewiesen werden kann, darunter Lunge, Rachen, Herz, Leber, Gehirn, Blut und Nieren. 77% der Patienten litten an mehr als zwei Begleiterkrankungen. Eine höhere Anzahl von Begleiterkrankungen war mit einem SARS-CoV-2-Tropismus für die Nieren assoziiert, selbst bei Patienten ohne eine chronische Nierenerkrankung in der Vorgeschichte. Gene, von denen angenommen wird, dass sie den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zellen erleichtern, wie z.B. ACE2, TMPRSS2 und CTSL, sind in vielen Nierenzelltypen angereichert. Diese Anreicherung kann SARS-CoV-2-assoziierte Nierenschäden begünstigen.

Des Weiteren haben wir die SARS-CoV-2-Viruslast in genau definierten Nierenkompartimenten quantifiziert, welche von 6 autopsierten Patienten mittels Gewebemikrodissektion gewonnen wurden. Bei drei dieser sechs Patienten wurde in allen untersuchten Nierenkompartimenten eine nachweisbare SARS-CoV-2-Viruslast festgestellt, wobei glomeruläre Zellen bevorzugt infiziert wurden. Ebenso konnten virale RNA und Proteine mit hoher räumlicher Auflösung mittels In-situ-Hybridisierung und Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist der Nierentropismus eine mögliche Erklärung für die häufig berichteten neuen klinischen Anzeichen einer Nierenschädigung bei Patienten mit Covid-19, selbst bei SARS-CoV-2 infizierten Patienten, die nicht ernsthaft erkrankt sind. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass SARS-CoV-2 einen Organotropismus jenseits der Atemwege, einschließlich der Nieren, der Leber, des Herzens und des Gehirns, aufweist, und wir vermuten daher, dass der Organotropismus den Verlauf der Covid-19-Krankheit beeinflusst und möglicherweise bereits bestehende Erkrankungen verschlimmert. In Zukunft muss näher untersucht werden, ob eine SARS-CoV-2-Infektion der Niere einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf chronischer Nierenerkrankungen, wie z.B. der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), die vom STOP-FSGS-Konsortium untersucht wird, hat.

Kommentar von: Nicola Wanner, Kontakt: n.wanner@uke.de

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – special Covid-19

Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.

N Engl J Med. 2020 May 13

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.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) preferentially infects cells in the respiratory tract, but its direct affinity (tropism) for organs other than the lungs remains poorly defined. Here, we present data from an autopsy series of 27 patients that show that SARS-CoV-2 can be detected in multiple organs, including the lungs, pharynx, heart, liver, brain, blood and kidneys. 77% of patients had more than two coexisting conditions, and a greater number of coexisting conditions was associated with SARS-CoV-2 tropism for the kidneys, even in patients without a history of chronic kidney disease. Genes considered to facilitate SARS-CoV-2 entry in the cells, such as ACE2, TMPRSS2 and CTSL, are enriched in many renal cell types. This enrichment may facilitate SARS-CoV-2-associated kidney injury.

We also quantified the SARS-CoV-2 viral load in precisely defined kidney compartments obtained with the use of tissue microdissection from 6 patients who underwent autopsy. Three of these 6 patients had a detectable SARS-CoV-2 viral load in all kidney compartments examined, with preferential targeting of glomerular cells. In addition, we detected viral RNA and protein with high spatial resolution using in situ hybridization and immunofluorescence.

On the basis of these findings, renal tropism is a potential explanation of commonly reported new clinical signs of kidney injury in patients with Covid-19, even in patients with SARS-CoV-2 infection who are not critically ill. Our results indicate that SARS-CoV-2 has an organotropism beyond the respiratory tract, including the kidneys, liver, heart, and brain, and we speculate that organotropism influences the course of Covid-19 disease and, possibly, aggravates preexisting conditions. In the future, it will have to be determined, whether SARS-CoV-2 infection of the kidney has an effect on disease progression of chronic kidney diseases, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) studied by the STOP-FSGS consortium.

Comment by Nicola Wanner, contact: n.wanner@uke.de

Paper of the Quarter – Q III / 2020 – TreatHSP.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. [Epub 2020 Jul 23] [PubMed-Link](#)

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 werden, 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.

Autor: Dr. med. Ralf Husain

Kontakt: Dr. med. Ralf Husain, Ralf.Husain@med.uni-jena.de;

Dr. med. Tobias Haack, tobias.haack@med.uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – Q III / 2020 – TreatHSP.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. [Epub 2020 Jul 23] [PubMed-Link](#)

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

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.

Author: Dr. med. Ralf Husain

Contact: Dr. med. Ralf Husain, Ralf.Husain@med.uni-jena.de ;

Dr. med. Tobias Haack, tobias.haack@med.uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 mitoNET

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

Sci Transl Med. 2020 Dec 9. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

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, Rustom 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. med. Thomas Klopstock

Kontakt: Thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 - mitoNET

9. Dezember 2020 (mitoNET)

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

Sci Transl Med. 2020 Dec 9. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

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 Tael, Laure Blouin, Pierre Burguière, Gerard Smits, Caroline Chevalier, Harvey Masonson, Yordak Salerno, Barrett Katz, Serge Picaud, David J Calkins, José-Alain Sahel

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare, inherited disease belonging to the group of mitochondrial diseases. The research network [mitoNET](#) has now been involved in the successful development of a gene therapy.

In Germany, approximately 1 in 30,000 people suffer from LHON, men significantly more often than women. The disease can occur at any age, but mostly between the ages of 15 and 35.

The cause of LHON is a genetic defect in the mitochondrial genome, which is inherited through the maternal line only. This leads to a malfunction of the mitochondria, in LHON mainly in the ganglion cells of the retina, whose axons form the optic nerve. The consequence: Within a few weeks, there is a painless, rapidly progressive loss of vision, which usually first affects one eye and shortly thereafter spreads to the second eye.

The drug Idebenone has been approved for the treatment of LHON since 2015, and mitoNET already played a key role in the respective studies. Now, mitoNET experts were involved from the beginning in the development of a gene therapy by the pharmaceutical company Gensight Biologics, and the mitoNET site in Munich (LMU Hospital, Dept. of Neurology and Dept. of Ophthalmology) was one of seven study centers worldwide.

In this current gene therapy, a wild-type copy of the affected gene was packaged into a virus and injected once into the vitreous body of one eye. Since it has not been possible to reach the mitochondrial genome directly with gene therapy so far, the wild-type gene is guided into the nucleus of the affected cells, where it is transcribed into messenger RNA. This in turn is translated in the cytoplasm into the corresponding protein, which then finds its way into the mitochondria. Overall, this is a very complex treatment - all the more gratifying that it led to success. The vision of the 37 patients treated improved by an average of 15 letters on the vision chart in the treated eye. Surprisingly, the second eye of the patients also improved, on average by 13 letters. Animal experiments provided the explanation: the gene therapy construct can also pass to the contralateral eye via the optic nerves.

This gene therapy represents a major advance in the treatment of LHON and goes far beyond, opening the field of gene therapy for other mitochondrial diseases as well. The company conducting the novel gene therapy has submitted a marketing authorization application to the European Medicines Agency (EMA). The decision is expected for the second half of 2021.

Author: Prof. Dr. med. Thomas Klopstock

Contact: Thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 – CONNECT-GENERATE – special Covid-19

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

Cell. 2020 Nov 12. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Jakob Kreye, S Momsen Reincke, Hans-Christian Kornau, Elisa Sánchez-Sendin, Victor Max Corman, Hejun Liu, Meng Yuan, Nicholas C Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D Lee, Jakob Trimpert, Markus Höltje, Kristina Dietert, Laura Stöffler, Niels von Wardenburg, Scott van Hoof, Marie A Homeyer, Julius Hoffmann, Azza Abdelgawad, Achim D Gruber, Luca D Bertzbach, Daria Vladimirova, Lucie Y Li, Paula Charlotte Barthel, Karl Skriner, Andreas C Hocke, Stefan Hippenstiel, Martin Witzzenrath, Norbert Suttorp, Florian Kurth, Christiana Franke, Matthias Endres, Dietmar Schmitz, Lara Maria Jeworowski, Anja Richter, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Marcel Alexander Müller, Christian Drostén, Daniel Wendisch, Leif E Sander, Nikolaus Osterrieder, Ian A Wilson, Harald Prüss

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: Harald Prüss

Kontakt: harald.pruess@dzne.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 – CONNECT-GENERATE – special Covid-19

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

Cell. 2020 Nov 12. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Jakob Kreye, S Momsen Reincke, Hans-Christian Kornau, Elisa Sánchez-Sendin, Victor Max Corman, Hejun Liu, Meng Yuan, Nicholas C Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D Lee, Jakob Trimpert, Markus Höltje, Kristina Dietert, Laura Stöffler, Niels von Wardenburg, Scott van Hoof, Marie A Homeyer, Julius Hoffmann, Azza Abdelgawad, Achim D Gruber, Luca D Bertzbach, Daria Vladimirova, Lucie Y Li, Paula Charlotte Barthel, Karl Skriner, Andreas C Hocke, Stefan Hippenstiel, Martin Witzernath, Norbert Suttorp, Florian Kurth, Christiana Franke, Matthias Endres, Dietmar Schmitz, Lara Maria Jeworowski, Anja Richter, Marie Luisa Schmidt, Tatjana Schwarz, Marcel Alexander Müller, Christian Drostén, Daniel Wendisch, Leif E Sander, Nikolaus Osterrieder, Ian A Wilson, Harald Prüss

The COVID-19 pandemic requires the intense search for novel therapeutic interventions including passive immunization with antibodies targeting SARS-CoV-2. In CONNECT-GENERATE we apply a technique to clone and recombinantly produce monoclonal human antibodies from patients with autoimmune diseases. This antibody pipeline was here used to generate almost 600 virus-binding antibodies from the blood of convalescent patients after COVID-19. The 18 top candidates were selected in the laboratory based on strong coronavirus binding and effective prevention of uptake into human cells.

Further experiments using hamsters demonstrated the high effectiveness of the virus-neutralizing antibodies. Similar to humans, hamsters are susceptible to an infection with SARS-CoV-2. Crystallography studies further demonstrated how the human antibodies bind to the viral surfaces and prevent the interaction with its receptor on human host cells. Ongoing work focuses on the preparation of a clinical immunization trial and manufacturing of the most effective antibody in sufficient amounts and highest clinical-grade quality. Administration might prevent severe disease in already affected patients, but could be equally used prophylactically in people after exposure to SARS-CoV-2.

The investigations resulted in another discovery. Some of the particularly effective virus-neutralizing antibodies specifically attached to proteins of the brain and further organs. Whether these cross-reactive antibodies are relevant for humans, e.g. by disrupting the normal brain function and thus causing neurological abnormalities seen in COVID-19 and “long hauler” patients, cannot be predicted at present. Further research will show which proteins are the targets of cross-reactive antibodies, whether the antibodies interfere with brain function of laboratory animals and whether they could also develop after active vaccinations.

Author: Harald Prüss

Contact: harald.pruess@dzne.de