RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Gemeinsam zu Diagnose und Therapie

Januar 2023

Aus den Verbünden **Schwerpunktthema Künstliche Intelligenz**

- HiChol: Maschinelles Lernen hilft zur Klassifizierung neuer Mutationen in Lebererkrankungen
- STOP-FSGS: Automatische Hochdurchsatz-Morphometrie in der Histopathologie
- Treat-ION: Neue Methoden des maschinellen Lernens für seltene neurologische Erkrankungen

Neues von CONNECT-GENERATE, HiChol, MyPred, TreatHSP.net, Treat-ION

Paper of the Quarter II / 2022 (HiChol, mitoNET, NEOCYT, STOP-FSGS)

Paper of the Quarter III / 2022 (ADDRess/mitoNET/MyPred, CONNECT-GENERATE, GAIN)

Weitere Informationen Veranstaltungen / Ausschreibungen

Liebe Leser*innen,

für einige der neun Forschungsverbünde hat die Arbeit im Rahmen der **neuen BMBF-Förderperiode** (2022/2023-2026) bereits begonnen - die anderen Verbünde starten zeitnah. Da diese Verbünde alle schon zuvor gefördert wurden, ist der Übergang fließend und viele der neuen Projektarbeiten bauen auf bisherigen Ergebnissen und Erfolgen auf. Die gezielte und kontinuierliche Förderung durch das BMBF ist eine wichtige Voraussetzung für die weitreichenden Forschungsarbeiten der gut vernetzten Verbünde, die mit vielen neuen Erkenntnissen Patient*innen mit seltenen Erkrankungen helfen.

Einige sehr anschauliche Einblicke in die erfolgreiche Verbundarbeit bieten verschiedene Artikel aus dem regelmäßig erscheinenden BMBF-Newsletter *Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung* sowie weitere Veröffentlichungen u.a. des BMBF oder des Themenboten Medizin (S. 5). Alle bisher erschienenen Artikel finden Sie auf der R4R-Website unter Informationen-Presseartikel).

In diesem Newsletter finden Sie, neben einem vielseitigen Themen - Querschnitt aus der Verbundarbeit (S. 5) und ausgewählten hochrangigen Publikationen (S. 6-7), aktuelle Ergebnisse aus dem Bereich ***Künstliche Intelligenz (KI)***. KI nimmt in verschiedensten Disziplinen - auch in der Medizin - eine immer wichtigere Rolle ein. Für den Bereich der Seltenen Erkrankungen eröffnet KI u.a. **neue Möglichkeiten in Bezug auf Diagnose und Therapie**. Werden die Wege zur Diagnosestellung durch Software-Anwendungen mit KI verkürzt oder präzisiert, verbessert dies am Ende auch die Lebensqualität von Betroffenen. Drei Verbünde zeigen mit ihren erfolgreichen Modellen und konkreten Anwendungen die vielfältigen Möglichkeiten und das **große Potenzial von KI für die Erforschung seltener Erkrankungen** (S. 2-4).

Zum diesjährigen ***Rare Disease Day***, am 28.02.2023, wird wieder ein Artikel im BMBF-Newsletter erscheinen - diesmal mit dem Verbund GAIN. Zu weiteren Aktionen wird unter dem Motto *Share your colours* und *Light up for Rare* aufgerufen. Aktionen können auf den Webseiten des Rare Disease Day und der ACHSE e.V. angekündigt werden. Die ACHSE veranstaltet auch dieses Jahr in einer Gemeinschaftsaktion die Ausstellung Selten Allein zum Tag der Seltenen Erkrankungen 2023. Die Ausstellung wird über das Jahr in verschiedenen Einkaufsbahnhöfen und Uniklinika (Aktionspartner) zu sehen sein (weitere Infos).

Wir freuen uns sehr auf das Internationale Symposium ***The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV***, welches vom 03.- 05. Mai 2023 in Tutzing stattfinden wird. Vertreter der Forschungsverbünde und internationale Gäste werden ihre neuesten und innovativen Forschungsergebnisse vorstellen und diskutieren. Wir erwarten einen regen persönlichen Austausch und viele Anregungen für die zukünftige Forschung.

Weitere Infos finden Sie auf der Symposiums Website und unserer R4R-Website.

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
Universitätsklinika Magdeburg

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

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)
Dr. med. Jens König
Universitätsklinikum Münster

Netzwerk für die seltene Nierenerkrankung Idiopathische FSGS (STOP-FSGS)
Prof. Dr. med. Tobias Huber
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

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

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.

Maschinelles Lernen hilft zur Klassifizierung neuer Mutationen in Lebererkrankungen

Seltene hereditäre intrahepatische Cholestasen (PFIC) stehen im Fokus des BMBF-geförderten **HiChol**-Konsortiums, an dem Forschende aus Düsseldorf, Hannover und Magdeburg beteiligt sind. Dabei finden sich bei Betroffenen genetische Veränderungen in bestimmten Genen (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B), die an der Regulierung und dem Transport von Gallensäuren beteiligt sind.

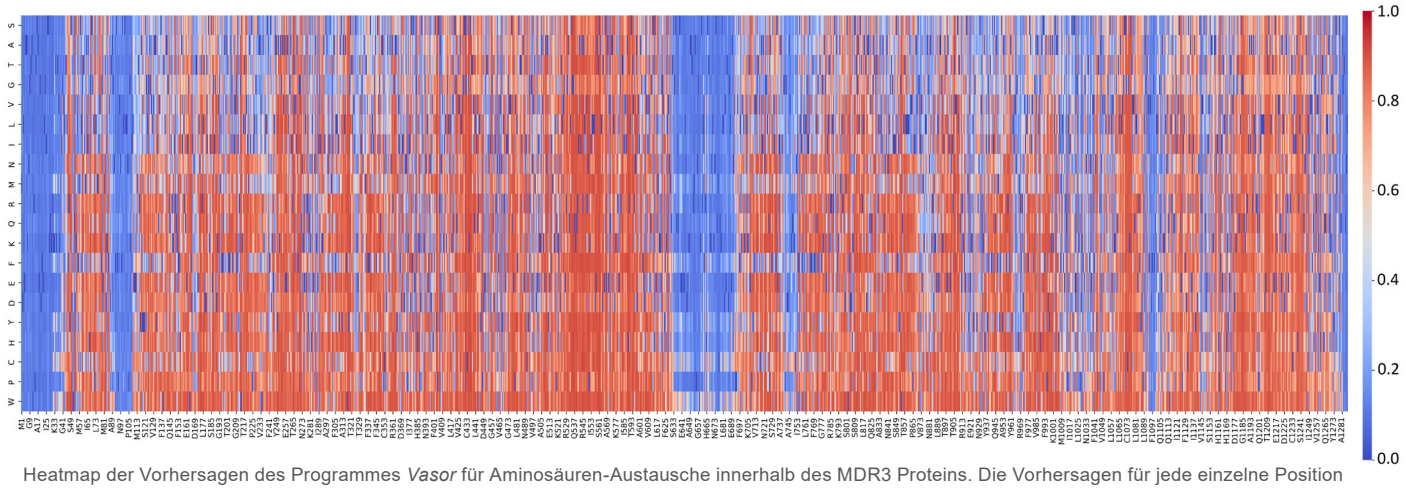
Nicht jede genetische Änderung hat pathologische Auswirkungen, und besonders Änderungen, die zu einem einzelnen Aminosäureaustausch innerhalb eines Proteins führen, sind auch in gesunden Menschen zu finden. Daher wurde **das auf maschinellem Lernen (ML) basierende Programm *Vasor*** entwickelt, um spezifisch für das Protein MDR3 (ABCB4 Gen) Austausche als gutartig oder pathologisch zu klassifizieren. Das Programm wurde auf einem eigens erstellten Datensatz trainiert, der bekannte sowohl gutartige als auch pathogene Austausche enthält. Andere verfügbare Vorhersageprogramme, wie EVE, PolyPhen-2 und I-Mutant2.0, die selbst nicht spezifisch für ein Protein optimiert wurden, wurden in *Vasor* integriert, genauso wie Informationen, die mit den Auswirkungen einer Mutation korreliert sind. Dazu gehören z.B. die durch den Austausch veränderte, zum Wasser ausgerichtete Oberfläche der Aminosäure oder potenzielle Veränderungen in post-translationalen Modifikationen. *Vasor* schneidet bei der Klassifizierung von Austauschen eines nicht im Trainingsschritt verwendeten Datensatzes besser ab als integrierte oder unabhängige Vorhersageprogramme und zeigt dadurch das **Potenzial von für spezifische Proteine trainierten Vorhersageprogrammen** gegenüber generellen Vorhersageprogrammen. Auf der Webseite des Projekts kann ***Vasor* frei zugänglich und einfach** genutzt werden, um Vorhersagen für Austausche sowie eine Darstellung der Position des Austausches in der 3D Struktur des Proteins zu erhalten.

Wie bei allem ML ist **einer der kritischsten Punkte der zugrundeliegende Datensatz**, der bei vielen Fragestellungen auf diversen Quellen und verschiedenen experimentellen Ansätzen basiert. Da in der Wissenschaft Austausche, die nicht pathologisch sind, weniger interessant erscheinen und dadurch weniger häufig publiziert werden, entsteht ein grundlegendes Problem für die Entwicklung von Ansätzen des ML. Diese sind auf **möglichst viele Informationen** für sowohl gutartige als auch pathologische Austausche zum Trainieren angewiesen, und beide Klassen sollten etwa gleich häufig repräsentiert sein. **Mit zunehmender Etablierung von ML-Programmen werden auch die Erwartungen an Datensätze steigen**, optimalerweise so, dass Experimente direkt das Ziel der finalen Nutzung ihrer Ergebnisse durch ML berücksichtigen. Eine Erhöhung der Qualität der Datensätze führt wiederum zu verbesserten ML-Programmen. Auch wenn die Zahl an ML-Ansätzen in der letzten Dekade immer weiter steigt, besteht nach wie vor großes Potenzial zur Verbesserung – eine Hoffnung, die besonders durch **gute Verknüpfungen und Kommunikation zwischen experimentell und im Bereich des ML tätigen Forschenden** erfüllt werden kann.

Autoren:
Annika Behrendt und Holger Gohlke, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Annika Behrendt, Pegah Golchin, Filip König, Daniel Mulnaes, Amelie Stalke, Carola Dröge, Verena Keitel, Holger Gohlke: Vasor: Accurate prediction of variant effects for amino acid substitutions in multidrug resistance protein 3. Hepatology Communications 2022; 6(11): 3098–3111
Zur Publikation

Zum Webserver Vasor

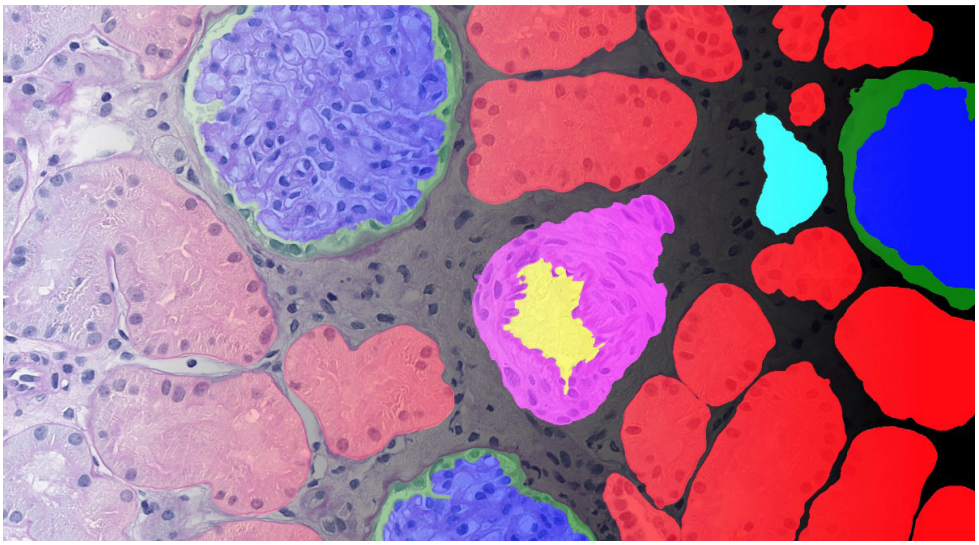


Heatmap der Vorhersagen des Programmes *Vasor* für Aminosäuren-Austausche innerhalb des MDR3 Proteins. Die Vorhersagen für jede einzelne Position innerhalb des Proteins (aufgetragen auf der x-Achse) und jeder mögliche Austausch (y-Achse) sind farbkodiert von wahrscheinlich gutartigen (blau) zu wahrscheinlich pathogenen (rot) Austauschen.

Automatische Hochdurchsatz-Morphometrie in der Histopathologie

Die **Diagnostik in der Pathologie** fußt zu einem großen Anteil auf der Histopathologie und deren qualitativen Bewertung durch Patholog*innen. Zunehmend häufig werden morphometrische quantitative oder semiquantitative Daten erhoben, also morphologische Merkmale histologischer Strukturen, wie zum Beispiel der Glomeruli der Niere. Die **Nephropathologie** ist ein komplexes und diagnostisch anspruchsvolles Spezialfach der Pathologie und eine entscheidende Komponente für die Diagnostik in der Nephrologie. Die Nephropathologie befasst sich hauptsächlich mit einem Spektrum verschiedener seltener bis sehr seltener Krankheiten, für die es eine Reihe quantitativer und semi-quantitativer Scoringsysteme gibt. Diese Systeme verbessern die Vorhersagekraft in Bezug auf den Krankheitsverlauf oder die Behandlungsentscheidungen, stellen jedoch einen zusätzlichen deutlichen Arbeitsaufwand für die abnehmende Anzahl von Nephropathologen dar und haben häufig eine schlechte Reproduzierbarkeit, die ihre Nützlichkeit einschränkt.

Durch die breite Verfügbarkeit von speziellen Scannern (sogenannte „***whole-slide scanner***“) wird eine effektive **Digitalisierung der Pathologie** - weg von den analogen Mikroskopen hin zu Computerbildschirmen und digitalen Daten und Arbeitsabläufen - ermöglicht[1,2]. Dies ebnet den Weg für die computergestützte digitale Bildanalyse. Besonders vielversprechend für die Pathologiediagnostik sind hierbei Entwicklungen der Künstlichen Intelligenz und insbesondere das **Deep Learning.**



Deep Learning-basierte Segmentierung von Nierenstrukturen. Links sieht man die ursprüngliche Histologie (PAS-gefärbtes Nierenparenchym), rechts sieht man die durch KI automatisch segmentierte histologischen Strukturen (Tubuli in Rot, Interstitium in Schwarz, Arterienwand und Lila und Lumen und Gelb, Glomerulus in Blau und Bowman'scher Raum in Grün).

Die Künstliche Intelligenz (KI) hat die digitale Datenanalyse revolutioniert und wird mittlerweile als Alltagstechnologie weltweit in den verschiedensten Anwendungsgebieten von selbstfahrenden Autos bis hin zu Erkennungssystemen von Brustkrebszellen eingesetzt. Auch in der digitalen Pathologie konnten wichtige Hürden überwunden werden. So gelang es uns beispielsweise zu zeigen, das KI fähig ist, die **anspruchsvolle Klassifizierung (Diagnostik) von Nierentransplantatpathologien** durchzuführen[3]. In Kooperation mit Kollegen aus den Niederlanden und Belgien wurde die gegenwärtig **größte digitale Nierentransplantathistologiekohorte zur Entwicklung und Validierung verschiedener KI-Modelle** genutzt. Das primäre Ziel war hierbei ein Triage-System zu entwickeln, um Biopsien mit Erkrankungen, insbesondere mit Abstoßung zu priorisieren. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass hoch prädiktive Areale (die insbesondere für die Klassifikation durch das Modell genutzt werden) typische histologische Merkmale von Nierentransplantatabstoßungen enthalten und so gegebenenfalls auch die **Diagnostik beschleunigt werden kann**.

Für das Training solcher **end-to-end Klassifikations-Modelle** sind typischerweise große Datenmengen nötig. Der kategorische Output ist häufig von klinischem Interesse, weil er direkt ohne weitere Analysen verwendbar ist. Er ist aber auf die Trainingsklassen begrenzt und daher in der biomedizinischen Forschung nur begrenzt nützlich. Eine weitere Limitation solcher Deep Learning-Modelle ist, dass sie in den meisten Fällen lediglich auf Daten anwendbar sind, die den Trainingsdaten, die zur Entwicklung des Modells genutzt werden, ähneln. Insbesondere in der Medizin liegt oft der Wunsch nahe, solche **Modelle auch für „andere“ Daten einsetzen** zu können, ohne einen manuellen Aufwand (beispielsweise bei der Datenannotierung) erneut zu leisten. Dies ist besonders relevant für die Pathologie, wo sich auch die Standardfärbungen zwischen verschiedenen Zentren stark unterscheiden.

Zudem sind in der digitalen Pathologie färbungsunabhängige Modelle wünschenswert, also solche, die nicht nur ausschließlich für die Gewebefärbung, die zum Training verwendet worden ist (wie z.B. HE oder PAS), einsetzbar sind, sondern für beliebige der zahlreichen Gewebefärbungen der (Immun-)Histologie. Auch dazu können Techniken des Deep Learning genutzt werden. Mit Hilfe eines weiteren Modells, den sogenannten „cycle-consistent generative adversarial networks“ (CycleGAN), konnten verschiedenste Gewebefärbungen untereinander konvertiert werden[4]. So konnte gefärbtes digitales-

Gewebe künstlich in beliebige Färbungen umgewandelt werden, als ob die Gewebeschnitte unterschiedlich manuell gefärbt worden wären. Mit dessen Hilfe konnte unser **Deep Learning-Modell zur Segmentierung von Nierenstrukturen** die verschiedenen Gewebefärbungen ohne weiteren Aufwand „verstehen“, und folglich eine färbungsunabhängige Anwendung ermöglicht werden[5,6].

Neben den end-to-end KI-Algorithmen gibt es auch einen anderen Ansatz, den man nutzen kann. Wir konnten ein **KI-System für die automatische Abgrenzung wichtiger Nierenstrukturen** in histopathologischen Bildern des Menschen[7] und weiterer Spezies[8] entwickeln. Dessen Anwendung auf eine sehr große Menge digitalisierter Biopsien ermöglichte zusammen mit einer anschließenden Berechnung verschiedenster morphometrischer Merkmale (z.B. Größe der Strukturen) eine **automatisierte Erhebung von Millionen von quantitativen Strukturmerkmalen**. Dieser **hohe Durchsatz und die Präzision in der reproduzierbaren Quantifizierung von Gewebe** wären mit manuellem Aufwand nicht möglich gewesen. Wir konnten an Beispielen zeigen, dass eine Assoziation von solchen Merkmalen mit klinischen Daten es ermöglicht, teils unerwartete Prozesse und morphologische Veränderungen zu identifizieren. Durch Adaptation der Auswerteverfahren aus der Einzelzell-Transkriptom-Analyse (pseudotime trajectories) konnten wir z.B. eine morphometrische Krankheitsprogression in Glomeruli von Patienten mit IgA-Nephropathie aufweisen.

Diesen Prozess, automatisiert histologische Strukturen zu identifizieren, morphologische Merkmale in großem Maß zu extrahieren und tiefgehend zu analysieren, bezeichnen wir als „**Next Generation Morphometry**“ (analog zum „Next Generation Sequencing"). Sie definiert und ermöglicht einen neuen „omics“-Ansatz, die „Pathomics“, die erstmalig und komplementär zu anderen molekularen omics Methoden quantitative histomorphologische Analyse und Data Mining ermöglicht. **Pathomics ermöglicht im Gegensatz zu end-to-end Algorithmen die Anwendung prinzipiell an allen Fällen**, d.h. auch solchen die nicht im Trainingsdatensatz inkludiert waren. Dies ist besonders relevant bei seltenen Erkrankungen.

Insgesamt lässt sich die **Künstliche Intelligenz auch in der digitalen Pathologie als bahnbrechende Entwicklung** zusammenfassen, die die Art und Weise, wie Pathologie durchgeführt wird, verändern wird. Diese Technik bleibt, wie auch andere moderne diagnostische Techniken (z.B. die molekulare Pathologie) ein Teil der Pathologie. **Die KI ersetzt die Patholog*innen nicht, aber ermöglicht ihnen präziser und besser zu diagnostizieren** und im Bereich der Forschung potenziell neue Befunde zu identifizieren.

Autoren: Nassim Bouteldja [a], Roman D. Bülow [a], Peter Boor [a,b]
[a] Institut für Pathologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen
[b] Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Rheumatologische und Immunologische Erkrankungen, Universitätsklinikum RWTH Aachen

1 Boor, P. Artificial intelligence in nephropathology. Nature reviews. Nephrology vol. 16 4–6 (2020).
2 Büllow, R. D., Marsh, J. N., Swamidass, S. J., Gaut, J. P. & Boor, P. The potential of artificial intelligence-based applications in kidney pathology. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 31, 251–257 (2022).
3 Kers, J. et al. Deep learning-based classification of kidney transplant pathology: a retrospective, multicentre, proof-of-concept study. Lancet Digit Health 4, e18–e26 (2022).
4 Bouteldja, N., Klinkhammer, B. M., Schlaich, T., Boor, P. & Merhof, D. Improving unsupervised stain-to-stain translation using self-supervision and meta-learning. J. Pathol. Inform. 13, 100107 (2022).
5 Bouteldja, N. et al. Stain-independent deep learning-based analysis of digital kidney histopathology. Am. J. Pathol. 93, 73-83 (2022).
6 Bouteldja, N. et al. Tackling stain variability using CycleGAN-based stain augmentation. J. Pathol. Inform. 13, 100140 (2022).
7 Hölscher, D. et al. Next-Generation Morphometry for pathomics-data mining in histopathology. (2022). doi:10.21203/rs.3.rs-1609168/v1 (Preprint)
8 Bouteldja, N. et al. Deep Learning-Based Segmentation and Quantification in Experimental Kidney Histopathology. J. Am. Soc. Nephrol. 32, 52–68 (2021).

Treat ION — Neue Methoden des maschinellen Lernens für seltene neurologische Erkrankungen

Die Anzahl der mit seltenen neurologischen Erkrankungen assoziierten genetischen Varianten steigt durch Hochdurchsatz-Sequenzierung immer weiter an. Die **Detektion wahrscheinlich krankheitsursächlicher Varianten** stellt besondere Herausforderungen an technische und computerbasierte Methoden. Insbesondere **Algorithmen des maschinellen Lernens** können uns dabei helfen, strukturierte diagnose- und therapierelevante Informationen aus Datenbanken abzufragen und für Vorhersagen zu nutzen. Forschende des Treat-ION Verbundes aus Tübingen und Luxembourg haben **zwei solcher neuartigen Methoden** entwickelt.

Der isolierte Sulfitoxidase-Mangel (ISOD) ist eine seltene metabolische Erkrankung, die mit einem breiten Spektrum neurologischer Krankheitsbilder assoziiert ist, darunter auch der frühkindlichen Enzephalopathie. **Kaczmarek et al.** haben Exom- und Genomsequenzierungsdaten verwendet, um die **Pathogenität von 303 ISOD-Varianten** vorherzusagen und konnten dadurch **15 neue wahrscheinlich krankheitsursächliche Varianten** identifizieren und validieren. Darüber hinaus kann dieses Modell dazu dienen, die tatsächliche **Krankheitsinzidenz** zu bestimmen anhand von Populationsdatenbanken wie gnomAD.

Varianten in spannungsgesteuerten Natriumkanälen verursachen schwere neurologische und kardiologische Erkrankungen. **Boßelmann et al.** (Preprint) haben anhand von experimentellen und klinischen Daten zu 375 Varianten in spannungesteuerten Natriumkanal-Kanälen ein Modell trainiert, das die **funktionellen Folgen (Zunahme oder Abnahme der Kanalfunktion) besser vorhersagt** als vergleichbare Algorithmen. Dabei konnte demonstriert werden, wie auch **große Mengen heterogener klinischer Daten** effizient zum Training solcher Modelle verwendet werden können.

Autoren:
Dr. Patrick May, University of Luxembourg und Dr. Christian Malte Boßelmann, University of Tübingen

Verbund CONNECT-GENERATE

Die **autoimmune Enzephalitis (AE)** ist eine seltene Krankheit, die zu erheblicher Morbidität führt und Kinder sowie Erwachsene aller Altersgruppen betrifft. Sie manifestiert sich bei Patient*innen mit neu auftretender Epilepsie, Demenz, Psychose und neuropsychiatrischen Symptomen. Bei frühzeitiger Erkennung ist die AE eine behandelbare Erkrankung. Das Hauptziel des BMBF-geförderten Konsortiums CONNECT-GENERATE ist die Erforschung der Ursachen und Mechanismen sowie die Verbesserung der Diagnose, Prognose und Behandlung von Patient*innen mit Autoimmunenzephalitis (AE) in Deutschland. In der **zweiten Förderperiode (ab 2022/2023)** baut das Konsortium auf der gut etablierten und erfolgreichen Struktur aus der ersten Förderperiode auf.
Die Hauptziele sind dabei die weitere Nutzung und Ausweitung der **Register- und Biomaterialbank (BMB)**-Daten zur Verbesserung der Diagnose und Behandlung von Patient*innen mit AE im Rahmen des Deutschen Netzwerks zur Erforschung der Autoimmunenzephalitis (GENERATE) sowie die **Fortsetzung der Translation** von genetischen, immunologischen, synaptischen und bildgebenden Veränderungen zu einem funktionellen Verständnis von Subtypen, Mechanismen und therapeutischen Konsequenzen.
Die einzelnen **Forschungsprojekte** befassen sich mit der genetischen Prädisposition und den funktionellen Folgen, der Störung des synaptischen Netzwerks, rekombinanten monoklonalen Antikörpern in Forschung und Therapie sowie mit innovativen bildgebenden Biomarkern und Überlappungserkrankungen mit demyelinisierenden Erkrankungen.
Website CONNECT-GENERATE * Website GENERATE - Über das Netzwerk

Verbund HiChol

Medizinische Detektivarbeit: Auf der Spur von Galle und Genen
in: Themenbote Medizin - Seltene Erkrankungen, Beilage Handelsblatt September 2022, S.16

Verbund MyPred

Zweite MyPred Summer School: Ein zentrales Ziel der MyPred Verbundpartner ist die Fort- und Weiterbildung zum Thema Prädispositionen für myeloische Neoplasien. Zur zweiten MyPred Summer School zum Thema Klinische Genomik trafen sich deshalb im Juli 2022 Wissenschaftler*innen und Kliniker*innen, die im Bereich Leukämieprädisposion tätig sind, in der Lüneburger Heide. Die Experten-Vorträge umfassten verschiedene Prädispositionssyndrome, Fallbeispiele und etablierte und neueste diagnostische Verfahren. Beim Scientific Mixer fand ein reger Austausch zwischen Jung und Alt aus den verschiedenen Disziplinen und Standorten statt.
Neue Übersichtsarbeiten und Behandlungsrichtlinien: Ein zweites zentrales Ziel von MyPred ist es, das Wissen um Prädispositionen für myeloische Neoplasien und die aktuell besten Behandlungsmethoden in Fachkreisen zu erhöhen. Die neuesten aus dem Verbund veröffentlichten Übersichtsarbeiten und Behandlungsrichtlinien befassen sich u.a. mit den Themen: Pearson Syndrom (zur Publikation), Stammzelltransplantation bei Patient*innen mit Shwachman-Diamond Syndrom (zur Publikation), die Rolle von Entzündungen bei der Blutbildung und Knochenmarkversagen (zur Publikation) und somatische genetische Veränderungen bei Patient*innen mit RUNX1-Keimbahnmutation, welche sich mit familiärer Thrombozytenfunktionssstörung und Prädisposition für myeloische Neoplasien präsentiert (zur Publikation).

Verbund TreatHSP.net

Gesichter der Gesundheitsforschung - Beharrliche Puzzlearbeit
Die Erforschung seltener Erkrankungen braucht Ausdauer und Leidenschaft: Die Neurologin **Dr. Rebecca Schüle** über Beruf und Berufung, Erfolg und Misserfolg und über das, was sie als Ärztin von ihren Patient*innen gelernt hat.
In: BMBF - Gesichter der Gesundheitsforschung, 23.05.2022

Verbund Treat-ION: Mehr Diagnosen, neue Therapien

Seit 1.11.2022 läuft die **zweite Förderperiode des Verbundprojektes „Treat-ION“**, in dem Ionenkanal- und Transporterstörungen erforscht und systematisch erfasst werden mit dem Ziel hin zu einer schnelleren Diagnostik und individualisierten therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten. In mehreren Teilprojekten wird dazu an den Grundlagen geforscht hinsichtlich molekularer und zellulärer Pathophysiologie, den Auswirkungen von Mutationen auf die Kanalfunktionen und die Mechanismen spezifischer Wirkstoffe. In **explorativen n-of-1-Studien** (individuellen Heilversuchen) sollen die Forschungsergebnisse in den **klinischen Teilprojekten** in die Praxis überführt werden. Ein **translationaler Prozess**, einhergehend mit einem **engen Austausch zwischen Forschern, Klinikern und Patientenvertretern**, begleitet die therapeutische Anwendung.

Im weiteren Verlauf des Verbundprojektes wird das äußerst erfolgreiche **molekular-therapeutische Board** fortgeführt, außerdem das in der ersten Förderperiode aufgebaute **Register** zu Ionenkanalerkrankungen mit Hilfe einer **patientengesteuerten Rekrutierung** um mehr Krankheitsbilder erweitert, die bereits initiierten **Vorhersageinstrumente** werden weiter verbessert und die **Kooperation mit internationalen Projekten und Initiativen** zu seltenen Erkrankungen wird weiter intensiviert und verstetigt.

Paper of the Quarter

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

Paper of the Quarter – Q II / 2022

FOXA2 prevents hyperbilirubinaemia in acute liver failure by maintaining apical MRP2 expression
Gut. 2022 Apr 20; Online ahead of print.
Sai Wang, Rilu Feng, Shan Shan Wang, Hui Liu, Chen Shao, Yujia Li, Frederik Link, Stefan Munker, Roman Liebe, Christoph Meyer, Elke Burgermeister, Matthias Ebert, Steven Dooley, Huiguo Ding, Honglei Weng
Zur Kurzzusammenfassung

Clinical implementation of RNA sequencing for Mendelian disease diagnostics
Genome Med. 2022 Apr 5;14(1):38.
Vicente A Yépez, Mirjana Gusic, Robert Kopajtich, Christian Mertes, Nicholas H Smith, Charlotte L Alston, Rui Ban, Skadi Beblo, Riccardo Berutti, Holger Blessing, Elżbieta Ciara, Felix Distelmaier, Peter Freisinger, Johannes Häberle, Susan J Hayflick, Maja Hempel, Yulia S Itkis, Yoshihito Kishita, Thomas Klopstock, Tatiana D Krylova, Costanza Lamperti, Dominic Lenz, Christine Makowski, Signe Mosegaard, Michaela F Müller, Gerard Muñoz-Pujol, Agnieszka Nadel, Akira Ohtake, Yasushi Okazaki, Elena Procopio, Thomas Schwarzmayr, Joél Smet, Christian Staufner, Sarah L Stenton, Tim M Strom, Caterina Terrile, Frederic Tort, Rudy Van Coster, Arnaud Vanlander, Matias Wagner, Manting Xu, Fang Fang, Daniele Ghezzi, Johannes A Mayr, Dorota Piekutowska-Abramczuk, Antonia Ribes, Agnès Rötig, Robert W Taylor, Saskia B Wortmann, Kei Murayama, Thomas Meitinger, Julien Gagneur, Holger Prokisch
Zur Kurzzusammenfassung

Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults affected by TULP3 mutations
Am J Hum Genet. 2022 May 5;109(5):928-943.
John Devane, Elisabeth Ott, Eric G Olinger, Daniel Epting, Eva Decker, Anja Friedrich, Nadine Bachmann, Gina Renschler, Tobias Eisenberger, Andrea Briem-Richter, Enke Freya Grabhorn, Laura Powell, Ian J Wilson, Sarah J Rice, Colin G Miles, Katrina Wood, Genomics England Research Consortium; Palak Trivedi, Gideon Hirschfield, Andrea Pietrobattista, Elizabeth Wohler, Anya Mezina, Nara Sobreira, Emanuele Agolini, Giuseppe Maggiore, Mareike Dahmer-Heath, Ali Yilmaz, Melanie Boerries, Patrick Metzger, Christoph Schell, Inga Grünewald, Martin Konrad, Jens König, Bernhard Schlevogt, John A Sayer, Carsten Bergmann
Zur Kurzzusammenfassung

Loss of the collagen IV modifier prolyl 3-hydroxylase 2 causes thin basement membrane nephropathy
J Clin Invest. 2022 May 2;132(9):e147253.
Hande Aypek, Christoph Krisp, Shun Lu, Shuya Liu, Dominik Kylies, Oliver Kretz, Guochao Wu, Manuela Moritz, Kerstin Amann, Kerstin Benz, Ping Tong, Zheng-Mao Hu, Sulaiman M Alsulaiman, Arif O Khan, Maik Grohmann, Timo Wagner, Janina Müller-Deile, Hartmut Schlüter, Victor G Puelles, Carsten Bergmann, Tobias B Huber, Florian Grahammer
Zur Kurzzusammenfassung

Molecular consequences of SARS-CoV-2 liver tropism
Nat Metab. 2022 Mar;4(3):310-319.
Nicola Wanner, Geoffroy Andrieux, Pau Badia-I-Mompel, Carolin Edler, Susanne Pfefferle, Maja T Lindenmeyer, Christian Schmidt-Lauber, Jan Czogalla, Milagros N Wong, Yusuke Okabayashi, Fabian Braun, Marc Lütgehetmann, Elisabeth Meister, Shun Lu, Maria L M Noriega, Thomas Günther, Adam Grundhoff, Nicole Fischer, Hanna Bräuninger, Diana Lindner, Dirk Westermann, Fabian Haas, Kevin Roedl, Stefan Kluge, Marylyn M Addo, Samuel Huber, Ansgar W Lohse, Jochen Reiser, Benjamin Ondruschka, Jan P Sperhake, Julio Saez-Rodriguez, Melanie Boerries, Salim S Hayek, Martin Aepfelbacher, Pietro Scaturro, Victor G Puelles, Tobias B Huber
Zur Kurzzusammenfassung

Paper of the Quarter – Q III / 2022

Heterozygous BRCA1/2 and Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants in Children and Adoles-cents with Cancer
J Natl Cancer Inst. 2022 Nov 14;114(11):1523-1532.
Kratz CP, Smirnov D, Autry R, Jäger N, Waszak SM, Grosshennig A, Berutti R, Wendorff M, Hainaut P, Pfister SM, Prokisch H, Ripperger T, Malkin D
Zur Kurzzusammenfassung

Structural mechanisms of $GABA_A$ receptor autoimmune encephalitis
Cell. 2022 Jul 7;185(14):2469-2477.e13.
Noviello CM, Kreye J, Teng J, Prüss H*, Hibbs RE* (*equal contribution)
Zur Kurzzusammenfassung

Human T-bet governs the generation of a distinct subset of $CD11c^{high}CD21^{low}$ B cells
Sci Immunol. 2022 Jul 22;7(73):eabq3277.
Yang R, Avery DT, Jackson KJL, Ogishi M, Benhsaien I, Du L, Ye X, Han J, Rosain J, Peel JN, Alyanakian MA, Neven B, Winter S, Puel A, Boisson B, Payne KJ, Wong M, Russell AJ, Mizoguchi Y, Okada S, Uzel G, Goodnow CC, Latour S, El Bakkouri J, Bousfiha A, Preece K, Gray PE, Keller B, Warnatz K, Boisson-Dupuis S, Abel L, Pan-Hammarström Q, Bustamante J, Ma CS, Casanova JL, Tangye SG
Zur Kurzzusammenfassung

The long term vaccine-induced anti-SARS-CoV-2 immune response is impaired in quantity and quality under TNFα blockade
J Med Virol. 2022 Dec;94(12):5780-5789.
Geisen UM, Rose R, Neumann F, Ciripoi M, Vullriede L, Reid HM, Berner DK, Bertoglio F, Hoff P, Hust M, Longardt AC, Lorentz T, Martini GR, Saggau C, Schirmer JH, Schubert M, Sümbül M, Tran F, Voß M, Zeuner R, Morrison PJ, Bacher P, Fickenscher H, Gerdes S, Peipp M, Schreiber S, Krumbholz A, Hoyer BF
Zur Kurzzusammenfassung

Weitere Informationen

VERANSTALTUNGEN

Symposium: The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV
03.05. - 05.05.2023, Tutzing/Starnberger See
Zum aktuellen Programm

NAKSE 2023 - Nationale Konferenz zu Seltenen Erkrankungen
Save the date: 28./29.09.2023, in Berlin und online

AUSSCHREIBUNGEN

Joint Transnational Call 2023
European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) Call for Proposals 2023: Natural History Studies addressing unmet needs in Rare Diseases
Deadline: 15.02.2023 (Abgabe pre-proposal)

Dr. Holger Müller Preis 2022
Gemeinsam mit der Dr. Holger Müller Stiftung lobt die Care-for-Rare Foundation jährlich den Dr. Holger Müller Preis aus. Der mit **5.000 Euro** dotierte Preis zeichnet eine herausragende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen aus.
Bewerbungsschluss: 17.03.2023

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