



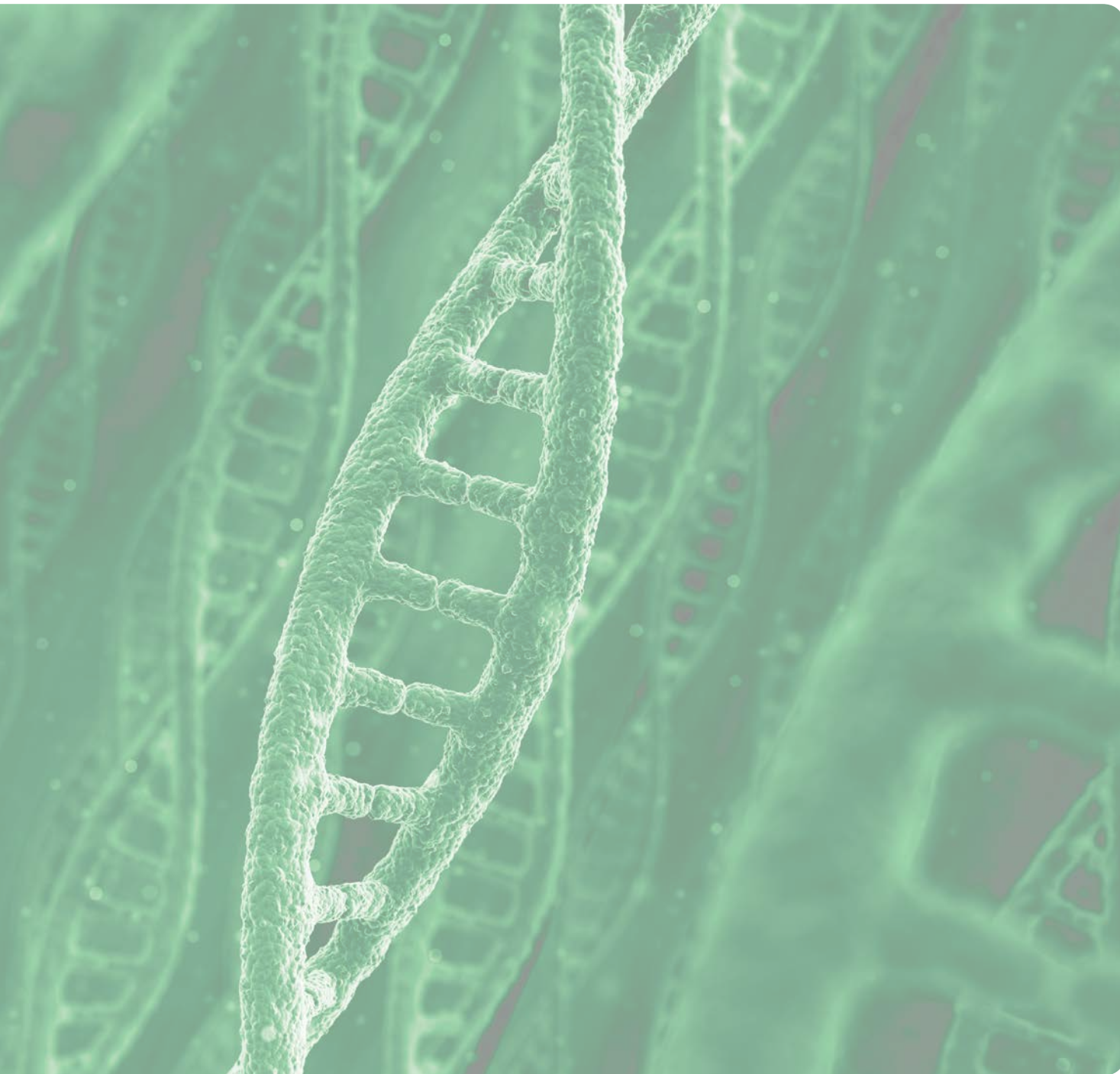
RESEARCH **FOR RARE**
Forschung für seltene Erkrankungen

VERBUNDFORSCHUNG FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN

Gemeinsam zu Diagnose und Therapie

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| Das Forschungsverbunds-Netzwerk Research for Rare | 6 |
| Patientenselbsthilfe und Forschung – Gemeinsam Herausforderungen meistern | 7 |
| Die Forschungsverbände im Überblick | 8 |
| A. Aktuell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Verbände (BMBF) | 8 |
| AID-Net – Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen | 8 |
| CARpuD 2 – Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen | 10 |
| FACE – Kraniofaziale Fehlbildungen | 12 |
| GALENUS – Genetische Modifikation des CFTR Gens zur Langzeit-Korrektur bei zystischer Fibrose | 14 |
| GERAMY – Leichtketten-Amyloidose | 16 |
| HOPE – Hoffnung für die Augen | 18 |
| Imprinting – Imprinting-Erkrankungen | 20 |
| IonNeurONet – Neurologische und ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen | 22 |
| mitoNET – Mitochondriale Erkrankungen | 24 |
| MND-Net – Motoneuronenerkrankungen | 26 |
| PID-NET – Primäre Immundefekterkrankungen | 28 |
| TranSaRNet – Translationale Sarkom-Forschung | 30 |
| B. Forschungsverbände mit abgeschlossener Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) | 32 |
| CURENet – Kongenitale uro-rektale Malformationen | 32 |
| EB-Net – Epidermolysis bullosa | 34 |
| GOLDnet – Diffus Parenchymatöse Lungenerkrankungen | 36 |
| MD-NET – Muskeldystrophien | 38 |
| NIRK – Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen | 40 |
| Impressum | 42 |



Liebe Leserin, lieber Leser!



➤ Mit der vorliegenden Broschüre möchten wir Sie auf innovative Ansätze der Erforschung seltener Erkrankungen in Deutschland aufmerksam machen.

Was ist eine „seltene“ Erkrankung?

Nach europäischer Definition ist eine Erkrankung selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Jede einzelne Erkrankung ist somit zwar selten, doch in ihrer Gesamtheit betreffen die seltenen Erkrankungen alleine in Deutschland rund 4 Millionen Menschen. Bei vielen Patienten ist die Ursache ihrer Erkrankung noch nicht aufgeklärt. Viele müssen sich ein Leben lang mit ihren Krankheiten abfinden und oft gibt es nur Linderung, jedoch keine kausale Therapie, mit der eine Chance auf Heilung bestehen könnte.

Nationaler Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen

Patienten mit seltenen Erkrankungen sind immer noch die „Waisen der Medizin“. In vielen Ländern setzte sich die Erkenntnis durch, dass Menschen mit seltenen Erkrankungen durch konzentrierte Aktionen geholfen werden muss. Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) ist ein Koordinierungs- und Kommunikationsgremium mit dem Ziel, eine bessere Patientenversorgung für Menschen mit seltenen Erkrankungen auf den Weg zu bringen. Die Wissenschaft spielt hier eine herausragende Rolle. Im Jahr 2013 wurde der Nationale Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen verabschiedet, in dem die Bedeutung der Wissenschaft in besonderer Weise hervorgehoben wird. Nun gilt es, die empfohlenen Maßnahmen umzusetzen.

Der Beitrag der Forschung

Seltene Erkrankungen haben häufig einen genetischen, oft monokausalen Ursprung. Ein wichtiges Ziel ist es, die genetischen Ursachen seltener Erkrankungen zu identifizieren, um rasch eine korrekte Diagnose stellen zu können. Auf der Grundlage des Wissens um Krankheitsursachen und -mechanismen können dann zielgerichtete Therapien entwickelt werden. Angesichts geringer Patientenzahlen ist es von besonderer Bedeutung, dass Ärzte und Wissenschaftler überregional und über Ländergrenzen hinaus kooperieren. Die hieraus resultierenden Erkenntnisse können auch für die Diagnose und Behandlung sogenannter Volkskrankheiten große Bedeutung haben.

Die in der vorliegenden Broschüre vorgestellten Forschungsverbände vereinen die deutschlandweit bestehende Expertise zu ausgewählten Gruppen seltener Erkrankungen. Die Verbände engagieren sich in der Grundlagen-, Therapie- und Versorgungsforschung. Ihre internationale Vernetzung spiegelt das länderübergreifende Engagement wider. Die Broschüre stellt alle derzeit vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie weitere ehemals geförderte Verbände vor. Ihre Koordinatoren bilden den Sprecherrat der Forschungsverbände für Seltene Erkrankungen (www.research4rare.de).

Engagierte Selbsthilfe für mehr Forschung

Was brauchen Betroffene von den Forschern? Wo kommt Forschung ohne das Engagement der Patienten nicht weiter? Diese Aspekte erläutert Dr. Christine Mundlos, Mitarbeiterin der Allianz für Seltene Erkrankungen, ACHSE e.V. Alle Akteure sind sich einig: Wissenschaft zu seltenen Erkrankungen benötigt exzellente Forscher und Forscherinnen, geeignete politische und finanzielle Rahmenbedingungen, sowie eine aktive Lobby für „die Seltenen“. Die Broschüre will hierzu einen Beitrag leisten.

Ihr Christoph Klein
Direktor der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München
Sprecher des Sprecherrates der Forschungsverbände Seltene Erkrankungen

Das Forschungsverbunds-Netzwerk Research for Rare

Die vom BMBF geförderten Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen bearbeiten ein weites Spektrum unterschiedlichster Krankheitsbilder.



Gemeinsam ist allen Verbänden der Bedarf an geeigneten technologischen Plattformen, der Kommunikation ihrer Ergebnisse für eine breite Öffentlichkeit, einer effektiven internationalen Vernetzung sowie der Ausrichtung an aktuellen gesundheitspolitischen Entwicklungen.

Daher haben sich die Verbände zu einer gemeinsamen Plattform, dem Research for Rare-Netzwerk zusammengeschlossen. Koordiniert wird das Netzwerk durch eine Geschäftsstelle mit Sitz am Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU in München.

Die Verbände treffen sich halbjährlich, um neueste Entwicklungen aus Wissenschaft und Politik zu seltenen Erkrankungen zu diskutieren und gemeinsame Projekte zu entwickeln. In interdisziplinärer Perspektive wurden beispielsweise Aktivitäten zur Etablierung eines Patientenregisters für Menschen mit ungeklärter Diagnose sowie zu einer kontinuierlichen Wissenschaftskommunikation harmonisiert und koordiniert.

Netzwerkübergreifend wird vom 8.-10. Oktober 2014 ein internationales Symposium stattfinden, welches unter dem Titel „Translational Science of Rare Diseases“ renommierte internationale Wissenschaftler sowie Nachwuchswissenschaftler aus aller Welt zusammenführt, um neue Therapieansätze für Menschen mit seltenen Erkrankungen zu thematisieren.

In der vorliegenden Broschüre stellen die Verbände das jeweilige Krankheitsbild, sowie ihre zentralen Forschungsschwerpunkte und wichtige Ergebnisse vor. Weiterführende Informationen sind über den angegebenen Kontakt in den Infokästen erhältlich.

Auf unserer Website www.research4rare.de finden Sie ergänzend alle Fachpublikationen aus den Verbänden.

Patientenselbsthilfe und Forschung – Gemeinsam Herausforderungen meistern



Foto: Wiebke Peitz/Charité

Forschung ist eine notwendige Voraussetzung zum Krankheitsverständnis, für mögliche Therapien, aber auch einfach als Grundlage zur Diagnosestellung. Forschung für seltene Erkrankungen wird durch die Vielzahl verschiedener Erkrankungen, zu denen es i.d.R. wenig Informationen gibt, und durch eine häufig geringe Zahl betroffener Patienten und somit eingeschränktem Markt bestimmt und erschwert. Um hier Verbesserungen zu erzielen, ist zwischen Forschern und Patienten in besonderer Weise eine aktive Zusammenarbeit und die gegenseitige Wertschätzung der jeweiligen Potentiale erforderlich.

Mehrwert der Selbsthilfe für die Forschung

Es hat sich gezeigt, dass dort, wo die Selbsthilfe zu einer bestimmten Erkrankung sehr aktiv ist, auch mehr geforscht wird. Betroffene von seltenen Erkrankungen werden aufgrund des Mangels an medizinischen Experten und der Widrigkeiten, die mit diesen Erkrankungen einhergehen, zu Experten ihrer Krankheit und professionalisieren den Umgang mit ihrem Wissen z.B. in Patientenorganisationen. Die Patientenselbsthilfe ist dabei eine treibende Kraft für mehr und patientenrelevante Forschung. Sie ist in der Lage, gezielt Forschung anzuregen und in Teilen auch notwendige finanzielle Förderung einzuwerben. Ihr spezifisches Wissen zu den Besonderheiten einzelner Erkrankungen ermöglicht es, geeignete Patienten für klinische Studien zu rekrutieren, aber auch Kriterien für eine „patientenorientierte“ Forschung zu entwickeln. Am Bedürfnis der Betroffenen orientiert, hat sie langfristig die Verbesserung der Lebensqualität und Lebensdauer von Betroffenen im Blick.

Forschung ist heute schon in vielfältiger Weise auf die Beteiligung von Patienten angewiesen. Dies trifft beispielsweise bei der Versorgungsforschung und klinischen Studien zu. Insgesamt werden aber das Wissen und die Erfahrung der Betroffenen und der Selbsthilfeorganisationen für die Forschung noch nicht ausreichend ausgeschöpft. Wenn jedoch Patienten frühzeitig in die Entscheidung, was erforscht werden soll, eingebunden werden, hat dies nicht nur eine Verbesserung und Stärkung der Zusammenarbeit zur Folge, sondern verspricht auch eine Steigerung der Forschungsvielfalt und Qualität.

Gemeinsam in der Forschung

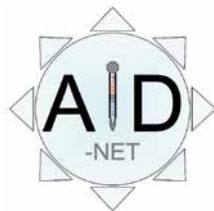
In dem BMBF-geförderten Projekt „Zusammenarbeit zwischen Forschung und Patientenselbsthilfe – Gemeinsam Fortschritte erreichen“ ist die ACHSE 2012 mit den Forschungsverbänden und eingebundenen Patientenorganisationen den bestehenden Gemeinsamkeiten und prospektiven Möglichkeiten für gemeinsame Forschungsvorhaben nachgegangen. Sie konnte feststellen, dass bereits zahlreiche interaktive und langfristige Arbeitszusammenhänge zwischen Patienten und Forschern bestehen, es aber noch gemeinsamer Anstrengung und geeigneter Rahmenbedingungen bedarf (z.B. aktive Teilhabe der Patienten an der Ausgestaltung von Forschungsvorhaben in Ausschreibungen sichern, frühzeitig Patienten in Forschungsprojekte einbinden, Projekt- und Studienergebnisse laienverständlich weitergeben, Professionalisierung der Patientenselbsthilfe unterstützen), damit sich für die Patientenselbsthilfe der Wunsch nach einer „gestalterischen Partnerschaft“ erfüllt.

Dr. Christine Mundlos
Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen, ACHSE e.V.
Kontakt: www.achse-online.de

Die Forschungsverbände im Überblick

A. Aktuell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Verbände

Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen



➤ **Angeborene Fiebersyndrome sind entzündliche Erkrankungen, die durch immer wiederkehrende selbstlimitierende Episoden von Fieber und Entzündungsschüben charakterisiert sind. Für diese entzündliche Symptomatik lässt sich keine äußere Ursache finden.**

Die Gruppe umfasst Erkrankungen mit einem eindeutig charakterisierten Defekt des Erbgutes, wie z. B. das Familiäre Mittelmeerfieber oder andere angeborene autoinflammatorische Erkrankungen, die mit einem Proteinkomplex, dem sogenannten Inflammasom, assoziiert

sind. Dieser Proteinkomplex kontrolliert die Aktivierung des entzündungsvermittelnden Moleküls Interleukin 1-beta. Bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen fehlt ein eindeutiger genetischer Hintergrund. Hierzu gehört z.B. eine Form des kindlichen Rheumas, die sogenannte systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis, die allerdings klinisch viele Gemeinsamkeiten mit angeborenen Fiebersyndromen aufweist.

Auch bei Erkrankungen mit eindeutigem genetischen Defekt ist die Ausprägung des Krankheitsbildes sehr wechselnd; die hierfür verantwortlichen Faktoren sind nicht bekannt. Inzwischen konnte nachgewiesen werden, dass bestimmten entzündlichen Proteinen, wie dem oben erwähnten Interleukin 1, aber auch Interleukin 6 und Interleukin 18 sowie auch den phagozytenspezifischen S100-Proteinen eine besondere Bedeutung bei der Entstehung dieser entzündlichen Erkrankungen zukommt. Interessanterweise sind alle diese Moleküle, bis auf das Interleukin 6, einer Gruppe von Proteinen zuzuordnen, die sich einen sogenannten alternativen Weg der Freisetzung teilen. Die Arbeitshypothese dieses Konsortiums besteht darin, dass der unkontrollierten Aktivierung dieses alternativen Sekretionsweges eine besondere Bedeutung für die autoinflammatorischen Erkrankungen zukommt.

Der Forschungsverbund „Autoinflammatorische Erkrankungen in Kindern“ umfasst aus diesem Grund zwei große Bereiche. In einem klinisch angelegten Forschungsansatz soll sowohl über eine groß angelegte Patientendatei als auch eine parallele Biobank für Serum und DNA-Proben analysiert werden, welche Beziehungen es zwischen bestimmten Mutationen und dem unterschiedlichen

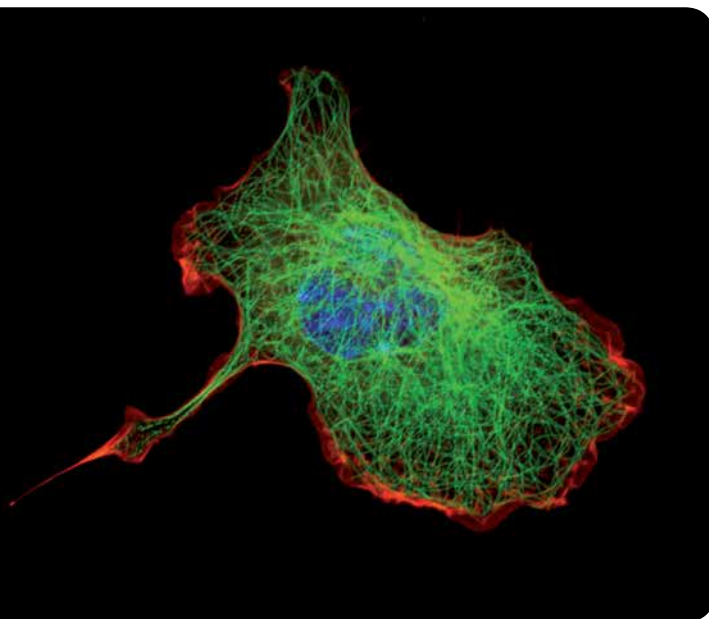
klinischen Verlauf der Patienten gibt. Das biologische Material soll verwendet werden, um neue biologische Marker zu identifizieren, die den klinischen Verlauf besser voraussagen können und eine individuelle Anpassung der Therapie erlauben. Auf diese Weise soll einerseits die Therapie effizienter werden, andererseits können aber auch Nebenwirkungen einer überflüssigen Behandlung vermieden werden.

In einem parallelen Teil der Grundlagenforschung soll in fünf unabhängigen Arbeitsgruppen analysiert werden, wie es durch die unkontrollierte Freisetzung proentzündlicher Proteine über den alternativen Sekretionsweg zur Amplifikation von Entzündungen in den oben beschriebenen Erkrankungen kommt.

Sowohl der klinische als auch der grundlagen-orientierte Forschungsbereich profitieren von einer engen Zusammenarbeit: Die Grundlagenforschung liefert die potentiellen Biomarker, die anhand des vorhandenen Biomaterials getestet werden; die daraus resultierenden Daten dienen wiederum den Partnern aus der Grundlagenforschung. Gen- und Proteinkandidaten für funktionelle Studien,

die dem grundlagenwissenschaftlichen Teil des Netzwerkes entstammen, werden auch in Studien zu genetischen Variationen, die mit autoinflammatorischen Syndromen in Verbindung stehen, untersucht. In einem translationalen bioinformatischen Ansatz konnten bereits neue potentielle Ansatzpunkte für die molekulare Diagnostik von autoinflammatorischen Erkrankungen identifiziert werden, die in der laufenden Förderperiode getestet werden.

Die enge Vernetzung beider Forschungsbereiche soll einerseits neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung für die klinische Versorgung der Patienten verfügbar machen. Außerdem hoffen die Mitglieder des Verbundes, durch die Aufdeckung neuer Defekte in den Patientengruppen generelle Erkenntnisse über entzündliche Mechanismen zu erhalten, die sich ggf. auch für die Therapie häufiger entzündlicher Erkrankungen verwenden lassen. Das bundesweite Konsortium umfasst Arbeitsgruppen in den Universitäten Münster, Essen, Heidelberg, Tübingen und München und ist eng vernetzt mit europäischen Initiativen, die auf diesem Forschungsfeld arbeiten.



Das AID-Net befasst sich mit Erkrankungen, die vom sogenannten ‚unspezifischen‘, angeborenen Immunsystem ausgelöst werden. Das Bild zeigt eine mikroskopische Aufnahme einer Abwehrzelle (weißes Blutkörperchen/Leukozyt), die bei diesen Erkrankungen eine besondere Rolle spielen und deren Funktionen in diesem Forschungsverbund untersucht werden.

TEILPROJEKTE:

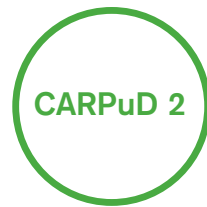
- Rolle von proinflammatorischen S100-Proteinen in autoinflammatorischen Syndromen (Prof. J. Roth, Münster)
- Regulation der IL-1 β -Synthese durch inflammatorische Caspasen und neue I κ B-Proteine (Prof. K. Schulze-Osthoff, Tübingen)
- Charakterisierung IKK β -defizienter myeloider Progenitorzellen und die Rolle der gestörten NF- κ B Aktivierung bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (Prof. F. Greten, München)
- Rolle von PI(4,5)P $_2$ -induzierter Oligomerisierung und Membraninsertion bei der unkonventionellen Sekretion von FGF2. (Prof. W. Nickel, Heidelberg)
- Sekretionsweg des immunmodulatorischen Proteins Annexin A1 (Prof. V. Gerke, Münster)
- Ausbau der bereits bestehenden Biobank zur Sammlung und Analyse von Patienten-Serum (PD H. Wittkowski, Münster)
- Einrichtung einer genetischen Biobank für autoinflammatorische Erkrankungen (Prof. D. Foell, Münster)
- Zentrales Register für das AID-Netzwerk (Dr. E. Lainka, Duisburg-Essen)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Johannes Roth
Institut für Immunologie
Universität Münster
Röntgenstr. 21
48149 Münster
Phone: +49 (0)251 83-56578
Fax: +49 (0)251 83-56549
E-mail: rothj@uni-muenster.de
Internet: www.campus.uni-muenster.de/
immunologie_aid-net.html



Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen



➤ Dank neuartigen künstlich erzeugten Stammzellen greifen Forscher des Verbunds CARPuD eine alte Idee wieder neu auf: Die Therapie seltener Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose durch die Zellersatztherapie.

Genetisch bedingte Lungenerkrankungen sind selten und oft kaum zu therapieren. Zwar lässt sich ihr Verlauf durch Medikamente verzögern, bei fortschreitender Erkrankung aber kann Patienten häufig nur noch durch eine Lungentransplantation geholfen werden – mit all ihren Komplikationen und Hürden.

Eine Alternative sahen Wissenschaftler lange Zeit in der Zelltherapie. Doch ethische Bedenken sprechen gegen die Verwendung von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen). Adulte Stammzellen lassen sich nicht ausreichend vermehren oder zu spezialisierten Lungenzellen umwandeln. Krankmachende Gendefekte erfolgreich über Zelltherapien zu korrigieren war daher bisher nicht möglich. Die Zellersatztherapie steckte in einer Sackgasse.

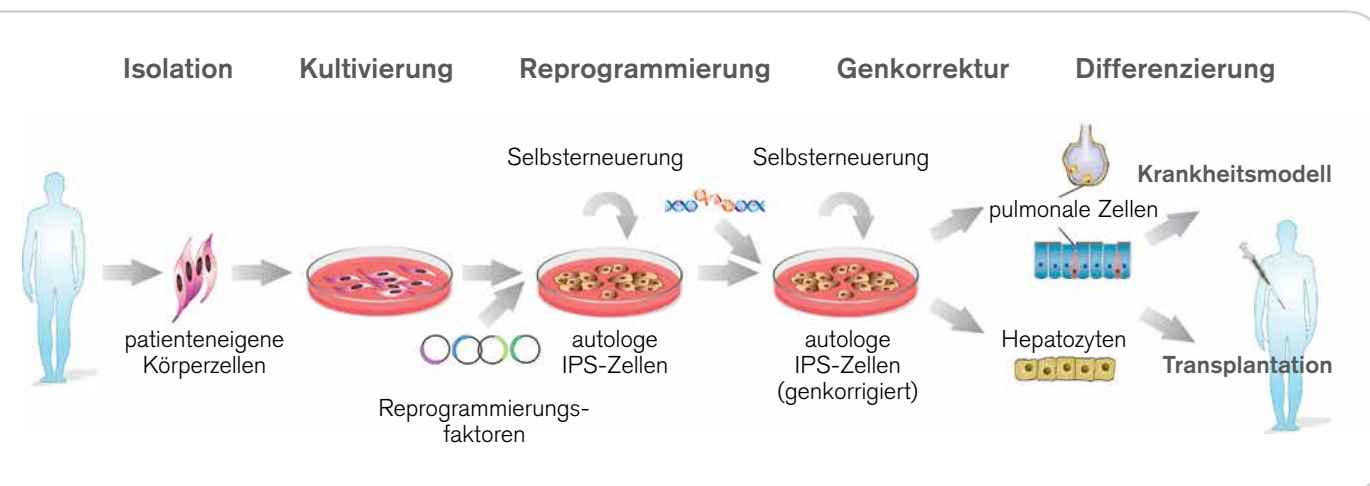
Ein möglicher Ausweg wurde vom japanischen Stammzellforscher Shinya Yamanaka aufgewiesen. Ihm ist es im Jahr 2006 gelungen, ausdifferenzierte Körperzellen in pluripotente Stammzellen, vergleichbar den Alleskönnern ES-Zellen, umzuwandeln.

Dank Yamanakas Forschungen erscheint die Zellersatztherapie heute in einem neuen Licht: Die induzierten, also künstlich erzeugten pluripotenten Stammzellen (kurz: iPS-Zellen) lassen sich nicht nur aus patienteneigenen Körperzellen gewinnen, sie lassen sich auch beliebig vermehren, genetisch korrigieren und wieder in Körperzellen umwandeln.

teneigenen Körperzellen gewinnen, sie lassen sich auch beliebig vermehren, genetisch korrigieren und wieder in Körperzellen umwandeln.

Tatsächlich sind iPS-Zellen nicht nur eine große Hoffnung für zukünftige Zelltherapien, sondern außerdem ein hervorragendes Werkzeug, um Details einer genetischen Erkrankung im Labor zu untersuchen, da sie das gesamte genetische Material eines Patienten einschließlich der krankmachenden Mutationen enthalten. Der Forschungsverbund CARPuD (Cellular Approaches for Rare Pulmonary Diseases), koordiniert von Prof. Ulrich Martin von der Medizinischen Hochschule Hannover, befasst sich mit iPS-Zellen und der Erforschung seltener Lungenerkrankungen. Das bundesweite Konsortium wird seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Förderprogramms Seltene Erkrankungen gefördert und vereint die Expertise von Wissenschaftlern aus drei deutschen Forschungsinstituten.

Gemeinsames Ziel der CARPuD-Wissenschaftler ist es, mithilfe der iPSC-Technologie eines Tages seltene Lungenerkrankungen, allen voran die vergleichsweise häufige Mukoviszidose sowie die selteneren Erkrankungen Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz und Surfactant-Defizienzen zelltherapeutisch behandeln zu können.



Personalisierte Zellersatztherapie für genetisch bedingte Lungenerkrankungen: Herstellung patientenspezifischer induzierter pluripotenter Stammzellen und Transplantation des gewünschten Zelltyps nach erfolgter Genkorrektur

Das Prinzip, das die Wissenschaftler dabei anwenden wollen, ist stets das Gleiche: Körperzellen von Patienten mit genetischen Lungenerkrankungen, zum Beispiel Fibroblasten des Bindegewebes, werden auf das Niveau von Stammzellen zurückgestuft.

Die so gewonnenen iPS-Zellen enthalten das gesamte Genom des Patienten. Gendefekte, die für die Erkrankung des Patienten verantwortlich sind, werden korrigiert. Erst dann werden die Zellen im Labor zu genau den Zellen ausdifferenziert, die beim Patienten geschädigt sind. Auf diese Weise entstehen korrigierte patienteneigene Lungenzellen, die im letzten Schritt der Zellersatztherapie reimplantiert werden und Zellen des kranken Gewebes ersetzen.

Die Projekte unter dem Dach von CARPuD sind klinisch hochrelevant und die Fortschritte der iPS-Technologie sind enorm, dennoch ist vor einer therapeutischen Anwendung am Patienten noch viel Arbeit nötig.

So haben die CARPuD-Forscher in der ersten Förderrunde zunächst Transplantations- und Differenzierungsverfahren vor allem an Zellen der Maus verbessert und die neue Technologie in Kleintiermodellen getestet, um ihre Erkenntnisse nun nach und nach auf humane Zellen zu übertragen. In der derzeit zweiten Förderphase wollen die Wissenschaftler nun vor allem patienteneigene menschliche iPS-Zellen gewinnen, diese zu den gewünschten krankheitsrelevanten Zelltypen umwandeln und Zelltherapien entwickeln. Ob sie diese bereits in den kommenden Jahren klinisch erproben können, wagen die Forscher nicht vorherzusagen. Dazu müssen sie z.B. noch lernen, iPS-Zellen effizienter in Lungenzellen umzuwandeln und Verfahren zu entwickeln, die krankhaften Zellen im Patienten gegen genkorrigierte Zellen auszutauschen.

Auch ist es notwendig, mehr Zell- und Gewebematerial von betroffenen Patienten zu sammeln.

Ein wichtiger Schritt hin zur Zellersatztherapie bei erblichen Lungenerkrankungen ist deshalb der Aufbau einer Patienten-Datenbank. Dort werden seit 2013 zum Beispiel Gewebeprobe gelagert, die während chirurgischer Eingriffe in die Lunge gewonnen wurden. Im Wesentlichen aber soll die Biobank eine Patienten-Fibroblasten-Bank werden. Die leicht zugänglichen Bindegewebszellen eignen sich gut, um aus ihnen iPS-Zellen für zukünftige Forschungsprojekte zu generieren.

Nach eigens für die Biobank entwickelten Standards werden die Proben aufgearbeitet und tiefgefroren. CARPuD-Forschern und anderen Wissenschaftlern dienen sie als Basis für iPS-Zellen, mit denen nicht nur Zellersatztherapien entwickelt werden sollen.

Die künstlich hergestellten Zellen sind außerdem hervorragende Miniatur-Labore, in denen die Mechanismen der seltenen Lungenerkrankungen außerhalb des menschlichen Körpers erforscht werden können. Und nicht zuletzt kann mithilfe der iPS-Zellen zukünftig auch nach neuen Wirkstoffen gesucht und die Wirkung dieser umfassend geprüft werden.

Die neue Form der Stammzellforschung bietet daher vielfältige Möglichkeiten, den Mechanismen seltener Erkrankungen auf die Spur zu kommen und Therapien zu ihrer Behandlung zu entwickeln. Die CARPuD-Wissenschaftler konzentrieren sich zurzeit auf die Entwicklung von Zellersatztherapien. Ihre Erkenntnisse und ihre Biobank kommen jedoch auch der Suche nach den Krankheitsmechanismen und Ursachen zugute.

TEILPROJEKTE:

- Zentralprojekt A: iPS-Plattform (PD Dr. T. Cantz und Prof. U. Martin, Hannover)
- Zentralprojekt B: Koordination (Prof. U. Martin, Hannover)
- Forschungsprojekte 1: Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD)**
 - *In vivo* Phänotypisierung von AATD (Prof. R. Bals, Homburg)
 - Zelluläre Verfahren für die Therapie von AATD (Prof. M. Ott, PD Dr. T. Cantz und Prof. A. Schambach, PhD, Hannover)
- Forschungsprojekt 2: Cystische Fibrose**
 - Funktionelle Analyse von hiPSC-abgeleiteten Atemwegsepithelzellen (Prof. M. Mall, Heidelberg)
 - Differenzierung von hiPSCs in Atemwegsepithelzellen (Prof. U. Martin, Hannover)
- Forschungsprojekt 3: Surfactant-Defizienzen**
 - Funktionelle Analyse von hiPSC-abgeleiteten AT2-Zellen (Prof. G. Hansen, Hannover)
 - Differenzierung von hiPSCs in AT2-Zellen (Prof. U. Martin, Hannover)

Biomaterial Bank (Prof. T. Welte)

KOORDINATION:

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Martin
Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)
REBIRTH – Center for Regenerative Medicine
Phone: +49 (511) 532-8820 (-8821)
E-mail: martin.ulrich@mh-hannover.de



PD Dr. med Tobias Cantz
REBIRTH Center for Regenerative Medicine
Phone: +49 (0)511 532-5251
E-mail: cantz.tobias@mh-hannover.de

Kraniofaziale Fehlbildungen



➤ Gegenstand des Forschungsverbundes FACE sind komplexe, syndromale Krankheitsbilder, die mit Auffälligkeiten des Schädels (lat. cranium), des Gesichts (lat. facies) und der Halsregion einhergehen.

Kraniofaziale Störungen, die nicht zur Gruppe der reinen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören, umfassen unter anderem Kieferfehlstellungen, fehlerhafte oder fehlende Zähne, Mängel bei der Verknöcherung von Gesichts- oder Schädelknochen sowie Gesichtsymmetrien. Hierzu gehören die Kraniosynostosen, die durch den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte definiert sind. Bei den betroffenen Säuglingen kommt es aufgrund eines abnormen Schädelwachstums zu Schädeldeformationen. Ist infolge des Platzmangels im Schädel auch die Gehirnentwicklung betroffen, kann es zu Entwicklungsstörungen kommen.

Ein weiteres Beispiel sind Krankheitsbilder, die auf Fehlbildungen der ersten beiden Kiemenbögen während der frühen Embryonalentwicklung zurückzuführen sind. Dazu gehört unter anderem das sogenannte Okulo-Aurikulo-Vertebrale (OAVS)/Goldenhar Syndromspektrum. Die klinischen Ausprägungen sind sehr heterogen und betreffen das Gesicht und Ohrstrukturen.

Kraniofaziale Fehlbildungen beruhen auf vielschichtigen Störungen von Entwicklungs- und anderen regulatorischen Prozessen. Die Störungen können Gene, Proteine, Gewebe und ganze Organstrukturen betreffen. Sie sind komplex, vielschichtig und selten. Betroffene findet man im gesamten Bundesgebiet, hingegen gibt es nur wenige klinische, chirurgische, genetische und molekulare Experten. Die exakte Diagnosestellung, das klinische Management, Behandlung und Verlaufskontrollen sowie die Grundlagenforschung zu diesen Erkrankungen sind bisher wenig effizient.

Ziele

Auf die FACE-Krankheitsbilder haben sich die universitären Zentren für seltene Erkrankungen in Freiburg, Essen, Tübingen, Köln und Berlin spezialisiert, die alle Partner im FACE-Verbund sind. Der FACE-Verbund umfasst sechs sich ergänzende Teilprojekte, deren Themenspektrum von der Grundlagenforschung über die Patientenversorgung bis hin zu Therapiestudien reicht. Zudem sind FACE-Wissenschaftler in dem EU-Projekt CRANIRARE eingebunden. Gemeinsames Anliegen von FACE und CRANIRARE ist es, das Verständnis der Genetik und Biologie der kraniofazialen Strukturen in der Medizin und der Gesundheitsversorgung zu fördern.

Eine wichtige Rolle spielen umfassende molekulargenetische Analysen zur Identifizierung neuer, den Erkrankungen zugrunde liegender Gene. Diese sollen entweder in bereits bekannte Signalwege eingeordnet werden oder Hinweise auf bislang unbekannte Signalwege liefern. Dabei können die Forscher auf die im Konsor-

tium bereits etablierte Methode des Next Generation Sequencings (NGS) zurückgreifen - eine Schlüsseltechnologie, die in den letzten Jahren durch enorme Geschwindigkeit und Probenumsatz die Entzifferung genetischer Informationen revolutioniert hat.

In einem Zebrafisch-Modell werden die neu entdeckten Gene und Signalwege, die an der Entstehung kraniofazialer Erkrankungen beteiligt sind, genauer charakterisiert. Die in der FACE-Grundlagenforschung gewonnenen Informationen sollen anschließend in Modelle übertragen werden, die mittelfristig als Basis für die Entwicklung und Testung neuer therapeutischer Strategien dienen.

Ein weiterer Schwerpunkt des Verbundes ist die Etablierung eines FACE Support-Centers. Dieses vertritt die Interessen der betroffenen Individuen mit kraniofazialen Fehlbildungen und vermittelt eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten und ihrer Familien unter Einbeziehung der Selbsthilfegruppen. Die Organisation von Workshops für Patienten und ihren Familien auf der einen Seite und Ärzten und Wissenschaftlern auf der anderen Seite erlaubt die direkte Kommunikation von Studien- und Forschungsergebnissen vom FACE-Konsortium zu den Patienten und anderen Experten. Ferner dient das Support Center als zentrale Stelle für die Sammlung von Erfahrungen von Patienten und hilft, diese Erfahrungen für die Forschung zugänglich zu machen. Am „Syndromtag Klinische Genetik“ im September 2013 wurde das FACE Support-Center der Öffentlichkeit vorgestellt.

Meilensteine

Alle Krankheitsbilder des FACE Verbundes gehören zur Gruppe der sehr seltenen Erkrankungen und ihre Versorgung ist häufig nicht zufriedenstellend, da Erfahrungen im Umgang mit den entsprechenden Krankheitsbildern limitiert sind.

Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer Bedeutung, dass beispielsweise der Verbundpartner in Tübingen die Patientenzahl einer kraniofazialen Erkrankungsgruppe, der Pierre-Robin-Sequenz (RS), in einem nationalen Register erstmalig erfasst und eine Studie zur Frühbehandlung der Erkrankung durchführt.

Die Pierre-Robin-Sequenz ist charakterisiert durch einen kleinen Unterkiefer, eine zurückliegende Zunge und optional durch eine Gaumenspalte. Dies führt zu schweren Atmungsbehinderungen und Wachstumsstörungen, im schlimmsten Fall auch zum Tod. Es gibt einige wenige Behandlungsansätze, deren Wirksamkeit bislang meist nicht durch objektive Verfahren geprüft wurde.

In einigen deutschen Zentren wird seit einigen Jahren ein Therapiekonzept verfolgt, das zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität von Kindern mit RS und ihrer Familien führt. Es handelt sich um eine spezielle, etwas längere Gaumenplatte mit integriertem Sporn (preepiglottic baton plate; PEBP), die in die Mundhöhle eingebracht wird, den Zungengrund nach vorne drückt und so die Enge im Rachen beseitigen hilft. Hiermit scheint erstmals eine überzeugende Lösung für Säuglinge mit Pierre-Robin-Sequenz gefunden zu sein, die eine schonende Alternative zu den international propagierten, meist sehr aggressiven operativen Verfahren darstellt.

Obwohl die Effektivität im Rahmen einer randomisierten Studie nachgewiesen wurde, gibt es bislang keine Daten zur Effizienz dieser Behandlung im breiten multizentrischen Einsatz. Forschungsziel des Teilprojektes ist es daher, die Wirksamkeit der Gaumenplattentherapie auf die obstruktive Schlafapnoe abzuschätzen.

Ausblick

Das Studium der fein abgestimmten zeitlichen und räumlichen Signalwege, die an der Entwicklung der Strukturen im Kopf-/Hals-Bereich beteiligt sind, ist entscheidend für das Verständnis menschlicher kraniofazialer Fehlbildungen.

Langfristig sollen *in vivo* und *in vitro* Krankheits-Modelle entwickelt werden, um die Ergebnisse für die Patienten in Form schonender und innovativer Therapien nutzbar zu machen. Das FACE Support-Center schafft einen Mehrwert für die Wissenschaft und soll die Organisation der Selbsthilfe und der medizinischen Versorgung von Patienten mit kraniofazialen Erkrankungen nachhaltig verbessern.



Die Identifizierung der an kraniofazialen Fehlbildungen beteiligten Gene und Signalwege ist ein erster Schritt zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Die Forscher des Verbundes FACE können hierbei auf innovative Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung zurückgreifen.

Foto: iStockphoto

TEILPROJEKTE:

- Molekulare Pathogenese kraniofazialer Ziliopathien (PD Dr. E. Lausch, Freiburg)
- Erkrankungen des ersten und zweiten Kiemenbogens (Prof. D. Wieczorek, Duisburg-Essen)
- Etablierung eines FACE Support Centers (Prof. D. Wieczorek, Duisburg-Essen)
- Molekulare Pathogenese syndromaler Kraniosynostosen (Prof. B. Wollnik, Köln)
- Pathogenese kraniofazialer Malformationen (Prof. S. Mundlos, Berlin und Prof. E. Klopocki, Würzburg)
- Nationales Register und Kohortenstudie zur Prävalenz und Frühbehandlung der Robin Sequenz (Prof. C. Poets, Tübingen)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Bernhard Zabel
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Universitätsklinikum
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Klinik I: Sektion Pädiatrische Genetik

Mathildenstr. 1 | 79106 Freiburg
Phone: +49 (0)761 270 – 43910
Fax: +49 (0)761 270 – 44710
E-mail: bernhard.zabel@uniklinik-freiburg.de



Genetische Modifikation des CFTR Gens zur Langzeit-Korrektur bei zystischer Fibrose



➤ **Mukoviszidose (oder zystische Fibrose, CF) ist eine angeborene Erkrankung, die in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa 1: 2.500 Neugeborenen vorkommt. Damit zählt sie zu den seltenen Erkrankungen, ist unter diesen aber eine der häufigsten. In Deutschland haben rund 8.000 Menschen Mukoviszidose. Mehr als 4 Millionen Bundesbürger können diese unheilbare Krankheit potenziell weitervererben.**

Die Erkrankung ist bedingt durch eine Veränderung des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – Gens. Dieses Gen dient als Bauplan für das CFTR-Protein, einem Ionenkanal, der den Durchtritt von Chlorid-Ionen durch die Zellmembran aus dem Zellinneren in die Umgebung der Zelle erlaubt. Zudem hat das Protein einen regulierenden Einfluss auf den Austausch der Natriumionen von Zellen der Deck- und Drüsenorgane: Die Ionen ziehen Wasser aus den umliegenden Zellen an sich und beeinflussen damit die Flusseigenschaften aller Körpersekrete, die von sogenannten exokrinen Drüsen abgegeben werden. Bei CF-Patienten ist wegen des defekten Chlorid-Ionenkanals der Ionenaustausch gestört und dadurch der Wassergehalt der Drüsensekrete erniedrigt. Die Auswirkungen betreffen zahlreiche Körperfunktionen.

Ein erster Hinweis auf CF ist die oft salzig schmeckende Haut von Neugeborenen, denn die Störung des Ionenaustausches an den Schweißdrüsen führt zu einem erhöhten Salzverlust über den Schweiß. Dies wird mittels Schweißtest zur Diagnostik von CF genutzt. Bereits im Säuglingsalter zeigt die Mehrzahl der betroffenen Patienten eine Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse, in deren Folge es zu Problemen bei der Verdauung und der Aufnahme der Nährstoffe über den Darm kommt. Dies führt, unbehandelt, zu einer Gedeihstörung der betroffenen Kinder.

In den Atemwegen kommt es bereits im Säuglingsalter zu einer obstruktiven Symptomatik mit Überblähung der Lunge. Dies ist bedingt durch eine gestörte Selbstreinigung der Bronchien und eine Entzündungsreaktion in den kleinen Atemwegen. Bei manchen Kindern können sehr quälende Hustenepisoden hinweisend auf die zugrunde liegende Erkrankung sein.

Im weiteren Verlauf kommt es neben viralen Infektionen zu wiederholten bakteriellen Infektionen der Atemwege. Begünstigt werden diese durch eine für CF typische Überreaktion des Immunsystems, das auf Dauer das Lungengewebe schädigt und anfällig für weitere Infektionen macht. Der Verlauf der Lungenerkrankung ist bei 90-

95 % der CF-Patienten der wesentliche Faktor, der die Lebensqualität und Lebenserwartung bestimmt: Die Lebenserwartung der CF-Patienten, die in den 1950er Jahren noch bei deutlich unter 20 Jahren lag, ist durch verbesserte therapeutische Konzepte, neue Medikamente sowie einer Behandlung in Spezialzentren auf über 40 Jahre in Mitteleuropa angestiegen.

Im Verbundprojekt GALENUS arbeiten deutschlandweit Wissenschaftler aus den Bereichen Kinderheilkunde, Biotechnologie, Tierphysiologie und pharmazeutische Forschung zusammen. Ihr gemeinsames Ziel ist eine genetische Korrektur betroffener somatischer Stammzellen bei CF. Ausgehend von den zu Grunde liegenden genetischen Veränderungen werden zwei Strategien verfolgt: Im ersten Ansatz soll die gesunde („Wildtyp-“) Sequenz des CFTR-Gens in die Oberflächenzellen der Luftwege, bevorzugt Stammzellen, eingeschleust werden (Paul Ehrlich Institute; Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München). Neben der korrekten Gensequenz liefern die Forscher den Zellen auch das nötige Werkzeug – das Enzym Transposase - zum Einbau des Gens in ihr Genom. Besitzt eine Zelle das Wildtyp-Gen, so kann sie auch korrekt gefaltete und verarbeitete CFTR-Proteine herstellen und die für CF typischen Ionensekretionsstörungen beheben. Dieser experimentelle Ansatz wird zunächst an Mäusen getestet, denen die molekularen Bestandteile der Therapie über die Atemwege (Vernebelung) verabreicht werden (Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München). Um zu überprüfen, ob eine Reparatur des defekten CFTR-Gens tatsächlich zu einer funktionellen Wiederherstellung des CFTR-Kanals führt, messen Forscher am Institut für Tierphysiologie der Universität Münster anschließend die elektrophysiologischen Veränderungen an den korrigierten Zellen.

Eine Schwierigkeit bei diesem Verfahren ist die relativ geringe Effizienz beim Einschleusen von DNA in die Zelle. DNA kann die gewünschte Funktion erst im Zellkern erfüllen. Dessen Membran stellt jedoch eine schwer zu überwindende Barriere dar.

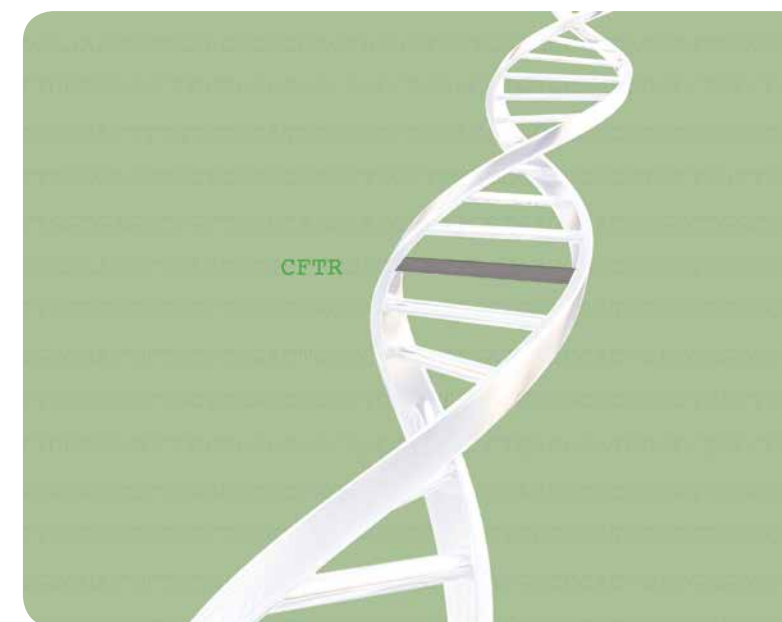
Daher greifen die Wissenschaftler auf eine neue Methode, die sogenannte SNIM® mRNA-Technologie (ethris GmbH, Martinsried) zurück. Anstelle der DNA schleusen sie das zugehörige mRNA-Transkript in die Zelle, dessen Bestimmungsort das Zellplasma ist. Damit lässt sich der Umweg über die Kernmembran vermeiden. SNIM® mRNAs sind therapeutisch nutzbare, synthetisch hergestellte Nukleinsäuren. Beim oben beschriebenen Verfahren wird die Information zur Herstellung der Transposase in Form von SNIM® mRNA in die Oberflächenzellen der Lunge eingebracht. Mit deren Hilfe produzieren die Zellen das Enzym, das dann den Einbau des intakten CFTR-Gens in das Genom übernimmt.

Mit dem zweiten Ansatz soll eine genetische Korrektur des defekten CFTR-Gens in Stammzellen des blutbildenden Systems erreicht werden, um dadurch die bei CF abnorme Immunantwort zu korrigieren. Evaluiert wird dieses Verfahren in einem Infektionsmodell bei CF-Mäusen (Medizinische Hochschule Hannover). Mit Hilfe von „Designer“-Nukleasen (sogenannten Transcription Activator-like Effector Nukleasen; TALENs) – Enzymen, die an vorgegebenen Stellen im Genom DNA-Doppelstrangbrüche einführen können - erfolgt die genetische Korrektur direkt im mutierten CFTR-Gen (Universitätsklinikum Freiburg) der entnommenen Stammzellen. Darin unterscheidet sich dieser Therapieansatz vom ersten Ansatz, bei dem die gesamte Wildtyp-Sequenz des CFTR-Gens in das Genom der respiratorischen Zellen eingeschleust wird.

Aktuell werden die skizzierten Therapieansätze in Mäusen getestet. Das langfristige Ziel von GALENUS ist jedoch die Etablierung klinisch relevanter Gentherapieprotokolle zur dauerhaften Korrektur des CFTR-Gendefekts - damit Mukoviszidose irgendwann keine unheilbare Krankheit mehr ist.

TEILPROJEKTE:

- *In vivo*-Applikation von Nukleinsäuren für die Langzeit-Expression von CFTR (Prof. J. Rosenecker, LMU München)
- Optimierung stabilisierter nicht-immunogener mRNA zur Verbesserung der Sleeping Beauty Transposition und ZFN-vermittelten Genkorrektur (Dr. C. Rudolph, Planegg)
- Sleeping Beauty Transpositions-basierte Ansätze für die *in vivo*-Gentherapie von Cystischer Fibrose (Dr. Z. Ivics, Langen)
- Gezielte Genommodifikation zur Korrektur des Immunphänotyps (Prof. T. Cathomen, Freiburg)
- Funktionaler Nachweis der CFTR-Korrektur nach genetischer Modifikation von Epithelzellen bei Cystischer Fibrose (Prof. WM Weber, Münster)
- Funktionelle Evaluation des Gentransfers in CF-Mäusen in einem Infektionsmodell (Prof. B. Tümmler, Hannover)



Mutationen im CFTR-Gen, die einen defekten Chlorid-Ionenkanal zur Folge haben, führen zum Krankheitsbild der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). Diese Störung im Chlorid-Ionenkanal führt zu einer Beeinträchtigung zahlreicher Körperfunktionen. Betroffen sind vor allem die Atemwege, aber auch das Verdauungssystem. Galenus untersucht mit Hilfe moderner Verfahren der Molekularbiologie, ob die fehlerhafte genetische Information in den Stammzellen des Körpers korrigiert werden kann, um somit langfristig eine neue Therapie für Patienten mit zystischer Fibrose zu entwickeln.

Foto: iStockphoto

KOORDINATION:

Prof. Dr. Joseph Rosenecker
Klinikum der Universität München
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen
Kinderspital

Lindwurmstr. 4
80337 München

Phone: +49 (0)89 5160-7711

E-mail: joseph.rosenecker@med.uni-muenchen.de

Neue Rufnummern ab 1.6.2014!

Zentrale: 089 4400 – 0



Leichtketten-Amyloidose

➤ Die systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose ist eine Eiweiß-Ablagerungserkrankung und wird durch eine Erkrankung des Knochenmarks verursacht: Im Knochenmark sind dabei Zellen des Immunsystems (meist Plasmazellen) krankhaft verändert und leicht vermehrt. Sie produzieren anstelle von wirksamen Antikörpern fehlgefaltete Eiweiße, die sogenannten Leichtketten, und geben diese ins Blut ab. Diese lagern sich als sogenanntes Amyloid in verschiedenen Organen ab und schädigen sie nachhaltig. Da die anfänglichen Symptome zunächst unspezifisch sind, wird die Erkrankung oft erst spät diagnostiziert.

Die Erkrankung ist sehr selten. Man schätzt, dass die Erkrankung jährlich bei etwa 800 Menschen in Deutschland festgestellt wird. Alle Organe (außer das Gehirn) können befallen werden. Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Herzbefall ist besonders schlecht, mehr als die Hälfte verstirbt innerhalb weniger Jahre an Herzversagen.

Die etablierte Behandlung besteht darin, die krankhaft veränderten Immunzellen durch eine Chemotherapie zu zerstören und so die weitere Bildung von Amyloid zu verringern oder zu stoppen. Dies gelingt bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Allerdings wird das bereits vorhandene Amyloid vom Körper nur in geringem Maße abgebaut, die Organfunktionen können sich daher meist nicht vollständig erholen.

Momentan existiert kein Behandlungsverfahren, um Amyloid aus den Organen abzubauen bzw. die schädlichen Eiweiße überhaupt erst daran zu hindern, sich in den Organen festzusetzen. Dazu weiß man noch zu wenig über die molekularen Vorgänge bei der Ablagerung und die Eigenschaften des Amyloids.

Zielsetzung

Die insgesamt sieben GERAMY-Arbeitsgruppen aus Heidelberg, Kiel, Ulm, München und Berlin arbeiten seit Mai 2012 eng vernetzt und mit verschiedensten innovativen Methoden unter anderem daran, Aufbau und Struktur des AL-Amyloids aufzuklären, Ansatzpunkte für Medikamente zu identifizieren, genetische Veränderungen zu analysieren und neue Wirkstoffe zu entdecken und zu testen.

Durchführung einer klinischen Studie mit der Grüntee-substanz EGCG

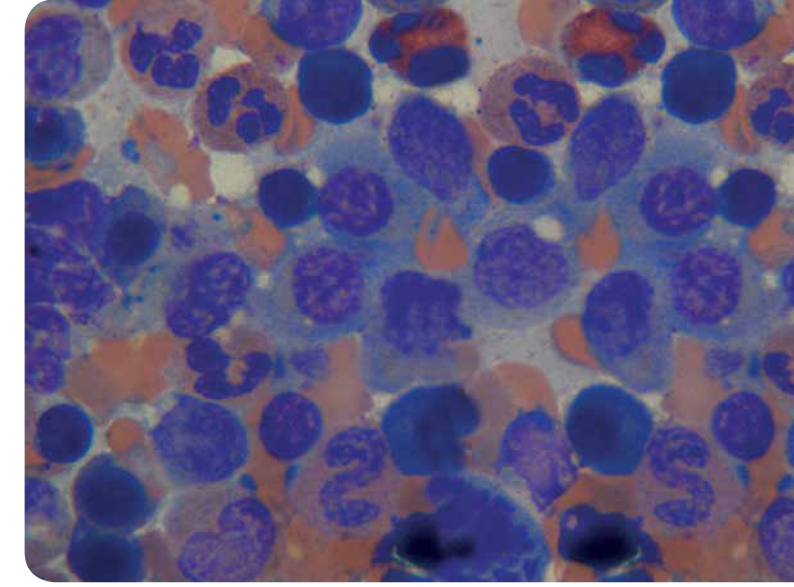
Ein Wirkstoff, der im Rahmen dieses vom BMBF mit 1,7 Millionen Euro geförderten Großprojekts untersucht werden soll, ist ein Inhaltsstoff aus grünem Tee, das Epigallocatechingallat (EGCG). Vorarbeiten der Verbundpartner haben gezeigt, dass EGCG im Reagenzglas fehlgefaltete Eiweiße, sogenannte Protofibrillen, daran hindern kann, sich zu Amyloidfibrillen zusammen zu lagern.

Anlass zur Hoffnung geben auch die Berichte einzelner AL-Patienten, bei denen die Herzwanddicke nach regelmäßigem Grüntee-Konsum zurückging. Im Rahmen des Forschungsverbundes soll eine randomisierte klinische Studie mit AL-Amyloidose-Patienten klären, ob dieser Effekt objektivierbar ist und ob die unterschiedlichen Eiweiße individueller AL-Patienten gleichermaßen auf Behandlung mit EGCG reagieren.

Bis zur Zulassung eines Medikaments ist es jedoch noch ein weiter Weg: EGCG ist instabil und wird vom Körper nicht immer ausreichend aufgenommen.

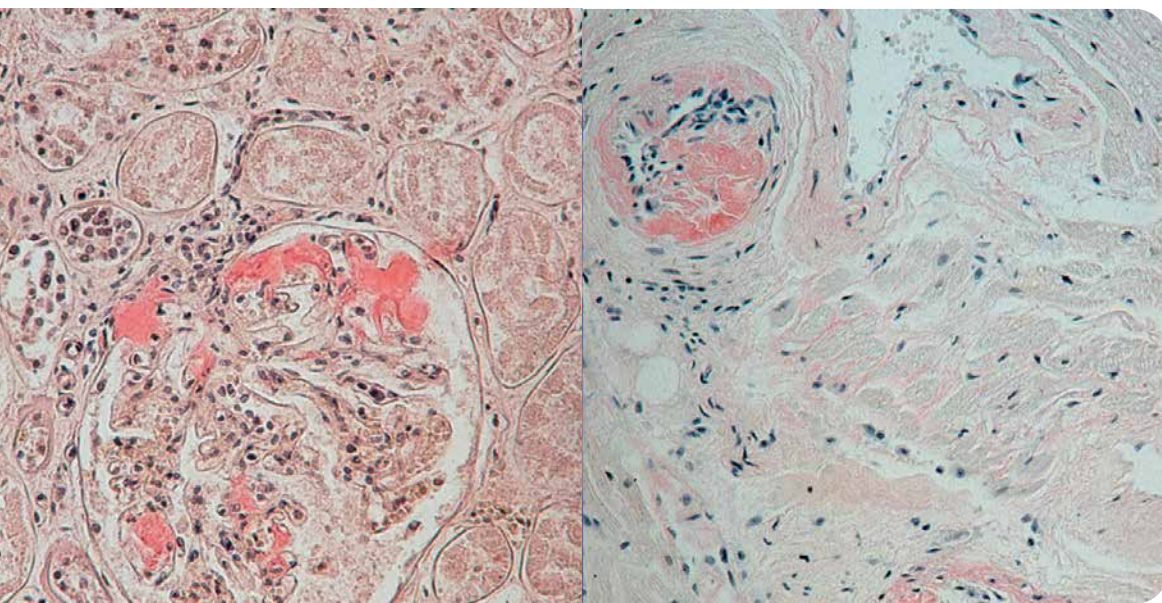
Im Forschungsverbund sollen daher neue Wirkstoffe mit den Eigenschaften des EGCG identifiziert werden, die sich besser als Medikament eignen. Die Ergebnisse des Forschungsverbunds kommen unter Umständen nicht nur Patienten mit Amyloidose zugute: Amyloidablagerungen spielen auch bei der Krankheitsentstehung von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Diabetes mellitus eine Rolle.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die strukturelle Untersuchung der Amyloidfibrillen, die für die Entwicklung der Amyloidose-Erkrankung entscheidenden fehlgefalteten Eiweiße. Ziel ist es hierbei, deren genaue Struktur und natürliche Variabilität aufzuklären. Dabei werden Fibrillen untersucht, die entweder unter kontrollierten Bedingungen *in vitro* gewachsen oder aus Patientenmaterial extrahiert wurden. Die dabei vor allem verwendete Methode ist die hochauflösende Elektronenmikroskopie. Obwohl



Fehlgefaltete Eiweiße werden von Plasmazellen des Knochenmarks produziert

das primäre Ziel dieses Teilprojekts in der Grundlagenforschung liegt und dem besseren Verständnis der Krankheitsmechanismus dient, können genaue Erkenntnisse über das auslösende Agens natürlich langfristig auch der Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe sein.



Amyloid-Ablagerungen treten in verschiedenen Organen auf. In einem Nierenglomerulum (links) und in einem Blutgefäß (rechts) wurden die Ablagerungen durch Färbung mit Kongorot als hellrote Strukturen sichtbar gemacht.

TEILPROJEKTE:

- Prospektiv-randomisierte Studie zur Therapie mit EGCG vs. Placebo bei Patienten mit AL-Amyloidose des Herzens (PD Dr. S. Schönland, Heidelberg)
- Genetische Untersuchung monoklonaler Plasmazellen zum besseren Verständnis der Amyloidogenese bei der AL-Amyloidose (Prof. A. Jauch, Heidelberg)
- Klassifikation der systemischen AL-Amyloidosen durch Gewebsuntersuchungen mittels MALDI im Amyloid Register Kiel (Prof. C. Röcken, Kiel)
- Hochauflösende Untersuchung der strukturellen Homogenität und Polymorphismen von AL-Amyloid-Fibrillen (Prof. M.Fändrich, Ulm)
- MAS Festkörper-NMR Untersuchungen von AL-Amyloid-Fibrillen und deren Wechselwirkung mit kleinen modulierenden Molekülen (Prof. B. Reif, TU München)
- *In vitro* Untersuchung zur sequenzspezifischen Therapie der AL-Amyloidose (Prof. J. Bieschke, Berlin und St. Louis)
- Identifizierung neuer kleiner modulierender Moleküle für die Leichtketten-Aggregation bei AL-Amyloidose (Prof. E. Wanker, Berlin)

KOORDINATION:

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Schönland
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Amyloidose-Zentrum
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Phone: +49 (0)6221 568001
E-mail: stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de
Internet: www.amyloidose-zentrum.de



Hoffnung für die Augen



➤ **Das Sichtfeld verkleinert sich, die Sehschärfe schwindet, Schatten trüben den Blick, die Nacht wird immer dunkler – die Symptome seltener Erkrankungen der Netzhaut können sehr unterschiedlich sein und sind Ausdruck der Heterogenität dieser Erkrankungsgruppe. Da gibt es den Patienten, der alleine keine Straße überqueren, wohl aber eine Zeitung lesen kann; oder denjenigen, der sich im Haus sicher bewegt, doch bei Sonnenschein nahezu blind durch den Garten irrt; wieder andere erkennen zwar den Nachbarn nicht, können aber doch mit dem Fahrrad nach Hause radeln.**

Wer von einer seltenen Netzhauterkrankung betroffen ist, gilt anfangs schnell als unglaubwürdig. Das ändert sich oft erst dann, wenn die Sehbehinderung so weit fortgeschritten ist, dass er seinen Beruf nicht mehr ausüben kann oder Menschen, die ihm nahe stehen nur noch an der Stimme erkennt. Selbst Augenärzte tun sich mit der Diagnose schwer. Denn erbliche Netzhauterkrankungen sind so selten und vielfältig, dass sie ihnen im medizinischen Alltag kaum begegnen.

Rund 30.000 bis 40.000 Menschen leiden in Deutschland an einer seltenen Netzhauterkrankung. Veränderungen in ihrem Erbgut (Mutationen) führen dazu, dass die Sehzellen (Photorezeptoren) der Netzhaut (Retina) nach und nach absterben und Licht- und Farbreize nicht mehr korrekt weiterleiten. Die genetischen Ursachen sind so vielfältig, dass beispielsweise allein für die Unterform Retinitis pigmentosa, bei der die Patienten an Nachtblindheit und fortschreitender Gesichtsfeldverengung leiden, bisher bereits 47 verschiedene Gene identifiziert wurden. Die Seltenheit auf der einen Seite und die Vielfalt an möglichen



Erbliche Netzhauterkrankungen stellen eine heterogene Gruppe meist seltener Netzhauterkrankungen dar.

Foto: iStockphoto

genetischen Ursachen und Ausprägungen auf der anderen Seite fordert auch die Wissenschaft heraus: „Die Forscher müssen eine geeignete Therapie finden, obwohl noch kein zuverlässiges Diagnoseschema existiert, und andererseits hochmoderne Diagnose-technologien entwickeln, obwohl noch nicht alle genetischen Ursachen aufgeklärt sind.

Im Forschungsverbund HOPE fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) deshalb bereits seit 2009 innovative Ansätze, die die klinische und diagnostische Forschung zu erblichen Netzhauterkrankungen eng mit der Grundlagenforschung verzahnt, so dass Erkenntnisse aus den einzelnen Fachbereichen unmittelbar in die Forschungen der Partner einfließen können.

Bereits in der ersten Förderrunde erzielte der Forschungsverbund aus Partnern in Mainz, Alzenau, Regensburg und Tübingen vielversprechende Ergebnisse. Die HOPE-Forscher sind deshalb zuversichtlich, dass sie mit diesem Wissen in den kommenden Jahren tatsächlich Diagnose- und Therapieformen entwickeln können, um Patienten mit unterschiedlichen erblichen Netzhauterkrankungen zu versorgen. Denn bis heute sind alle Formen erblicher Netzhauterkrankungen unheilbar und kaum aufzuhalten. Bei ihren Forschungen verfolgen die HOPE-Forscher im Wesentlichen drei Ansätze.

1. Die Grundlagenforschung

Langfristig kann eine erbliche Erkrankung nur therapiert werden, wenn die Ursachen für das Leiden bekannt sind. Die molekulargenetische Analyse spielt daher bei der Erforschung seltener Erkrankung eine besondere Rolle.

Am Beispiel der Retinitis pigmentosa (RP), die vergleichsweise häufig vorkommt, genetisch aber enorm komplex ist, suchen Tübinger HOPE-Forscher daher nach genetischen Veränderungen, die an der Zerstörung des Netzhautgewebes bei RP-Patienten ursächlich beteiligt sind oder den Verlauf der Erkrankung maßgeblich beeinflussen. Möglich machen diese Analysen hochmoderne und besonders effiziente Screening-Technologien, wie sie auch in der Diagnostik angewendet werden. Die gewonnenen Informationen fließen in eine Datenbank ein, die durch einheitliche Standards eine bundesweite Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet.

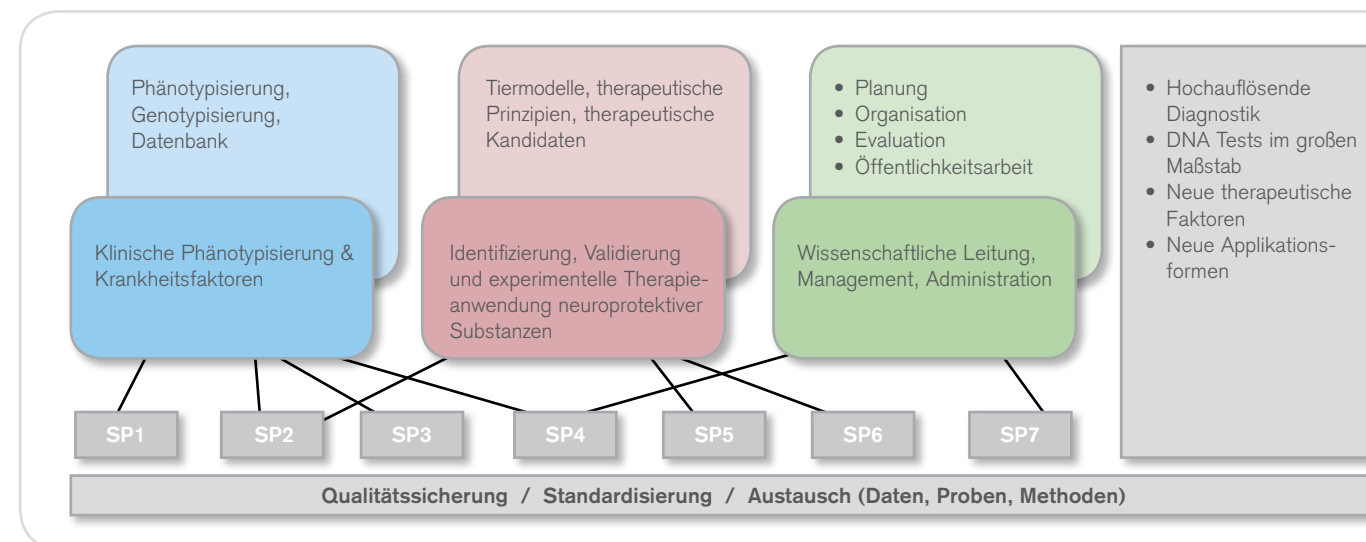
2. Die Diagnoseforschung

Viele erbliche Netzhauterkrankungen beginnen im Kindes- oder Jugendalter mit kaum merklichen Verschlechterungen der Sehleistung. Eine möglichst sensitive und frühzeitige Diagnose soll eines Tages sicher stellen, dass Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen so schnell wie möglich behandelt werden können, um ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten.

Dabei verknüpfen die Wissenschaftler Messergebnisse über die Sehleistung des Auges mit morphologischen und molekulargenetischen Befunden. Diese Korrelation macht die Diagnose immer präziser. Parallel sollen biologische Marker entwickelt werden, mit denen sowohl der Verlauf einer Erkrankung als auch die Wirkungsweise von Therapien möglichst sensitiv verfolgt werden können. HOPE-Wissenschaftler untersuchen dies beispielhaft an der sogenannten Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, bei der zuerst die Photorezeptoren im Sehzentrum absterben.

3. Die Suche nach Therapien

Bereits in der ersten Förderphase ist es HOPE-Wissenschaftlern gelungen, Wirkstoffe zu finden, die neurotroph wirken, also die Vitalität und das Überleben der Nervenzellen fördern. Mithilfe sogenannter CellBeads® (zelluläre Implantate, die einen Wirkstoff langsam aber stetig direkt am Wirkort abgeben) sollen die Wirkstoffe nun am Tiermodell *in vivo* getestet werden. Doch der Zerfall der Sehzellen kann bei Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen über neurotrophe Substanzen allein nicht aufgehalten werden. Deshalb haben sich die HOPE-Forscher mit anderen Kollegen vernetzt, die parallel dazu Strategien der Zelltransplantation bzw. gentherapeutische Behandlungsansätze verfolgen, um so die Hoffnung, die Funktion von Photorezeptoren zumindest bei einigen der erblich bedingten Netzhauterkrankungen aufrecht zu erhalten. Die neuen Ansätze der HOPE-Forscher stimmen zuversichtlich: Hochmoderne Technologien, neue Erkenntnisse in der Human-genetik und die leichte Zugänglichkeit der Retina für chirurgische Eingriffe und Therapien helfen den Forschern bei der Verbesserung der Diagnoseverfahren, der Früherkennung und der Entwicklung neuer biologischer Arzneimittel.



Arbeitsbereiche und Vernetzung der Teilprojekte (SP) im Forschungsverbund HOPE

TEILPROJEKTE:

- Neue Progressions-Marker und therapeutische Fenster für Zapfen-Stäbchen-Dystrophien (Prof. E. Zrenner, Tübingen)
- Translation neuer diagnostischer Verfahren und Evaluation experimenteller Therapien bei erblichen Netzhauterkrankungen (Prof. M. W. Seeliger, Prof. U. Wolfrum, Mainz)
- Etablierung einer integrierten molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Netzhauterkrankungen (Prof. B. Weber, Regensburg)
- Aufklärung der genetischen Komplexität hereditärer Netzhauterkrankungen: Neue Krankheitsgene und Modifizierfaktoren (Prof. B. Wissinger, Tübingen)
- Entwicklung zellbasierter neuroprotektiver Therapieansätze gegen retinale Degeneration (Prof. M. Ueffing, Tübingen)
- Herstellung von CellBeads für präklinische Untersuchungen und klinische Anwendung (Dr. C. Wallrapp, Alzenau)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Bernd Wissinger
 Universitätsklinikum Tübingen
 Department für Augenheilkunde
 Forschungsinstitut für Augenheilkunde
 Molekulargenetisches Labor
 Röntgenweg 11
 72076 Tübingen
Phone: +49 (0)7071 29-85032
Fax: +49 (0)7071 29-5725
E-mail: wissinger@uni-tuebingen.de
Internet: www.rd-hope.de



Imprinting-Erkrankungen

Netzwerk Imprinting-Erkrankungen

Fehler in der elterlichen Prägung

Die meisten Gene im menschlichen Erbgut gibt es zweimal. Fehler im Erbgut können daher in der Regel rasch ausgeglichen werden. Nicht so bei elterlich geprägten Genen. Diese gibt es nur einmal; sind sie beschädigt, kann das schwerwiegende Folgen für den Menschen haben. Im Netzwerk Imprinting-Erkrankungen wollen Wissenschaftler herausfinden, wie es zu den Fehlern im natürlichen Prägemechanismus kommt.

Kein Boxen, kein Treten, keine Ferse, die ihre Bauchdecke wölbt – es ist nicht das erste Kind der jungen Frau und sie spürt sofort, dass etwas nicht in Ordnung ist. Ärzte bestätigen: Das Kind ist extrem ruhig und sehr klein. Als es geboren wird, ist seine Körperpannung gering, es schreit kaum – es hat PWS, das Prader-Willi-Syndrom.

Nur etwa eines von 12.000 Kindern kommt in Deutschland mit dem Prader-Willi-Syndrom zur Welt. Die seltene Erkrankung ist gekennzeichnet durch Kleinwuchs, eine schwache Muskulatur, ein fehlendes Sättigungsgefühl sowie geistige Entwicklungsstörungen. PWS ist eine Laune der Natur. Es wird in der Regel nicht vererbt; es geschieht einfach.

Bei der Befruchtung einer Eizelle mit einer Samenzelle werden die väterlichen und mütterlichen Gene addiert. In einer Körperzelle liegt jedes Gen also zweimal vor – eine Kopie stammt von der Mutter, die andere vom Vater. Tritt ein Fehler auf, kann dieser in vielen Fällen von der anderen Kopie ausgeglichen werden.

Bei etwa 100 Genen des menschlichen Körpers ist das allerdings nicht möglich. Der Grund: Ihre väterliche oder mütterliche Kopie wurde bereits bei der Entwicklung der Keimzelle durch einen natürlichen Prozess still gelegt. Wissenschaftler sprechen in diesem Fall von einer väterlichen oder mütterlichen Prägung oder auch Imprinting. Da es stets noch eine Kopie des anderen Elternteils gibt, fällt die genetische Prägung in der Regel nicht auf.

Ein Defekt der aktiven Kopie oder die fälschliche Aktivierung der stummen Kopie können aber zu schweren geistigen und körperlichen Entwicklungsstörungen führen. Ausgerechnet die elterlich geprägten Gene tragen die Informationen für wichtige Stoffwechsel- und Wachstumsprozesse. Dies erklärt die besondere Symptomatik von Prader-Willi-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder Silver-Russell-Syndrom.

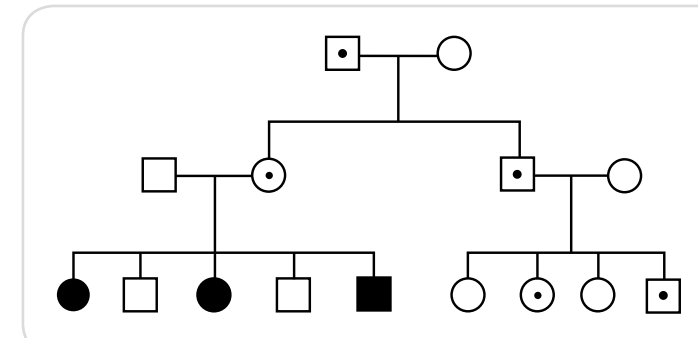
Im Forschungsverbund Imprinting-Erkrankungen wollen deutsche Wissenschaftler nun herausfinden, wie es zu Fehlern im natürli-

chen Prägemechanismus kommen kann. Viele Imprint-Fehler scheinen tatsächlich eine Laune der Natur zu sein. Dabei können unterschiedliche Fehlprägungen ganz ähnliche Symptome hervorrufen. Allen gemein sind vor allem Wachstumsstörungen. Doch welche Mechanismen spielen dabei eine Rolle? Sind Imprinting-Erkrankungen wirklich nur eine Laune der Natur? Gibt es also keine Risikofaktoren, die vermieden werden könnten?

Drei Phasen in der Entwicklung von Ei- und Samenzelle scheinen für das Imprinting besonders kritisch zu sein: Die Löschung der elterlichen Prägung zu Beginn der Keimbahnentwicklung, die Neuetablierung der Prägung während der Bildung der Keimzellen und die Zeit kurz nach der Befruchtung der Eizelle. Doch was geschieht in diesen Phasen? Welche Faktoren spielen bei der Prägung eine Rolle? Vergleiche von Patientendaten und neuerdings auch Untersuchungen an Neuronen, die die Wissenschaftler aus induzierten, also künstlich erzeugten, pluripotenten Stammzellen (iPSC) gewinnen, könnten helfen, die Antworten auf ihre Fragen zu finden. Mit ihrer Hilfe lassen sich Krankheitsmechanismen an patienteneigenen, voll ausgebildeten Nervenzellen im Labor studieren.

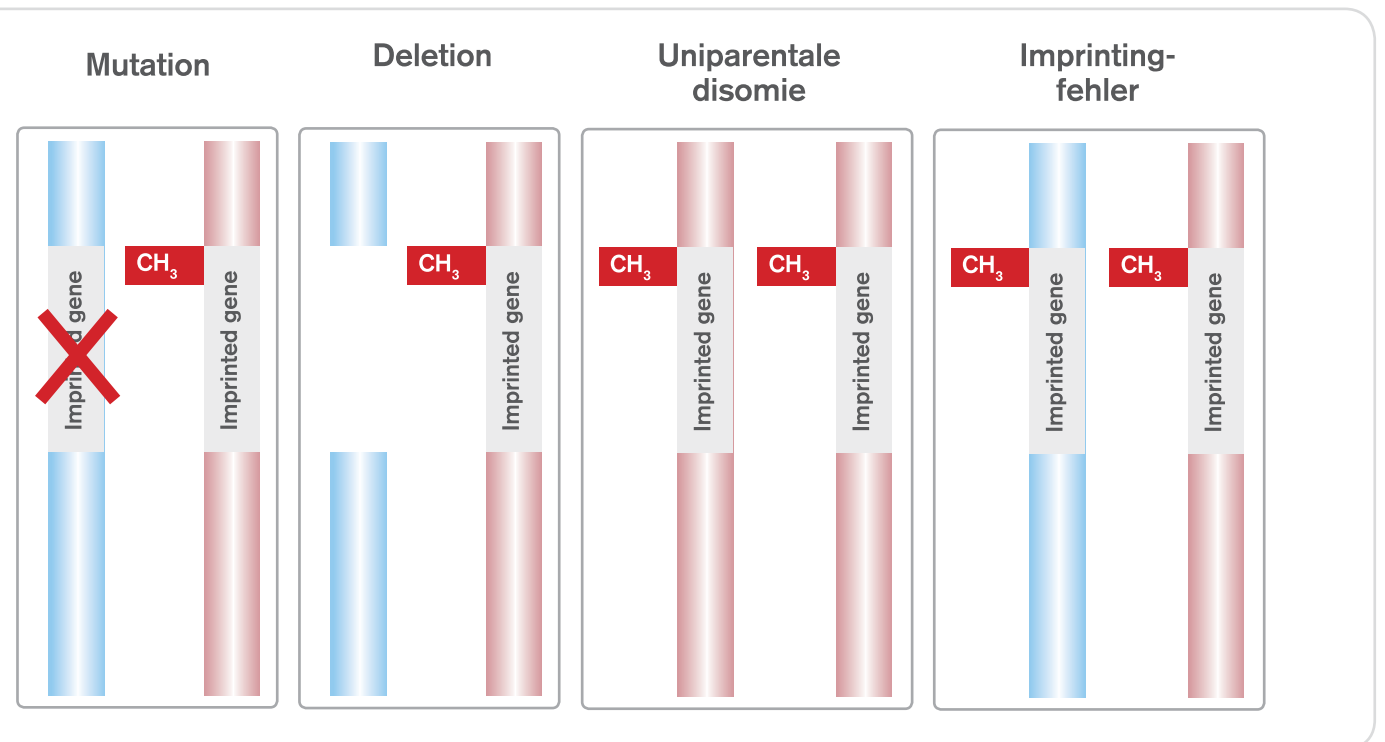
Sicher ist: Auch Mutationen an Elementen, die den Prägemechanismus während der Phasen der Keimzellentwicklung regulieren, können die genetische Prägung eines Menschen durcheinander bringen. Solche Mutationen betreffen sogenannte cis-Elemente, die eine chromosomale Region kontrollieren.

Inzwischen sind auch multiple Imprinting-Fehler bekannt. Diese lassen sich weder mit einer Laune der Natur noch mit einer cis-Mutation erklären. Die Forscher vermuten, dass hier ein Gen mutiert ist, das die Bauanleitung für ein Protein trägt, das offenbar im gesamten Imprinting-Prozess eine entscheidende Rolle spielt. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass Umweltfaktoren zu einer fehlerhaften Prägung führen können.



Familiäre Imprinting-Erkrankung, die nur nach Vererbung der Mutation durch eine Frau auftritt.

Erst kürzlich machten die Forscher in der Familie eines Patienten mit multiplen Imprinting-Fehlern eine erstaunliche Entdeckung: an Hand von genetischen Analysen konnten sie im Genom der Mutter ein defektes Gen nachweisen. Der Patient selbst trägt diese Mutation nicht. Die Wissenschaftler registrierten jedoch beim Patienten mehrere Gene mit verändertem Aktivierungsstatus. Verantwortlich dafür könnte der kleine Webfehler im mütterlichen Erbgut sein, eine sogenannte trans-Mutation mit weitreichendem Einfluss. Erst wenn bekannt ist, woher die Prägefehler kommen, was sie auslöst und mit welchen anderen Mechanismen des Körpers sie möglicherweise in Wechselwirkung stehen, kann man beginnen, Therapien zu entwickeln, die auch kausal greifen. Selbst eine Heilung halten die Verbundforscher grundsätzlich nicht für ausgeschlossen. Die geprägten Gene sind durch ein Methyl-Molekül chemisch blockiert, also methyliert – schon jetzt werden im Labor Gene durch Methylierungen an und ausgeschaltet. Vielleicht kann man so eines Tages bei neugeborenen Kindern eine solche Methylierung zurücknehmen und ein blockiertes Gen aktivieren... doch das ist wirklich noch Zukunftsmusik.



Vier Mechanismen, die zum Verlust der aktiven Kopie eines geprägten Gens führen können.

TEILPROJEKTE:

- Koordination und bioinformatische Analysen (Prof. B. Horsthemke, Essen).
- Genetische und epigenetische Analysen von Patienten mit einem Imprintingfehler (K. Büting, Essen)
- Upd(14)-Syndrome (Prof. G. Gillissen-Kaesbach, Lübeck)
- Genetische und epigenetische Analysen bei Silver-Russell-Syndrom (Prof. T. Eggermann, Aachen)
- Interaktion von geprägten Chromosomendomänen (D. Prawitt, Mainz)
- Multilocus Imprintingfehler, TNDM und iPSC Zellen für Imprintingerkrankungen (Prof. R. Siebert, Kiel)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Bernhard Horsthemke
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstrasse 55
 45122 Essen
Phone: +49 (0)201 7234556
Fax: +49 (0)201 7235900
E-mail: bernhard.horsthemke@uni-due.de



Neurologische und ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen



➤ **Ionenkanäle sind Poren in der Zellmembran, die den Durchtritt von geladenen Teilchen (Ionen) ermöglichen. Sie spielen eine essentielle Rolle bei verschiedensten physiologischen Prozessen wie der Erregungsleitung in Nerven- und Muskelzellen oder der Aufrechterhaltung des zellulären Milieus.**

Ionenkanalerkrankungen umfassen demzufolge eine sehr heterogene Gruppe von Erbkrankheiten. Klinisch sind sie meist durch episodisch auftretende Erregungsstörungen der Muskulatur oder des Nervensystems charakterisiert und Attacken können oft durch bestimmte Trigger ausgelöst werden.

Ursache der Erkrankungen sind Mutationen in Ionenkanalgenen. Das führt zu einem veränderten Schaltverhalten, also einem vermehrten oder verminderten Öffnen der Kanalproteine und beeinflusst die Erregbarkeit des betroffenen Gewebes. IonNeurONet ist fokussiert auf Erregungsstörungen der Skelettmuskulatur, wie den Myotonien und periodischen Paralyse, sowie des Nervensystems, wie bestimmte Formen von Migräne, Epilepsie, Ataxie oder Netzhauterkrankungen.

Ziele des Forschungsverbundes

- Bildung eines deutschen Netzwerkes für neurologische und ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen bestehend aus Klinikern, Genetikern und Physiologen
- Entwicklung eines schnellen und effizienten genetischen Diagnostikwerkzeugs basierend auf modernen Sequenzieretechniken (next generation sequencing, NGS)
- Identifizierung neuer genetischer Defekte, die Ionenkanalerkrankungen verursachen, und Aufklärung ihrer pathophysiologischen Mechanismen
- Verbesserung der Versorgung und der Beratung für Patienten mit Ionenkanalerkrankungen
- Förderung des Austausches zwischen klinischen Partnern und Grundlagenforschern und Translation der Ergebnisse in Richtung neuer Therapieoptionen

Meilensteine

Klinik: Die klinischen IonNeurONet Partner sind auf die unterschiedlichen Ionenkanalerkrankungen spezialisiert, die in diesem Forschungsverbund untersucht werden. Ihre Einrichtungen sind der vor-Ort Versorgung übergeordnete Anlaufstellen für betroffene Personen, die sich direkt oder nach Überweisung durch ihren behandelnden Arzt an diese wenden und dort untersucht und behandelt werden können. Auf der IonNeurONet-Homepage findet sich ein Kontaktformular, das Patienten und behandelnden Ärzten dabei hilft, das entsprechende Zentrum zu finden und sie dorthin bzw. an ein wohnortnäheres Zentrum vermittelt.

Diagnostik: Die genetische Ursache der Erkrankung eines Patienten zu kennen ist nicht nur für die genaue Diagnose wichtig. Sie kann auch für die Therapie und zur Einschätzung des weiteren Verlaufs sehr wertvolle Hinweise liefern. Bei der klassischen „Gen-für-Gen“-Sequenzierung werden meistens nur wenige Gene nacheinander untersucht. Das ist mit hohen Kosten und einem enormen Zeitaufwand verbunden. In IonNeurONet wurde daher von der CeGaT GmbH und den klinischen Verbundpartnern ein sogenanntes Diagnostik-Panel entwickelt, mit dem sämtliche für Ionenkanalerkrankungen bekannte Gene gleichzeitig analysiert werden können. Dieses Diagnostik-Panel umfasst zurzeit neun Subpanels bzw. 106 Gene. Für die Epilepsiediagnostik existierte bereits ein eigenes Panel mit 16 Subpanels bzw. 356 Genen. Durch diese Methode kann in bis zu 75 % der Fälle die Krankheitsursache gefunden werden.

Genidentifizierung: Patienten, die nicht erfolgreich diagnostiziert werden konnten, haben möglicherweise eine bisher unbekannt Mutation in einem Ionenkanalgen. Daher führt der Forschungsverbund Exomsequenzierungen zur Identifizierung neuer Varianten durch. Mit dieser Methode wird der gesamte codierende Bereich der DNA, das Exom, gleichzeitig analysiert. Je nach Familienanamnese und gewählter Strategie kann neben dem Patienten auch die DNA weiterer erkrankter und nicht erkrankter Familienmitglieder sequenziert werden. Das kann die Suche nach der krankheitsverursachenden Mutation deutlich erleichtern.

Pathophysiologie: Die bei Exomsequenzierungen gefundenen potenziell krankheitsverursachenden Varianten in neuen Kandidatengen müssen zur Aufklärung der Pathophysiologie funktionell untersucht werden. Ein erster einfacher Schritt zum Verständnis der molekularen Eigenschaften eines mutierten Ionenkanals ist die experimentelle Proteinproduktion (Expression) in artfremden Zellen, einem sogenannten heterologen Expressionssystem. Dafür werden z.B. Frosch-Eizellen (Oozyten) oder Säugerzelllinien, die selbst die entsprechenden Kanäle nicht exprimieren, verwendet. Anschließend wird die Leitfähigkeit einzelner Ionenkanäle untersucht. Die Kanaleigenschaften von Wildtyp (WT) und mutierten Kanälen werden dabei miteinander verglichen, um funktionelle

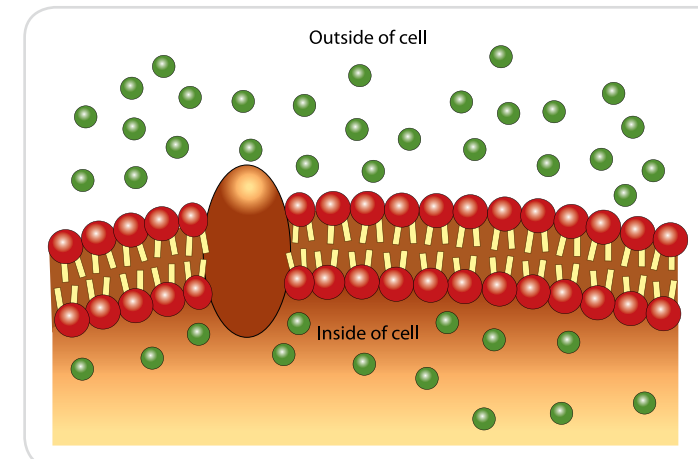
Veränderungen zu charakterisieren, die Auslöser der Erkrankung sind. In einem Beispiel konnte der Verbund bei besonders schweren Formen neonataler epileptischer Anfälle zeigen, dass Kaliumkanalmutationen durch einen supprimierenden, sogenannten dominant-negativen Effekt auch WT-Kanäle in ihrer Funktion einschränken und dadurch das schwere klinische Bild erklären können.

Durch komplexere Experimente in neuronalen Kulturen, Tiermodellen oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) aus Hautzellen von Patienten werden dann die Auswirkungen der Mutationen auf die Funktion von Nervenzellen untersucht.

Therapieentwicklung: Die autosomal rezessiv vererbte Achromatopsie, eine seltene Netzhauterkrankung mit schwerwiegender Sehbeeinträchtigung, wird durch Mutationen in Ionenkanalgenen der Zapfenphotorezeptoren verursacht. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Expression des Kanalproteins auf der Zellmembran, einem Phänomen, das bei vielen Ionenkanalerkrankungen auftritt. Daher wurde im Verbund ein Bioassay entwickelt, mit dem über den Einstrom von Calcium in die Zelle der Einbau von Kanalmutanten in die Zellmembran quantitativ bestimmt werden kann. Mit diesem Testsystem sollen jetzt Substanzen identifiziert werden, die den Einbau der mutierten Kanalproteine in die Zellmembran verbessern und damit therapeutisches Potential haben.

Ausblick

IonNeurONet wird durch Anwendung der NGS-Technologie die molekulargenetische Diagnostik entscheidend verbessern und beschleunigen. Exomsequenzierungen werden dazu beitragen, das Wissen zu krankheitsverursachenden oder modifizierenden Genen bei Ionenkanalerkrankungen zu erweitern, während die Etablierung von Methoden-Plattformen der einzelnen Verbundpartner die



Ionenkanäle bilden Poren in der Zellmembran und erlauben so den Durchfluss von Ionen entlang eines Konzentrations- und Potentialgefälles. Mutationen in Ionenkanalgenen verändern deren Schaltverhalten. Dadurch kommt es zu einem verminderten oder vermehrten Öffnen des Kanals, was die Erregbarkeit des betroffenen Gewebes beeinflusst.

Foto: iStockphoto

funktionelle Analyse neuer genetischer Varianten und Pathomechanismen optimieren wird. Kenntnisse über die zugrundeliegenden Pathomechanismen schaffen die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapien, vielversprechende Substanzen werden bereits im Zellkulturmodell getestet.

In einer interdisziplinären Fortbildungsveranstaltung zu Ionenkanalerkrankungen werden Experten über Symptome und Therapien informieren, so dass Ärzte ihr Wissen zu diesen seltenen Erkrankungen erweitern können.

TEILPROJEKTE:

- Pathogenese der hypokaliämischen periodischen Paralyse (HypoPP) (PD Dr. K. Jurkat-Rott und Prof. F. Lehmann-Horn, Ulm)
- Genidentifizierung und Charakterisierung für hemiplegische Migräne (Prof. C. Kubisch, Ulm)
- Pathophysiologie der neuronalen Kv7.2 Kanalopathien in benignen familiären neonatalen Epilepsien (BFNS) und epileptischen Enzephalopathien (Dr. S. Maljevic, Tübingen)
- Mechanismen der gestörten Oberflächenexpression und Entwicklung von Bioassays zur Verbesserung von Mutationsträgern mit transportdefekten retinalen Kanalopathien (Prof. B. Wissinger, Tübingen)
- Genetische Diagnostik und Exome Sequenzierung in Ionenkanalerkrankungen (Dr. Dr. S. Biskup, CeGaT GmbH)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Holger Lerche

Abteilung für Neurologie Schwerpunkt Epileptologie
Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Phone: +49 (0)7071 29-80442 (-80466)

Fax: +49 (0)7071 29-4488

E-mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de

Internet: www.ionneuronet.de



Mitochondriale Erkrankungen mitnet

➤ Mitochondriale Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die auf einer Fehlfunktion der Mitochondrien beruhen.

Mitochondrien sind Zellbestandteile mit eigener DNA (mtDNA), deren Hauptfunktion die Energieversorgung der Zelle ist. Daneben spielen sie eine wesentliche Rolle im Intermediär-Stoffwechsel, beim programmierten Zelltod (Apoptose) und bei der Entstehung von Sauerstoff-Radikalen.

Prinzipiell kann bei einer mitochondrialen Erkrankung jedes Organ in jedem Alter und mit jedem Schweregrad betroffen sein. Dadurch gibt es Tausende möglicher Symptom-Konstellationen. Gewebe mit hohem Energiebedarf sind besonders betroffen, also vor allem Gehirn, Sinnesorgane, äußere Augenmuskeln, Skelettmuskel, Herz, Leber, Niere und Endokrinium. Der Schweregrad der Erkrankungen reicht von milden, spät beginnenden Syndromen bis zu in frühester Kindheit beginnenden schwersten Verläufen. Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und der Aufklärung der molekularen Mechanismen in den letzten Jahren gibt es für die mitochondrialen Erkrankungen bislang keine ursächliche Therapie.

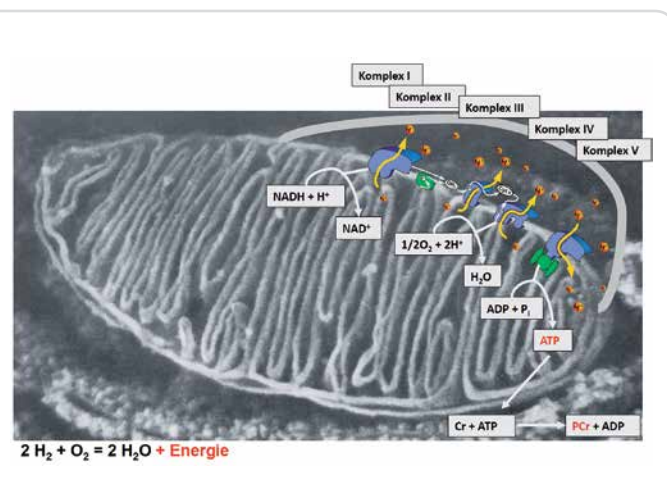
LHON (Sehminderung bis hin zur Erblindung), sowie die Mitochondriale Enzephalomyopathie, MELAS mit Laktat-Azidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden (multisystemische Erkrankung, zusätzlich zu den namensgebenden Symptomen häufig Schwerhörigkeit und Zuckerkrankheit).

Zielsetzung

Kliniker und Grundlagenwissenschaftler haben sich 2009 im BMBF-geförderten Deutschen Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) zusammengeschlossen. Zentrales Ziel ist eine bessere Diagnostik, Therapie und Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen. Diesem Zweck dienen die acht Teilprojekte des mitoNET.

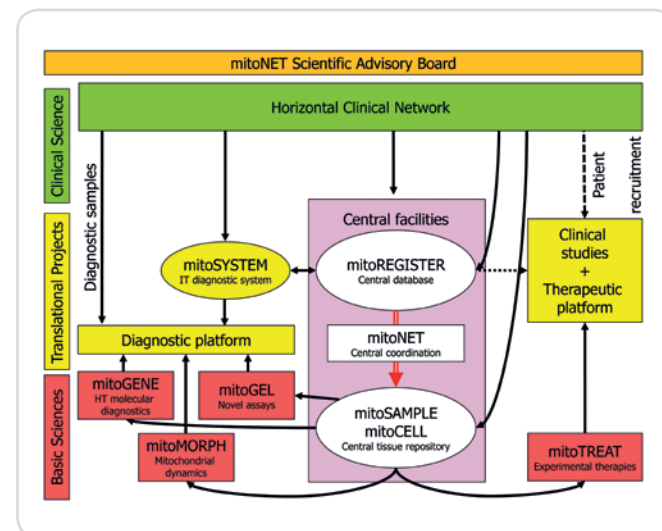
Da die Erkrankungen selten sind, bildet zunächst das Patientenregister eine wichtige Grundlage. Nur mit einer kritischen Masse an Patienten ist beispielsweise die Durchführung therapeutischer Studien möglich. Das klinische Netzwerk von mitoNET dient der Patientenrekrutierung, Phänotypisierung sowie der Erfassung des Krankheitsverlaufs. Zwei Biobanken dienen der Sammlung von DNA, RNA, Plasma, sowie von Haut- und Muskelgewebe.

Mehrere Forschungsgruppen arbeiten an der Verbesserung der Diagnostik und der Entwicklung neuer Therapieansätze. Damit will mitoNET erreichen, dass Patienten schneller und direkter als bisher zu einer Einordnung ihrer Symptome gelangen und längerfristig von neuen Therapieverfahren profitieren können.



Schematische Darstellung der mitochondrialen Energiegewinnung: Zusammenspiel der Atmungskettenkomplexe I-V zur Energiegewinnung in Form von ATP (Adenosintriphosphat) in der inneren mitochondrialen Membran. Durch verschiedene Ursachen (z. B. genetische Mutationen) kann die Funktion einzelner Atmungskettenenzyme oder Schritte gestört und damit die Energieproduktion der Zelle beeinträchtigt werden. Als Folge kann eine mitochondriale Erkrankung entstehen.

Zu den klassischen mitochondrialen Erkrankungen gehören beispielsweise die Chronisch Progressive Externe Ophthalmoparese, CPEO (Leitsymptom: hängende Augenlider, Schwäche der äußeren Augenmuskeln), die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie,



Meilensteine

Im September 2013 wurde der 750. Patient in das mitoREGISTER und die zugehörige Biobank aufgenommen. Damit liegt das Register nach knapp 4-jähriger Laufzeit im Plan, der den Einschluss von 200 Patienten pro Jahr vorsieht.

Das Ziel einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten hat das mitoNET vor allem in seinem Teilprojekt mitoGENE bereits erreicht. In Zusammenarbeit mit der Firma CeGaT in Tübingen wurde ein Gen-Panel etabliert, das die gesamte mtDNA sowie alle 175 zellkernkodierte Gene abdeckt, die bislang mit mitochondrialen Erkrankungen assoziiert sind. Durch diese Methode können zahlreiche bislang ungeklärte Fälle relativ kostengünstig molekular charakterisiert werden. Darüber hinaus wurde in mitoGENE eine Plattform für Exom-Sequenzierung etabliert. Diese Methode erfasst alle ca. 20.000 Gene des Menschen und liefert damit deutlich mehr Informationen, als es selbst die intensivste Stufendiagnostik könnte.

Bei 230 Patienten mit mitochondrialer Erkrankung ungeklärter Zuordnung konnte in 50% der Fälle eine molekulare Diagnose gestellt werden. Die Methode ist wissenschaftlich besonders ergiebig, da einige Gene auf diese Weise neu entdeckt werden.

Das Teilprojekt mitoTREAT befasst sich mit neuen Therapieansätzen *in vitro*. Daneben führt das Register zu einer größeren Bereitschaft der Patienten, an Therapiestudien teilzunehmen und zu einem höheren Interesse der Industrie an der Durchführung klinischer Studien. Entsprechend war das mitoNET maßgeblich an der bislang größten randomisierten und kontrollierten Therapiestudie bei einer mitochondrialen Erkrankung beteiligt.

Ausblick

Im Jahr 2014 wird voraussichtlich der 1000. Patient in das mitoREGISTER aufgenommen werden. Derzeit laufen bereits umfassende Analysen zu den bislang eingeschlossenen Patienten, bei denen unter anderem die Korrelation zwischen Genveränderung und Phänotyp, der Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität analysiert werden. Die Exom-Analyse wird in der Diagnostik der mitochondrialen Erkrankungen in Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen. Die ausgeprägte genetische Heterogenität, die Gleichverteilung der Mutationslast auf viele Gene und die große Anzahl noch zu erwartender Gene fordern geradezu eine umfassende genetische Aufarbeitung. Das mitoNET befindet sich auch weltweit mit an der Spitze dieser Entwicklung. Für eine mögliche dritte Förderperiode des mitoNET ab 2015 werden bereits jetzt die Weichen hin zu einer noch stärkeren therapeutischen Ausrichtung gestellt. Besondere Beachtung soll den therapeutischen Aspekten gelten, die sich durch Aufklärung neuer Pathomechanismen ergeben, wenn durch Exom-Sequenzierung neue Gene identifiziert worden sind. Darüber hinaus zeichnen sich bereits weitere große randomisierte kontrollierte Therapiestudien ab, zu denen das mitoREGISTER in maßgeblicher Weise gut charakterisierte Patienten beitragen wird.

Kooperationen

Das mitoNET war Anstoß und Ausgangspunkt für die Bildung einer Reihe von EU-geförderten Konsortien zum Thema seltene Erkrankungen, beispielsweise TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration) oder GENOMIT (Mitochondrial Disorders: Connecting Biobanks, Empowering Genetic Diagnostics and Exploring Disease Models). Zudem bestehen enge Kooperationen mit anderen nationalen Netzwerken sowie mit deutschen und internationalen Patientenselbsthilfeorganisationen.

TEILPROJEKTE:

- Horizontales klinisches Netzwerk und Register – mitoREGISTER (Prof. T. Klopstock, Prof. K. Kuhn, München)
- Quantifizierung von mitochondrialen Membranproteinkomplexen und Charakterisierung von oxidativen Proteinmodifikationen bei mitochondrialen Erkrankungen – mitoGEL (Dr. I. Wittig, Frankfurt)
- Morphologische und biochemische Veränderungen der Mitochondrien als Biomarker für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen – mitoMORPH (Prof. L. Schöls, Prof. D. Rapaport, Tübingen)
- Molekulare Diagnostik mittels Next Generation sequencing (NGS) – mitoGENE (Dr. H. Prokisch, München)
- Erstellung eines Expertensystems zur Integration von Genotyp- und Phänotypdaten von Patienten mit Mitochondriopathien – mitoSYSTEM (Prof. M. Schülke, Dr. D. Seelow, Berlin)
- Evaluation therapeutischer Möglichkeiten – mitoTREAT (Prof. P. Freisinger, München)
- Biobank für mitochondriale Erkrankungen – mitoSAMPLE (Prof. T. Meitinger, München)
- Muscle Tissue Culture Collection (MTCC) – Service Struktur – mitoCELL (Dr. P. Schneiderat, München)

KOORDINATION:

Prof. Dr. med. Thomas Klopstock
 Klinikum der Universität München
 Friedrich-Baur-Institut an der
 Neurologischen Klinik und Poliklinik
 Ziemssenstr. 1a
 80336 München
Phone: +49 (0)89 5160 7400
E-mail: thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de
Internet: www.mitonet.org



Neue Rufnummern ab 1.6.2014!
Zentrale: 089 4400 – 0

Motoneuron- erkrankungen



➤ **Mithilfe einer weltweit einzigartigen Proben- und Datenbank spüren Wissenschaftler und Mediziner einer Krankheit nach, die – obwohl lange bekannt – selbst Fachleuten bis heute Rätsel aufgibt: der Amyotrophen Lateralsklerose, kurz: ALS.**

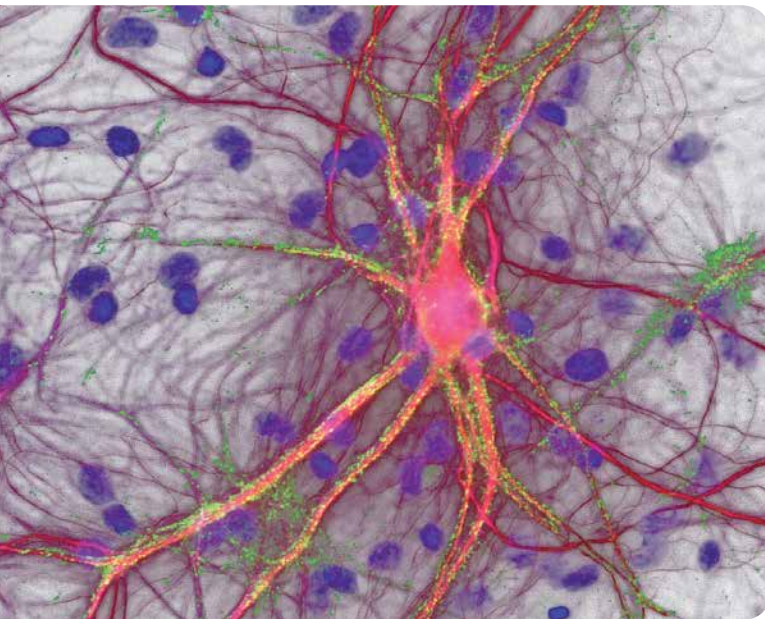
Die seltene Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose beginnt oft mit einer Muskelschwäche in Händen oder Beinen, lähmt nach und nach den gesamten Körper, bis schließlich auch die Atemmuskulatur versagt und zum Tod des Patienten führt. Ausgerechnet die motorischen Nervenzellen (Motoneuronen oder motorische Neuronen), die für die willkürliche Steuerung der Skelettmuskulatur verantwortlich sind und die meisten Bewegungsabläufe des Körpers regulieren, sind von der ALS betroffen. Doch weshalb? Wie kommt es, dass die motorischen Nervenzellen versagen? Welche Personengruppen sind betroffen? Welche Faktoren lösen die Muskelschwäche aus?

Viele seltene Erkrankungen beruhen auf einem oder mehreren Gendefekten, sie sind vererbbar. Nicht so die ALS. Nur etwa zehn von hundert Patienten leiden unter einer familiären, also erblich bedingten ALS. Meistens tritt die Amyotrophe Lateralsklerose sporadisch, das heißt nur bei einem Familienmitglied, auf und ist nicht erblich bedingt.

Eine Hypothese macht Eiweißablagerungen in den motorischen Nervenzellen für das Versagen der Muskelzellen verantwortlich, eine andere vermutet, dass das Glutamat, der Hauptbotenstoff des Zentralen Nervensystems, zu einer Überaktivierung von Nervenzellen und letztlich zu ihrem Absterben führt. Versuche an Tiermodellen weisen außerdem darauf hin, dass auch der Fettstoffwechsel den Verlauf der Erkrankung beeinflussen könnte. Fettreiche Kost soll demnach die Degeneration der motorischen Nervenzellen verlangsamen. Wirklich bestätigt ist weder die eine noch die andere Hypothese – es fehlt bundesweit und auf der ganzen Welt an geeigneten Patientendaten und ausreichendem Probenmaterial.

Damit sich das ändert, sammelt das Netzwerk für Motoneuronerkrankungen, MND-Net, seit 2012 sämtliche verfügbaren Daten von und über Patienten mit ALS und anderen seltenen motoneuronalen Erkrankungen. Die Datenbank ist prospektiv, dient also der Überprüfung von bestehenden Hypothesen und der Weiterentwicklung innovativer Forschungsansätze.

Tatsächlich deckt die Datenbank alle erdenklichen Dimensionen seltener motoneuronalen Erkrankungen ab. So lagern in der Deutschen MND-Gewebebank in Ulm für die Wissenschaft unschätzbar wertvolle Blut-, Nervenwasser- und Gewebeproben von ALS-Patienten. Auch für die Forschung zu Lebzeiten zur Verfügung gestellte Gewebespender von bereits verstorbenen Patienten werden hier für Forschungszwecke bewahrt und sind wertvolle Grundlage für die Aufklärung der ALS. Parallel sammeln die MND-Net-Experten aber auch Daten über den Verlauf einer Erkrankung, Informationen über die Lebensweise von Patienten, ihr Ernährungsverhalten oder die Nutzung technischer Hilfsmittel im Alltag. Das alles anonymisiert sowie – und das ist entscheidend – nach einheitlichen und damit für teilnehmende Zentren vergleichbaren Standards.



Eine neuronal differenzierte induzierte pluripotente Stammzelle (iPSC) eines Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Sämtliche Daten stehen der Forschung, besonders natürlich den Studien der bislang über 15 am MND-Net-Verbund beteiligten Kliniken und Forschungsinstituten zur Verfügung. Die Bio- und Datenbank ist damit das zurzeit wichtigste Projekt des Netzwerks für Motoneuronerkrankungen.

Ein weiteres Standbein des Netzwerks ist die Entwicklung von Mausmodellen und Zellkulturen. Dank enormer Fortschritte in der Gentechnik können heute sogar aus Haut- oder Haarzellen von ALS-Patienten Zellkulturen von Motoneuronen hergestellt werden, an denen beispielsweise neue Wirkstoffe im Hochdurchsatzverfahren getestet werden. Auch die Suche nach Biomarkern für eine frühzeitige Diagnose und Therapie einer ALS wird durch die Zellkulturtechnik erleichtert.

Ebenso wie die Datenbank stehen auch die Zellkulturen und Mausmodelle allen Mitgliedern des Verbundes zur Verfügung. „Wenn wir schnelle Ergebnisse erhalten wollen“, so Professor Weishaupt, Experte im MND-Net an der Universität Ulm, „müssen wir gemeinsam arbeiten, uns entsprechend unserer Expertisen aufteilen und allen Netzwerkpartnern das neu erlangte Wissen, die Methoden und Verfahren umgehend zur Verfügung stellen.“

Dank der konzentrierten und gemeinsamen Suche in Deutschland, aber auch im Rahmen internationaler Kooperationen werden immer mehr Mechanismen sichtbar, die die Motoneuronen schädigen. Biobanken und Datensammlungen wie die des MND-Net-Verbundes bilden dann eine ausreichend breite Basis, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten, die in die Entwicklung neuer Therapien und Diagnostika einfließen.

TEILPROJEKTE:

- Aufbau eines gemonitorten Registers, als Grundlage für eine Sammlung von Biomaterialien nach Standard Operating Procedures (Prof. A. Ludolph, Dr. D. Lulé, Ulm).
- Durchführung von Studien zu Subphenotypen und Durchführung von klinischen Interventionsstudien (Prof. A. Ludolph, Ulm).
- Aufbau einer Datenbasis zu coping Mechanismen, Bereitschaft zu assistiertem Suizid und Euthanasie in dieser Patientenpopulation (Prof. A. Ludolph, Ulm).
- Aufbau eines Registers zur Ernährungssituation des Patienten; Schwerpunkt Katabolismus sowie optimale Versorgung durch eine percutane endoskopische Gastrostomie (Prof. T. Meyer, Berlin).
- Aufbau von Gewebebanken (Prof. D. Thal, Ulm, Prof. J. Weis, Aachen)
- Aufbau einer Bank von IPS Zellen, gewonnen aus Keratinozyten und Fibroblasten (Prof. T. Böckers, Ulm).
- Auf- und Ausbau (dezentral und zentral) von transgenen Tierlinien mit Motoneuronphenotyp (Prof. M. Sendtner, Würzburg).
- Entwicklung nicht-invasiver Biomarker (Prof. R. Dengler, Hannover)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Albert Ludolph
Prof. Dr. Jochen Weishaupt
Universität Ulm
Universitätsklinikum – Abt. Neurologie
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Phone: +49 (0)731 177-1201
E-Mail: Albert.Ludolph@rku.de



Primäre Immundefekterkrankungen



➤ **Primäre Immundefekterkrankungen sind seltene angeborene Defekte des Immunsystems, aus denen eine Anfälligkeit für wiederkehrende Infektionen, Autoimmunitätskrankungen, Allergien und Krebs resultiert. Insgesamt gibt es mehr als 200 verschiedene Arten von primären Immundefekten. Deutschlandweit sind etwa 3000 betroffene Patienten diagnostiziert, doch die Dunkelziffer ist sehr hoch. Aufgrund fehlender Diagnosen kann vielen Menschen nicht geholfen werden. Die Ursachenforschung ist grundlegend für das Verständnis dieser genetisch bedingten Erkrankungen und Basis für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien.**

Das PID-NET Konsortium verknüpft ausgewiesene Kompetenzzentren in Deutschland miteinander, um deren Aktivitäten in Klinik und Forschung zu bündeln. Derzeit liegt der Schwerpunkt auf schweren kombinierten Immundefekterkrankungen, autoimmunen lymphoproliferativen Erkrankungen, autoinflammatorischen Erkrankungen und Defekten der angeborenen Immunität.

Die Immundefektzentren sind über die nationalen Grenzen hinaus mit den weltweit führenden Instituten und Kliniken in engem Austausch.

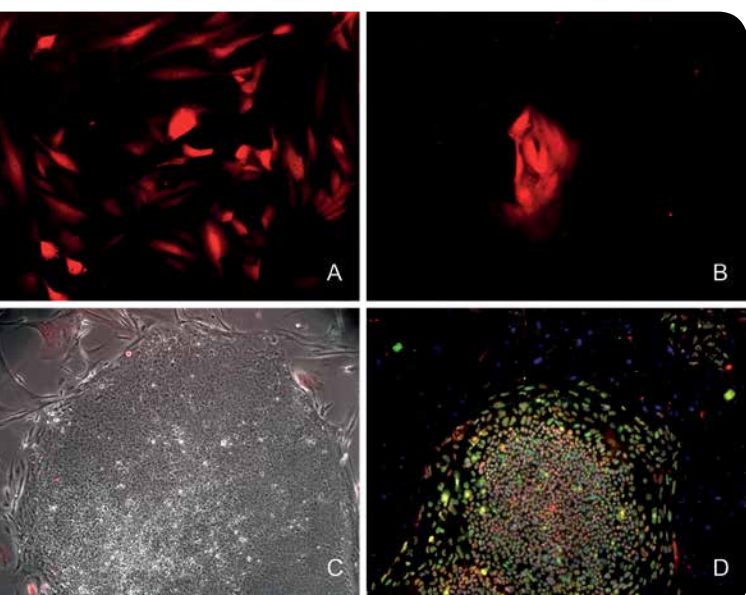
Die Wissenschaftler im PID-NET Konsortium sammeln und vergleichen ihre klinischen Daten bekannter Immundefekte und setzen modernste Sequenzieretechnologien ein, um neue krankheitsrelevante Gendefekte zu entschlüsseln. Sie sind dem Anspruch verpflichtet, die jeweiligen Krankheitsmechanismen zu erhellen, denn diese Erkenntnisse sind eine wichtige Grundlage für die Entwicklung innovativer zell- und genbasierter Therapiemethoden.

PID-NET Wissenschaftler haben so die weltweit erste klinische Gentherapie für Patienten mit dem seltenen Immundefekt Wiskott-Aldrich-Syndrom erprobt.

Nationales Patientenregister für primäre Immundefekte

Das deutsche Register für primäre Immundefekte wurde im Jahr 2009 mit dem Ziel gegründet, standortübergreifend Erkenntnisse zur Häufigkeit und dem klinischen Verlauf von Immundefekten zu erlangen um damit eine umfassende Datengrundlage für die gemeinsame Forschung zu schaffen.

Inzwischen sind über 1.800 Immundefektpatienten gemeldet. Über den rein statistischen Nutzen hinaus stellt das Register eine zentrale Komponente dar, um die Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland miteinander zu vernetzen. So lassen sich gemeinsame Studien, beispielsweise Auswertungen der im Register gesammelten Daten zu einzelnen Erkrankungen oder Therapieformen schneller realisieren. Dadurch konnten die Daten im Register bereits in zwei großen multizentrischen Studien zum allgemeinen variablen Immundefekt (CVID) sowie dem DiGeorge-Syndrom ausgewertet werden. Das Register erleichtert es aber auch, Patienten mit bestimmten Merkmalen zu identifizieren, die dann für eine Teilnahme an weitergehenden klinischen Studien angefragt werden können. Zudem bietet das Register für den Fall, dass ein Arzt eine schwierige Therapieentscheidung zu treffen hat, die Möglichkeit, über das Register ähnliche Patienten zu identifizieren und mit dem behandelnden Arzt Kontakt aufzunehmen.



Generierung von humanen pluripotenten Stammzellen. In Hautzellen produzierte Reprogrammierungsfaktoren (A,B) führen zur morphologischen Veränderung und Bildung von kompakten Stammzellkolonien (C,D).

Aufnahmen: Dirk Hoffmann, Johannes Kühnle, Medizinische Hochschule Hannover

Identifizierung neuer Gendefekte primärer Immundefekterkrankungen

Dank einer hervorragenden Vernetzung der Kompetenzzentren wurde die Entschlüsselung neuer humaner Gendefekte sehr begünstigt. Im Rahmen des PID-NET haben Ärzte und Wissenschaftler eine große Zahl an neuen Erkrankungen identifiziert und ihre jeweiligen Ursachen charakterisiert.

Ausblick

Die PID-NET Wissenschaftler setzen sich für die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen Screenings ein, um Kinder mit angeborenen Erkrankungen der Immunität bereits kurz nach der Geburt und vor dem Auftreten lebensbedrohlicher Infektionen erkennen zu können. Die technologischen und logistischen Grundlagen wurden bereits geschaffen, nun müssen auf verschiedenen Ebenen Zustimmungen eingeholt werden, damit auch in Deutschland, ähnlich wie in den USA und anderen Ländern, Kinder mit primären Immundefekterkrankungen eine bessere Chance auf Früherkennung und damit auf rasche und dauerhafte Heilung erhalten können.

Durch die ebenfalls im PID-NET geförderten Projekte zur Entwicklung der Gen- und Stammzelltherapie sollen die Grundlagen dafür geschaffen werden, dass in Zukunft eine wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsstrategie für alle Patienten mit angeborenen Immundefekten zur Verfügung steht. Neben der

Entwicklung und Erprobung neuer Genfähren sind in diesem Zusammenhang auch moderne stammzellbiologische Technologien von zentraler Bedeutung, um die Krankheitsmechanismen im Detail studieren zu können.



Ein kleiner Piks genügt, um Kindern mit primären Immundefekterkrankungen eine frühzeitige Diagnose und Behandlung zukommen zu lassen.

TEILPROJEKTE:

- Genetik von schweren kombinierten Immundefekten (SCID) (PD Dr. K. Schwarz, Dr. M. Hönig, Ulm)
- Genetik und immunologische Variabilität von Autoimmun-Lymphoproliferativen Syndromen (ALPS) (Dr. C. Speckmann, Prof. S. Ehl, A. Rensing-Ehl, Freiburg)
- Molekulargenetische Charakterisierung von Autoinflammatorischen Erkrankungen (Prof. A. Rösen-Wolff, Prof. J. Roesler, Prof. M. Gahr, Dresden)
- Angeborene primäre Immundefekte prädisponierend für invasive pneumokokkale und staphylokokkale Erkrankungen (PD Dr. H. von Bernuth, Berlin)
- Neugeborenen Screening für Primäre Immundefekte (PD Dr. M. Albert, Prof. A. Roscher, Prof. B. Olgemüller, München)
- Zelluläre Reprogrammierungsplattform für angeborene Immundefizienzen (Dr. A. Schambach, Prof. C. Baum, Hannover)
- Gentherapie für Wiskott-Aldrich-Syndrom- immunologische Rekonstitution und Optimierung der Vektoren (Prof. C. Klein, München)
- Deutsches Nationales Register für primäre Immundefekte (Prof. B. Grimbacher, Dr. G. Kindle, Freiburg)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Christoph Klein
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Dr. von Haunersches Kinderspital
Lindwurmstrasse 4
80337 München
Phone: +49 (0)89 5160 7701
Fax: +49 (0)89 5160 7702
Email: christoph.klein@med.uni-muenchen.de



Dr. C. Wolschner (Projektmanagement)
Phone: +49 (0)89 5160 7982
E-mail: Christina.Wolschner@med.uni-muenchen.de
Internet: www.pid-net.org

Neue Rufnummern ab 1.6.2014!
Zentrale: 089 4400 – 0

Translationale Sarkom-Forschung



➤ Sarkome sind seltene bösartige Tumoren mesenchymalen Ursprungs. Sie machen weniger als 0,5% der ca. 450.000 jährlichen Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus. Neben Knochensarkomen mit einem Erkrankungsgipfel im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter gehören die Weichteilsarkome zur Erkrankungsgruppe. Diese können in jedem Lebensalter auftreten.

Durch moderne multimodale Therapiekonzepte bestehend aus einer Kombination von Chemotherapie und Chirurgie und/oder Strahlentherapie hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten signifikant verbessert und beträgt heutzutage zwischen 60 und 70%. Das bedeutet andererseits jedoch, dass mit 30-40 % Rückfällen (Rezidiven) zu rechnen ist. Die Heilungschancen für Patienten mit Rezidiv sind ungünstig. Sie liegen mit den derzeit etablierten Therapieansätzen bei unter 10%. Daher ist es notwendig, neue Therapiemöglichkeiten zu evaluieren und für die Patienten nutzbar zu machen. Während für die Situation der Ersterkrankung definierte Therapiekonzepte vorliegen, fehlt ein solcher Ansatz für Patienten mit Rezidiv. Es ist ein großes Anliegen der Sarkomstudienengruppen, diese Situation nachhaltig zu ändern und ebenfalls Standards für Rezidivpatienten zu definieren.

Zielsetzung

Das Translationale Sarkom-Forschungsnetzwerk (TranSaRNet) zielt darauf ab, neuartige Behandlungsstrategien zu entwickeln, die die Resistenz des Tumors gegen die Therapie überwinden. Dabei will TranSaRNet intensive Grundlagen- und patientennahe Forschung verknüpfen. Hierzu arbeitet TranSaRNet sowohl in drei zentralen Plattformprojekten sowie neun Teilprojekten der grundlagenwissenschaftlichen und translationalen Forschung.

Die Plattformprojekte

Das Rezidivregister SAREZ registriert Patientendaten und individuelle Behandlungen von Rezidivpatienten, um nach Auswertung der Daten ein risikoadaptiertes Therapiekonzept generieren zu können.

Die virtuelle und physikalische Biobank registriert und asserviert eine Vielzahl von Biomaterialien der Rezidivpatienten, wie Tumor-, Blut- und Knochenmarksproben, die die Grundlage für die Grundlagenforschungen darstellen.

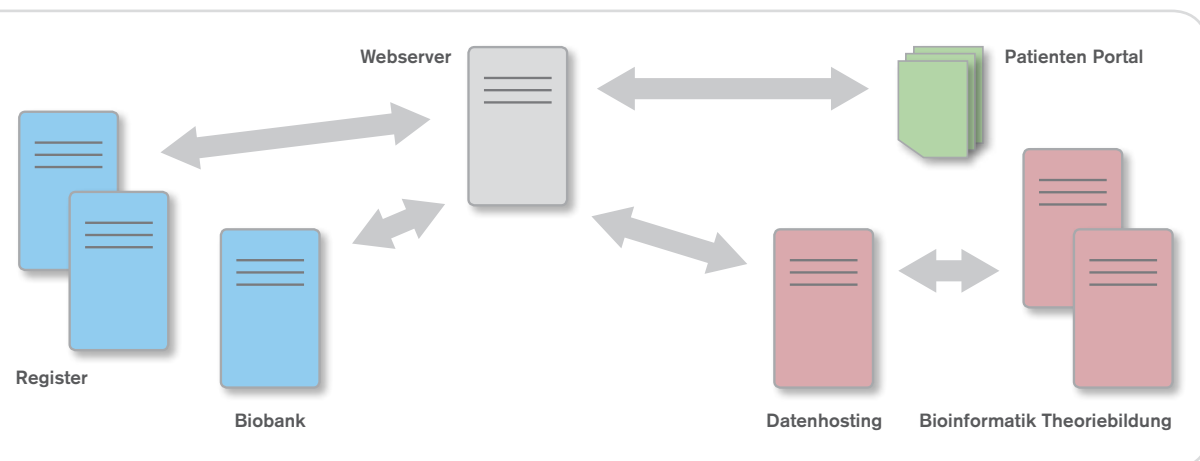
Die Bioinformatik/Array-Technik-Plattform stellt eine Verbindung zwischen den Forschergruppen dar und hilft, komplexe Datensätze zu fusionieren und zu analysieren.

Die grundlagenwissenschaftlichen und translationalen Forschungen sollen Mechanismen identifizieren, die für das Voranschreiten der Erkrankung und die Entstehung von Metastasen und Resistenzen gegenüber Standardchemotherapeutika verantwortlich sind. Des Weiteren sollen neue genomische und proteomische Zielstrukturen identifiziert und charakterisiert werden, um diese für die Patienten später therapeutisch nutzbar zu machen.

Meilensteine

Das Team um PD Dr. Richter an der Technischen Universität München hat ein Zielmolekül identifiziert, welches mit einer Vielzahl der bösartigen Eigenschaften von Ewing Sarkomzellen in Verbindung gebracht werden kann. Das Ewing Sarkom befällt meist Knochen und ist die zweithäufigste Knochenkrebsart im Kindesalter.

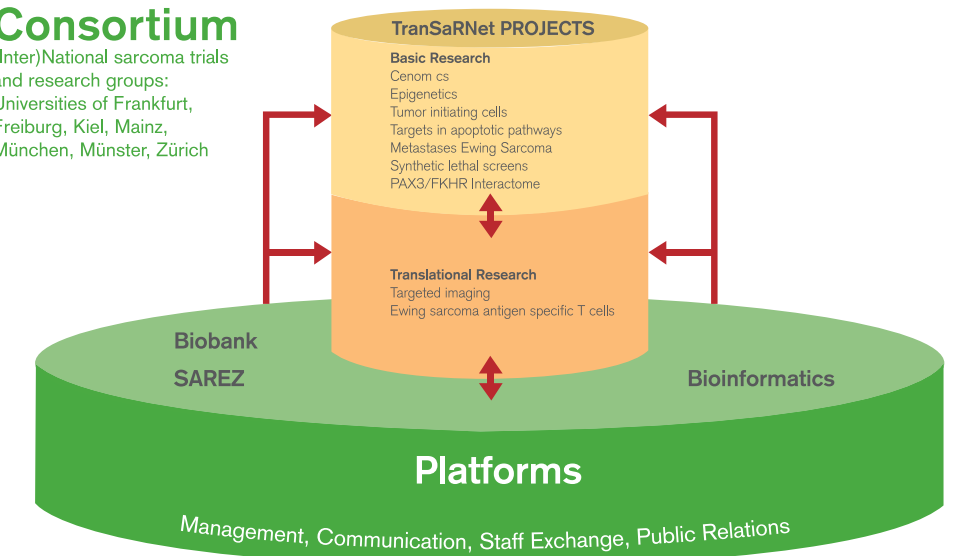
Das Molekül trägt den einprägsamen Namen „Dickkopf Homolog 2“ (DKK2) und spielt eine wichtige Rolle in der Stammzellentwicklung. Im Rahmen der kooperativen Zusammenarbeit der TranSaRNet-



Zusammenspiel der Plattformprojekte

Consortium

(Inter)National sarcoma trials and research groups: Universities of Frankfurt, Freiburg, Kiel, Mainz, München, Münster, Zürich



Projekte konnte gezeigt werden, dass es in Ewings Sarkomzellen in höherem Maße produziert wird als in anderen Zellen. Wurde die Expression von DKK2 in den Zellen experimentell unterdrückt, beobachteten Dr. Richter und sein Team eine reduzierte Vermehrung der Tumorzellen. Im Mausmodell konnte zudem gezeigt werden, dass es bei verringerter Expression von DKK2 zu weniger Tochtergeschwulsten (Metastasen) in Lunge und Knochen kommt. Außerdem fanden die Wissenschaftler Hinweise darauf, dass DKK2 verantwortlich ist für die Zerstörung von Knochenstrukturen.

Auf diese Weise können sich die Tumorzellen nicht nur im Bereich des Primärtumors vermehrt ausbreiten, sondern finden auch schneller den Weg in die Blutbahn und legen so den Grundstein zur Bildung von Metastasen.

Das TranSaRNet zeigt mit diesen Ergebnissen eindrucksvoll, wie wichtig es ist, die grundlegenden Mechanismen einer Erkrankung zu verstehen, um in einem weiteren Schritt zielgenaue Therapien zu entwickeln, die eine Heilung ermöglichen.

TEILPROJEKTE:

- Identifizierung und Charakterisierung innovativer Biomarker einer individualisierten Osteosarkomtherapie (Prof. M. Nathrath, Dr. J. Smida, Dr. D. Baumhoer, München/Kassel)
- Metastasierung in Ewing-Tumoren (PD Dr. G. Richter, Prof. S. Burdach, München)
- Klonierung und Charakterisierung Ewing-Tumor-spezifischer T-Zellrezeptoren (Dr. U. Thiel, Prof. S. Burdach, PD Dr. G. Richter, München)
- Evaluation von Apoptose-auslösenden Therapien beim Rhabdomyosarkom (Prof. S. Fulda, Frankfurt)
- SARkomREZidivRegister (Prof. J. T. Hartmann, Prof. E. Koscielniak, Kiel/ Stuttgart)
- MRT-kontrollierter zielgerichteter Transport von gegen EWS/FLI1 gerichteter siRNA mittels anti-CD99 gekoppelter supramagnetischer Nanopartikel (Prof. U. Kontny, Dr. W. Reichardt, Dr. G. Pütz, Dr. D. von Elverfeldt, Freiburg)
- miRNA-Expression in Osteosarkomen und mesenchymalen Stammzellen (Dr. K. Agelopoulos, Prof. C. Müller-Tidow, Münster)
- Epigenetische Regulation in Sarkomen und mesenchymalen Stammzellen (Dr. M. Hotfilder, Dr. R. Unland, Prof. U. Dirksen, Münster)
- Genom-weites Screening in Ewing-Sarkomen (Dr. J. Potratz, Dr. M. Hotfilder, Prof. U. Dirksen, Münster)
- Biomaterialbank (Prof. G. Köhler, Prof. F. Ückert, Dipl.-Inf. M. Lablans, Münster/Mainz)
- Bioinformatik (PD Dr. E. Korsching, Prof. W. Makalowski, Münster)
- Funktionelle Charakterisierung des PAX3/FKHR Interaktoms (Prof. B. Schäfer, Dr. M. Wachtel, Zürich)

KOORDINATION:

Prof. Dr. med. Heribert Jürgens
 Universitätsklinikum Münster
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
 48149 Münster
Phone: +49 (0)251 834 7742
Fax: +49 (0)251 834 7828
E-mail: Heribert.Juergens@ukmuenster.de
Internet: campus.uni-muenster.de/transarnet.html



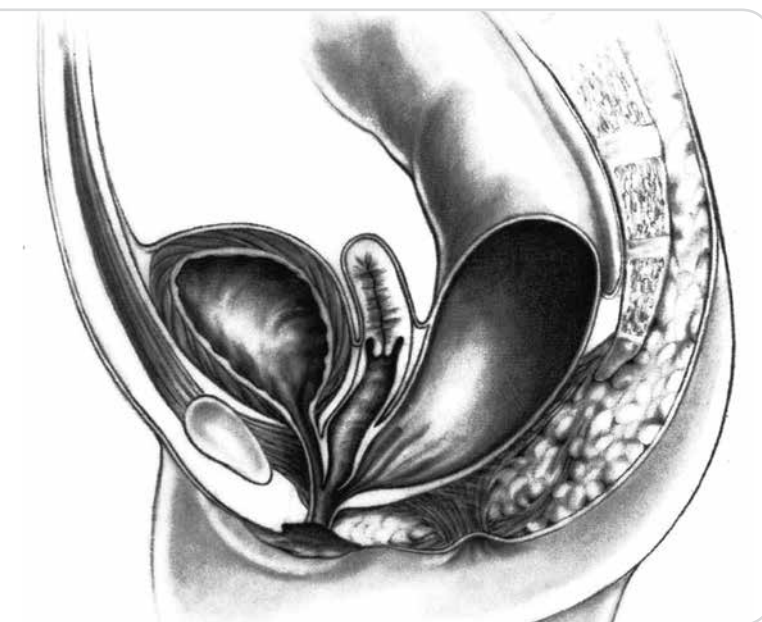
B. Forschungsverbände mit abgeschlossener Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

➤ Die auf den folgenden Seiten vorgestellten Verbände wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung über mehrere Jahre hinweg gefördert. Aufgrund der Förderungshöchstdauer von neun Jahren haben die Verbände bereits während ihrer BMBF-Förderung alternative Förderkonzepte entwickelt und so die Nachhaltigkeit ihrer Arbeit gesichert.

Kongenitale uro-rektale Malformationen

CURENet
Netzwerk für Congenitale Uro-REktale Fehlbildungen

➤ Aufgrund einer embryonalen Fehlentwicklung der uro-rektalen Scheidewand (Septum) entstehen Fehlbildungen des Enddarms und der Analöffnung (Anorektale Malformation, ARM) oder des Urogenitaltraktes (Ekstrophie-Epispadie-Komplex, EEK). Diese schweren, in der Bevölkerung weitgehend unbekanntem Erkrankungen treten in 1 auf 2.500 Lebendgeburten auf. Somit kommen jedes Jahr ca. 280 neue Patienten in Deutschland hinzu.



Kloakale Fehlbildung beim Mädchen (nur eine sichtbare Öffnung)

Trotz durchgeführter Korrektur-Operationen verbleiben bei vielen Patienten Einschränkungen in der Stuhl- bzw. der Harnkontinenz sowie teilweise auch Funktionsstörungen der Nieren oder der Sexualorgane, so dass die Betroffenen oft ihr Leben lang unter großen körperlichen und psychosozialen Belastungen leiden. Neben der Frage der Ursachen für diese Fehlbildungen stellt daher auch die Therapie und lebenslange Nachsorge eine enorme Herausforderung dar, zumal angeborene Kontinenzstörungen oft unbekannt sind.

Cure-Net vereint Wissenschaftler und Ärzte mit dem gemeinsamen Ziel, einerseits die molekularbiologische Grundlagenforschung unter Berücksichtigung umweltbedingter Risikofaktoren voranzutreiben und andererseits den postoperativen Behandlungserfolg und die unterschiedlichen Formen der Nachsorge durch multizentrische, klinische und psychosoziale Forschung mit Hilfe standardisierter Untersuchungsverfahren zu evaluieren und zu verbessern.

Es ist bereits bekannt, dass einige Formen uro-rektaler Fehlbildungen familiär gehäuft auftreten (bis zu 1%) und dass neben ethnischen Unterschieden das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist.

Foto: Dr. Alberto Peña, Dr. Marc Levitt, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Colorectal Center for Children Division of Pediatric Surgery

Zudem gibt es Hinweise auf genetische Risikofaktoren. Erste Untersuchungen an Patienten mit EEK haben ergeben, dass das Risiko für die Entstehung einer klassischen Ekstrophie signifikant erhöht ist, wenn eine kleine chromosomale Veränderung auf dem Chromosom 22q11.2 vorliegt. Des Weiteren konnte CURE-Net ursächliche Kopienzahlveränderungen kleinster Chromosomenabschnitte und ein neues Krankheitsgen für die Entstehung komplexer anorektaler Fehlbildungen identifizieren. In einer Metaanalyse fand sich ein erhöhtes Risiko für Anorektalfehlbildungen sowohl für väterliches Rauchen (Odds Ratio 1,5) als auch mütterliches Übergewicht (Odds Ratio 1,6). Eine deutliche Erhöhung, nämlich ein Odds Ratio von 8,7 bei den Anorektalfehlbildungen bzw. von 8,3 beim Ekstrophie-Epispadie-Komplex, fanden die Forscher nach einer künstlichen Befruchtung. Allerdings sind hierbei vermutlich vorwiegend die zugrunde liegende eingeschränkte Zeugungs- bzw. Empfängnisfähigkeit sowie ein in diesem Zusammenhang auftretendes Hormon-Ungleichgewicht von Bedeutung.

Während der BMBF-Förderperiode wurden erstmalig standardisierte Erhebungsbögen für klinische und epidemiologische Daten sowie zu den psychosozialen Lebensumständen und zur Kontinenzsituation entwickelt. Schon die Entwicklung der strukturierten Dokumen-

tation führte zu einer qualitativen Verbesserung, da in den bisherigen medizinischen Berichten wesentliche Aspekte nicht dokumentiert wurden. Im Verlauf der Förderperiode wurden somit 1,2 Millionen Datenitems bei mehr als 600 Patienten im Register erfasst. Zeitgleich konnten von mehr als 1.000 Patienten und deren Eltern DNA-Proben in einer Biobank erfasst werden. CURE-Net hat zudem spezifische Nachsorgehefte entwickelt, die teilweise schon verfügbar sind. Konzeptionell sind sie dem gelben U-Heft vergleichbar, das jedes neugeborene Kind erhält. Das Nachsorgeheft geht jedoch auf die speziellen Belange der Personen mit uro-rektalen Fehlbildungen ein und stellt einen Leitfaden dar, welche Untersuchungen zu welchen Zeitpunkten durchgeführt werden sollen.

Seit dem Ende der Förderphase des BMBF werden zwei Kernstücke des CURE-Netzwerks (Biobank in Bonn und Register in Heidelberg) mit DFG-Förderung weitergeführt. Die Strukturen von CURE-Net wurden angepasst, so dass der Netzwerkgedanke und die Kooperationen unter den klinischen Partnern weitgehend erhalten blieben. Somit kann derzeit die Erfassung von Daten und Befunden von betroffenen Säuglingen (bis max. Lebensalter 1 Jahr) fortgesetzt werden. Geplant ist auch eine Fortsetzung der Querschnittserhebung bei älteren Patienten.

TEILPROJEKTE:

- CURE-Net Register (Dr. E. Jenetzky, Heidelberg)
 - CURE-Net DNA-Biomaterialbank und Systematische Genidentifizierung bei ARM und EEK (PD Dr. H. Reutter, Bonn)
 - Klinische Studien bei Ekstrophie-Epispadie-Komplex (EEK) (Prof. A-K. Ebert, Ulm)
 - Klinische Studien bei Anorektalen Malformationen (ARM) (Dr. E. Schmiedeke, Bremen)
- Sowie mehrere weitere Arbeitsgruppen (Nachsorge, Lebensqualität, Klassifikation, Öffentlichkeitsarbeit etc.), die den aktuellen Regularien zu entnehmen sind.

KOORDINATION:

Dr. Ekkehart Jenetzky
CURE-Net Register an der Abteilung für Klinische Epidemiologie und Altersforschung (C070)
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 581
69120 Heidelberg
Phone: +49 (0)6221-421347
E-mail: jenetzky@cure-net.de



PD Dr. Heiko Reutter
CURE-Net Biobank am Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud Str. 25
53127 Bonn
E-mail: reutter@uni-bonn.de

Nicole Schwarzer
CURE-Net Koordination und Vertretung der Patienteninteressen SoMA e.V.
Weidmannstr. 51
80997 München
E-mail: schwarzer@cure-net.de

Internet: www.cure-net.de

Die verletzliche Haut



Forschungsverbund Epidermolysis bullosa – Molekulare Pathomechanismen und neue Therapiestrategien

➤ **Epidermolysis bullosa (EB) bezeichnet eine Gruppe von seltenen erblichen Hauterkrankungen, bei der es spontan oder schon bei leichter Berührung zur Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute kommen kann. Die vermehrte Blasenbildung wird durch die mangelhafte Verankerung der oberen mit den darunter liegenden Hautschichten verursacht. Verantwortlich dafür sind Mutationen in verschiedenen Genen, die für Bestandteile der Haut-Basalmembranzzone kodieren.**

Die EB wird in vier Hauptformen unterteilt: EB simplex (EBS), junctionale EB (JEB), dystrophe EB (DEB) und Kindler Syndrom (KS). Je nach Typ variiert der Schweregrad der Blasenbildung sehr stark. Das breite klinische Spektrum reicht von letalen Formen in den ersten Lebensmonaten bis hin zu milder Blasenbildung. Die Betroffenen leiden nicht nur an schmerzhaften Blasen und Wunden, sondern auch unter Folgesymptomen in vielen anderen Organen (z.B. Augen, Mundschleimhaut, Speiseröhre, Enddarm). Das Leben mit EB bedeutet eine immense Belastung für die Betroffenen und ihre Familien und erstreckt sich auf mannigfache medizinische und sozio-ökonomische Aspekte. Zurzeit existiert noch keine heilende Therapie für die EB.

Der Forschungsverbund

Der Forschungsverbund Epidermolysis bullosa ist ein Zusammenschluss von Ärzten und Wissenschaftlern der unterschiedlichsten Disziplinen an verschiedenen Standorten in Deutschland und in benachbarten Städten in der Schweiz und in Österreich und befasst sich seit 2003 mit der Diagnose, Behandlung und den Ursachen der EB. Die Forschung im Verbund hat wesentliche neue Informationen über die Biologie der Haut, Ursachen und Krankheitsmechanismen der EB, aber vor allem auch neuartige zelluläre und molekulare Therapiestrategien geliefert.

Als Grundlage für die Forschung hat der Forschungsverbund ein qualitätskontrolliertes Patientenregister mit Biomaterialbank etabliert. Darin sind genetische, klinische und immun-morphologische Daten von ca. 900 Betroffenen (alle mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose) enthalten. Diese Ressource hat zahlreiche neue wissenschaftliche Errungenschaften ermöglicht und wird auch in Zukunft als eine wichtige Daten- und Biomaterialquelle dienen.

Meilensteine

Die sogenannte dermo-epidermale Junctionszone verbindet die Oberhaut (Epidermis) mit der darunterliegenden Lederhaut (Dermis) über ein Netzwerk aus Strukturproteinen („Adhäsions-Suprastruktur-Komplex“). Dieser wurde durch die Forscher des EB-Verbundes proteinbiochemisch und ultrastrukturell charakterisiert. Zudem identifizierten sie mehrere neue Gene / Ursachen für spezielle Formen der Epidermolysis bullosa und charakterisierten molekulare und zelluläre Krankheitsmechanismen mit Hilfe humaner hornbildender Zellen (Keratinocyten) und Hautzellen (Fibroblasten) *in vitro* und in verschiedenen EB-Mausmodellen *in vivo*.

Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Wundheilung, Entzündungsprozessen und der Entstehung von Hautkrebs. Basierend auf Daten des EB-Registers wurden krankheitsmodifizierende Faktoren identifiziert. Therapeutische Schwerpunkte waren die präklinische Etablierung einer Fibroblasten-Zelltherapie für DEB und die *in vitro*-Testung niedermolekularer Wirkstoffe für verschiedene EB-Formen. Diese Untersuchungen lieferten signifikante neue Informationen über biologische Faktoren, die zu EB-Phänotypen beitragen. Die Nützlichkeit von chemischen Stoffen und Zellen für neuartige Therapien, sowie die Funktionalität, Nachhaltigkeit und Nebenwirkungen solcher Behandlungen wurden eruiert. Diese präklinischen Arbeiten dienen zur Vorbereitung von klinischen Studien, aber sie lieferten auch neue wichtige Fragen für zukünftige Projekte.

Ausblick

Die Arbeiten des Forschungsverbunds haben neue grundlagenwissenschaftliche und molekularmedizinische Fragestellungen geliefert, die in der Zukunft weiter erforscht werden, beispielsweise im Hinblick auf eine Anwendung neuer molekularer oder zellulärer Therapieansätze. Es bestehen vielversprechende Aussichten für interessante nationale und internationale Kooperationen zwischen Forschung und Wirtschaft, z.B. bezüglich der Herstellung von körperfremden (allogenen) Fibroblasten, Stammzellen oder genetisch modifizierten Keratinocyten-Transplantaten - oder der Entwicklung von optimalen Transplantatträgern.

Die Weiterführung der Aktivitäten des EB-Netzes nach Beendigung der BMBF-Finanzierung wird ermöglicht durch die während der Förderperiode erreichten strukturellen Verankerungen, wie beispielsweise im Freiburger Zentrum für Seltene Erkrankungen, dem Kompetenznetzwerk Seltene Erkrankungen Baden-Württemberg und dem Europäischen Netzwerk für EB (EB-CliNet), den klinischen Erfolgen in Diagnostik, Patientenversorgung und interdisziplinärem Management, sowie den wissenschaftlichen Errungenschaften.



Blasenbildung bei Epidermolysis bullosa

TEILPROJEKTE:

- Zentrum für Diagnostik und Betreuung von Patienten mit EB (Prof. L. Bruckner-Tuderman)
- Mausmodell für JEB (Prof. M. Aumailley)
- Zelluläre und molekulare Interaktionen von Laminin 332 an der dermo-epidermalen Junction: Analyse der Veränderungen bei JEB (Prof. M. Aumailley)
- Modulation der Chaperonenmaschinerie durch Ko-Chaperone und kleine Moleküle für die Therapie der EBS (Prof. T. Magin)
- Molekulare Krankheitsmechanismen und molekulare Therapieansätze für DEB (Prof. L. Bruckner-Tuderman)
- Wundheilung und Krebsentstehung bei EB (Dr. A. Nyström, Dr. V. Mittapalli)
- Molekulare Mechanismen des Kindler Syndroms (Prof. C. Has)
- Krankheitsmodifizierende Faktoren bei EBS (Prof. T. Magin, Dr. D. Kiritsi)
- Rückmutationsmosaizismus bei EB (Dr. D. Kiritsi, Prof. C. Has)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman
Daniela Kirstein (Management)
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Hauptstr. 7
79104 Freiburg
Phone: +49 (0)761-270-66140
E-mail: eb-zentrum@uniklinik-freiburg.de
Internet: www.netzwerk-eb.de



Diffus Parenchymatöse Lungenerkrankungen

GOLDnet

➤ **Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) sind Erkrankungen des Lungenbindegewebes (Interstitium oder Parenchym). Sie repräsentieren eine Gruppe von mehr als 100 verschiedenen Entitäten, an deren Ende oft eine schwergradige Lungenfibrose steht.**

DPLD treten in Verbindung mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) und Vaskulitiden (entzündlich-rheumatischen Erkrankungen) auf oder werden durch Medikamente oder inhalative Noxen, also schädigende Stoffe, die über die Atmung in den Körper gelangen, ausgelöst. In vielen Fällen ist die Ursache jedoch nach wie vor unbekannt.

Erkrankungen des Lungenbindegewebes haben häufig eine ungünstige Prognose. Die Ursachen und zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch weitgehend unbekannt. Bislang fehlte es an Patientenregistern, Biomaterialbanken sowie Plattformen zum Wissenstransfer zwischen Wissenschaftlern und behandelnden Ärzten.

Zielsetzung

Die im GOLDnet gebündelten Aktivitäten führen zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen dieser Erkrankungen und stellen eine wichtige Grundlage für die Bearbeitung weiterer wissenschaftlicher Fragestellungen dar. Die Implementierung eines Registers mit angeschlossener Biomaterialbank für alle Formen dieser Erkrankung, in dem auch sehr seltene Fälle gesammelt werden, erlaubt erstmals klinische Beschreibungen größerer DPLD-Kollektive sowie Untersuchungen mit gezieltem Einsatz von Biomaterialien.

Grundsätzliche Mechanismen der Entstehung und des Fortschreitens einer Fibrose werden untersucht, wie zum Beispiel die „alternative Makrophagenaktivierung“ und der programmierte Zelltod (Apoptose) in Oberflächenzellen der Lungenbläschen (sogenannte „alveoläre Typ II Epithelzellen, AECII“). Ebenfalls werden sowohl neue tierexperimentelle Modelle, als auch diagnostische und therapeutische Verfahren präklinisch geprüft und somit langfristig die Grundlage für eine bessere klinische Versorgung von DPLD Patienten geschaffen.

Meilensteine

In den grundlagenwissenschaftlichen Projekten wurde unter anderem die Rolle des Zelltods (Apoptose) der AECII-Zellen in verschiedenen DPLD untersucht. Der Verbund konnte feststellen, dass die experimentelle Schädigung von AECII-Zellen so genannten Endoplasmatischen Retikulum-Stress (ER-Stress) auslöst. Dabei häufen sich im Endoplasmatischen Retikulum, einem Netzwerk aus Kanälen, das durch die ganze Zelle verläuft, un- oder fehlgefaltete Eiweiße an und das ER gerät in „Stress“, da es nicht mehr in der Lage ist, seine physiologischen Aufgaben zu erfüllen. Es versucht zunächst, über die Aktivierung von speziellen Signalwegen den Ausgangszustand wiederherzustellen. Wenn das nicht gelingt, wird mit Hilfe des Transkriptionsfaktors CHOP (CCAAT/-enhancer-binding protein homologous protein) das Absterben der epithelialen Zellen eingeleitet. Dieser Mechanismus konnte nicht nur in interstitieller, also das Lungenbindegewebe betreffender pulmonaler Fibrose (IPF) sondern auch in fibrotischer Pneumonie (NSIP) und Patienten mit



Untersuchungen an explantierten kranken Lungen bieten eine Möglichkeit der Erforschung von Krankheitsursachen.

chronischer allergischer Alveolitis beobachtet werden. Daraus folgern die Wissenschaftler, dass ER-Stress als Auslöser der Apoptose ein weiter verbreitetes Phänomen bei DPLD ist als zunächst angenommen.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Erforschung von möglichen Signalpfaden, die den Zelltod verhindern oder eine Regeneration geschädigter Zellen anregen. Hier konnte die differentielle Regulierung des Notch-Signalpfades in mehreren DPLD gezeigt und eine starke Ausprägung dieses Signalweges in AECII-Zellen festgestellt werden. Der Notch-Signalpfad ermöglicht die Kommunikation benachbarter Zellen und ist besonders wichtig während der Embryonalentwicklung (Embryogenese), aber auch für die Zelldifferenzierung in ausgereiften Organen.

Ausblick

Auch nach Ablauf der BMBF-Förderung werden die Forschungsstränge weiter verfolgt. Dies wird durch die Integration des Forschungsvorhabens in das Deutsche Zentrum für Lungenforschung mit Standort an der Universität Gießen gewährleistet. Basierend auf diesen Aktivitäten ist das Motto des GOLDnet: „Weniger Luftnot und eine bessere Lebensqualität für Patienten mit DPLD!“.



Der Lungenfunktionstest ist ein gängiges Untersuchungsverfahren zur Überprüfung der Lungenfunktion und somit zur ersten Erkennung von Lungenkrankheiten.

TEILPROJEKTE:

- Mutationen des ABCA3 als Ursache diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen (DPLD): neue pathogenetische Modelle und Therapieoptionen (Prof. M. Griese, München)
- Rolle der Toll-like-Rezeptoren bei der Granulomentstehung im Rahmen der Sarkoidose (PD Dr. A. Prasse, Freiburg)
- Alternativ-aktivierte Makrophagen bei fibrosierenden Lungenerkrankungen (Prof. G. Zissel, Freiburg)
- Stellenwert der epithelialen Apoptose bei der Lungenfibrose (Prof. A. Günther, Gießen) Differentiell regulierte Signaltransduktionspfade bei zellulärer NSIP, fibrosierender NSIP & IPF als Ursache unterschiedlicher histologischer Muster und differierender klinischer Verläufe (Prof. A. Günther, Gießen)
- Neue diagnostische Ansätze und Identifizierung Phänotyp-assoziiierter molekularer Unterschiede zwischen der Sarkoidose und der chronischen Berylliose (PD Dr. K. Gaede, Borstel)
- Deutsches Register für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (Prof. A. Günther, Gießen)
- Deutsche Biobank für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (Prof. M. Griese, München; Prof. A. Günther, Gießen)
- Management des "Deutschen Netzwerks für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen" (Prof. A. Günther, Gießen)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Andreas Günther
Justus-Liebig-Universität Gießen
Med. Klinik u. Poliklinik II
Klinikstr. 33
35392 Gießen

Phone: +49 (0)641 985 42502

Fax: +49 (0)641 985 42508

E-Mail: andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de

Internet: www.dpld.de



Muskeldystrophien



➤ **Muskeldystrophien sind eine heterogene Gruppe vererbbarer Erkrankungen der Muskulatur, die zu einer fortschreitenden Muskelschwäche und -atrophie (Muskelschwund) und daraus resultierenden körperlichen Behinderungen führen.**

Alle Altersgruppen können hiervon betroffen sein. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Muskeldystrophie-Forschung insbesondere durch die großen Fortschritte auf dem Gebiet der molekularen Genetik zu einem hochanalytischen und technisierten Fachgebiet entwickelt. Zwischenzeitlich sind zahlreiche Diagnosen unterschiedlicher molekularer Genese bekannt. Muskeldystrophien zählen jedoch zu den seltenen Erkrankungen, so dass viele Vorhaben nur im Rahmen internationaler Kooperationen und unter Vernetzung vorhandener Ressourcen verwirklicht werden können. Daher haben Kliniker und Forscher auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen und insbesondere der Muskeldystrophien das Muskeldystrophie-Netzwerk MD-NET gegründet.

Es ist aktiv in der Grundlagenforschung, hat mehrere Patientenregister für neuromuskuläre Erkrankungen und eine Muskelzellbank aufgebaut und arbeitet an der Analyse neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze im Rahmen klinischer Studien. Die Übertragung der Ergebnisse in die Patientenversorgung geschieht

in enger Zusammenarbeit mit Patientenvertretern. Der Forschungsverbund wurde so zu einer zentralen Struktur auf nationaler und internationaler Ebene.

Das MD-NET hat auch „out sourced“ – TREAT-NMD ist entstanden, ein großes europäisches Translations-Netzwerk (Network of Excellence innerhalb der 6. FP der EC, Förderung 2007-2011). Mittlerweile sind die MD-NET Service-Strukturen (s. Abbildung) europaweit verankert; die Muskelzell-Biobank MTCC und das Klinische Studienzentrum CTCC sind Teile bestehender europäischer Netzwerke (www.eurobiobank.org, www.treat-nmd.eu).

Die Zusammenführung der MD-NET-Muskelzellbank mit dem ebenfalls vom BMBF-geförderten Forschungsverbund für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) schafft synergetische Vorteile für beide Verbünde. Die Diagnostik-Projekte sind integriert in das internationale multizentrische Projekt „NMD-Chip“ zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren zur Analyse neuromuskulärer Erkrankungen. Es handelt sich hierbei um einen sogenannten Chip

(DNA-Microarray-Technologie), der in Zukunft die molekulargenetische Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen beschleunigen soll. Das aus dem Forschungsverbund entstandene Methodische Koordinationszentrum für Seltene Erkrankungen in Freiburg konnte ausgebaut werden und befasst sich mit der Planung und Durchführung internationaler Studien auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen. In einer internationalen Kooperation innerhalb der TREAT-NMD-Alliance konnten mehrere Patientenregister für seltene neuromuskuläre Erkrankungen, unter anderem für Duchenne und Becker-Kiener Muskeldystrophie, Spinale Muskelatrophien, Myotone Dystrophien, Erkrankungen durch FKRP-Mutationen und angeborene Neuropathien (CMT) erfolgreich etabliert werden. Weitere Register für Myofibrilläre Myopathien und Einschlusskörpermyositiden sind im Aufbau.

Die Aktivitäten des MD-NET konnten zudem auf seltene Erkrankungen des gesamten neuromuskulären Spektrums ausgeweitet werden; weitere, eigenständige Forschergruppen sind aus dem MD-NET entstanden.

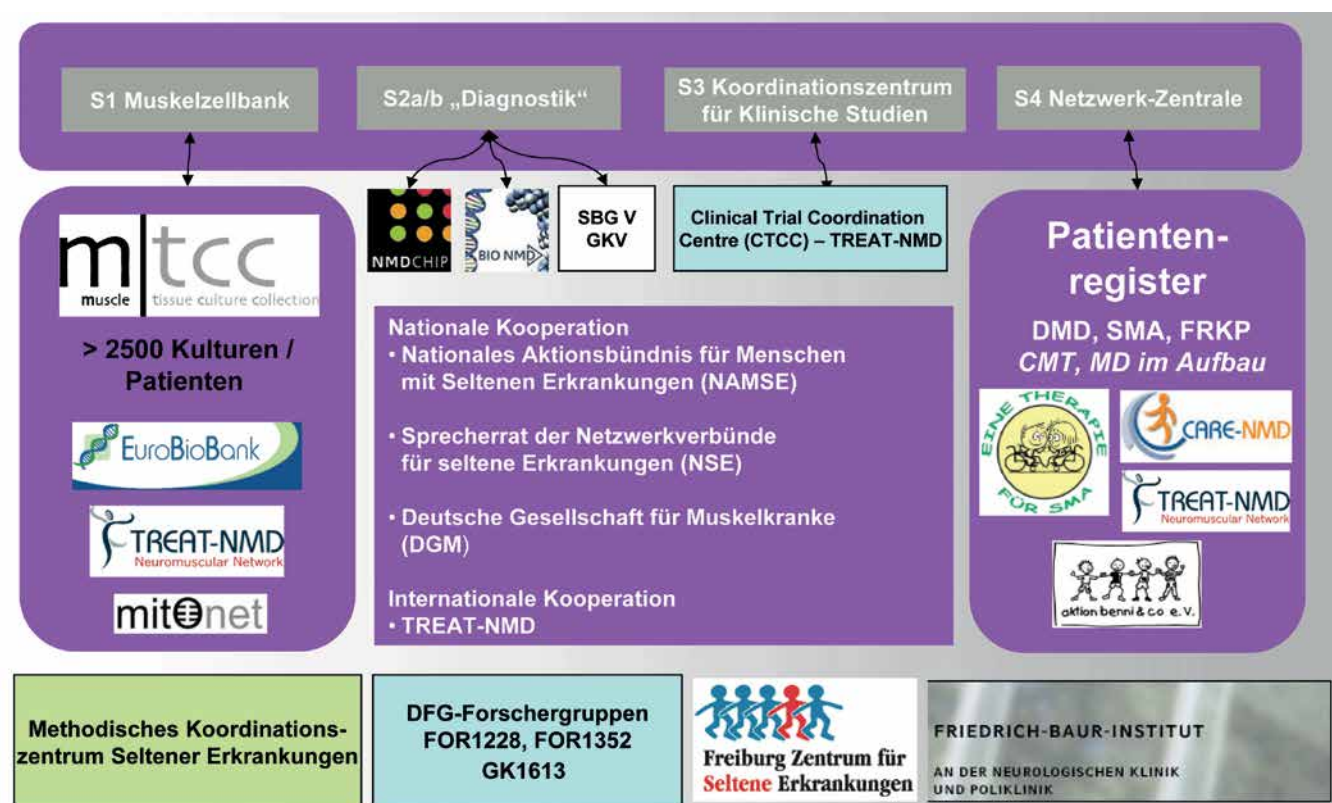
Über 300 Publikationen in peer-reviewed Journals wurden von Mitgliedern des Verbunds veröffentlicht. Durch die enge Vernetzung mit nationalen und internationalen Forschergruppen konnte das MD-NET einen wichtigen Beitrag dazu leisten, der bestehenden Datenfragmentation entgegenzuwirken.

Die Bündelung von Ressourcen und Strukturen hat zu einer effizienteren und produktiveren Forschung, der Translation von Forschungs-

ergebnissen ans Krankenbett sowie verbesserter klinischer Versorgung bei neuromuskulären Erkrankungen geführt. Auch nach Auslaufen der BMBF-Förderung arbeitet das MD-NET weiter, die Servicestrukturen sowie die Studienzentrale, Patientenregister, Biobanken und Webseiten bleiben als zentrale Infrastruktur erhalten.



Patienten mit der seltenen Erbkrankheit Duchenne Muskeldystrophie sind schon im Kindesalter auf den Rollstuhl angewiesen.



TEILPROJEKTE:

- Entwicklung von AON – Identifizierung der *in situ* und *in vivo* Gewebeverteilung von Antisense Oligonukleotiden in der *mdx*-Maus (Prof. V. Straub, Newcastle, UK)
- Dysregulierte microRNAs – Potentielle therapeutische Ansätze zur Behandlung von Muskeldystrophien (Dr. C. Thirion, München)
- Präventive Therapie bei DMD – Kardiomyopathie-Präventionsstudie bei Muskeldystrophie Duchenne (Prof. J. Kirschner, Koordinationszentrum Klinische Studien, Freiburg)
- Caveolinopathie-Diagnostik – Studien zur Pathogenese der Myopathien aufgrund von Caveolin-3-Mutationen (Prof. J. Weis, PD Dr. Alexander Krüttgen, Aachen)
- Z-Scheiben-assoziierte Myopathien – Filamin-assoziierte Proteine bei Muskelerkrankungen und Remodelling (Dr. D. Fürst und Dr. P. van der Ven, Bonn, Prof. M. Vorgerd und Prof. R. A. Kley, Bochum)
- Modelle für humane Desminopathien – Charakterisierung der Skelettmuskel-pathologie bei der R350P Desmin knock-in Maus: ein Modell für humane Desminopathien (Prof. Dr. R. Schröder; Erlangen und Prof. C. Clemen, Köln)
- Muskelbank – Muscle Tissue Culture Collection (MTCC) (PD Dr. A. Abicht, Dr. P. Schneiderat, München)
- Zentrale Einheit zur Sequenzierung von Genen für neuromuskuläre Erkrankungen (Prof. C. R. Müller-Reible, Würzburg, Dr. G. Dekomien, Bochum)
- Mikrosatellitenanalysen als ökonomische Strategie für die Differentialdiagnostik myogener neuromuskulärer Erkrankungen (Prof. A. Hübner und Prof. M. von der Hagen, Dresden)
- Netzwerkzentrale und Patientenregister für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (Prof. M. Walter, München)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Maggie Walter, M.A.
Prof. Dr. Matthias Vorgerd (Bochum)
Prof. Dr. Janbernd Kirschner (Freiburg)



Friedrich-Baur-Institut
 Klinikum der LMU München
 Ziemssenstr. 1
 80336 München

Phone: +49 89 5160-7400
Fax: +49 89 5160-7402
E-Mail: info@md-net.org
Internet: www.md-net.org

Neue Rufnummern ab 1.6.2014!
Zentrale: 089 4400 – 0

Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen



➤ Ichthyosen sind eine Gruppe von seltenen Verhornungsstörungen der Haut. Ihnen gemeinsam ist die besondere, genetisch bedingte Schuppenbildung der gesamten Haut. Ihre Häufigkeit liegt bei etwa 1,7 : 100 000 Einwohnern (Prävalenzdaten für autosomal rezessive congenitale Ichthyosis). Davon ausgehend kann man annehmen, dass in Deutschland ca. 1.400 schwer betroffene Patienten klinischer Versorgung bedürfen.

Die schweren Formen der Ichthyosen und verwandten Verhornungsstörungen können zu drastischen Behinderungen sowie physischen und psychischen Lebensqualitätseinschränkungen führen. Daneben gibt es Patienten mit milderer Ausprägung, wie der Ichthyosis vulgaris (Prävalenz 1 : 250). Ichthyosen unterscheiden sich sowohl bei den Ursachen als auch im Erscheinungsbild und im Krankheitsverlauf. Gemeinsam ist allen, dass die eigentliche Ursache für die Erkrankung durch Fehler in den Erbanlagen hervorgerufen wird.

Zielsetzung

Der Forschungsverbund NIRK involviert alle in Deutschland tätigen Forscher und Kliniker, die sich mit Ichthyosen und verwandten Verhornungsstörungen beschäftigen. Durch das BMBF erfolgte eine Finanzierung von 2003-2013. Aufgabe von NIRK ist die Förderung des Wissenstransfers zwischen der Grundlagenforschung, der anwendungsnahen Forschung, den klinischen Zentren, den für die Breitenversorgung zuständigen niedergelassenen Ärzten, den heimatnahen Krankenhäusern sowie der Selbsthilfe. Des Weiteren sollen umgekehrt forschungsrelevante Themen aus dem Alltag in die Forschung eingebracht werden. Seit Auslaufen der Förderung findet eine Verstärkung durch Fortführen von Spezialsprechstunden, beispielsweise an den beteiligten Universitätskliniken statt. Die Netzwerkzentrale wird dankenswerter Weise durch die Selbsthilfe Ichthyose e.V. weiter finanziert und fungiert weiterhin als Referenzzentrum für Ichthyosen in Deutschland.

Meilensteine

Im Rahmen der langjährigen Forschungsbemühungen der Wissenschaftler von NIRK konnten vier Forschungsstränge verwirklicht werden. Der Gruppe gelang es, eine Vielzahl von genetischen Mutationen spezifischen Ichthyose-Formen zuzuordnen (siehe Kasten). Mit der Etablierung eines Krankheitsmodells für Ichthyosen kann zukünftige Forschung dem Problem der geringen Patientenzahl entgegen. Für das Sjörger-Larsson Syndrom konnte eine Gentherapie mittels Vektortransfer entwickelt werden; durch die Entwicklung neuer lokaler Therapien wurde die symptomatische Therapie der Ichthyosen deutlich verbessert. Ein wissenschaftliches Highlight war eine Veröffentlichung aus dem Münsteraner Teilprojekt (AG Traupe) zur erfolgreichen Therapie einer humanisierten Transglutaminase-1 defizienten Ichthyosismaus mit Hilfe einer Transglutaminase-1-haltigen liposomalen Formulierung (Aufenvenne et al. Am J Hum Gene. 2013, Oktober 3, 93: 620-630).

Ein weiterer Durchbruch wurde erzielt durch die Identifizierung eines neuen Proteins (Ceramid synthase 3), das vermutlich für die Krankheitsentstehung der autosomal rezessiven kongenitalen Ichthyose verantwortlich ist (Teilprojekt Hennies, Köln, siehe Eckl. et al. J Invest Dermatol. 2013, September; 133: 2202-2211).



Erfolgreiche Behandlung einer humanisierten Transglutaminase-1 defizienten Ichthyosis-Maus mit Hilfe einer Transglutaminase-1 haltigen liposomalen Formulierung

Zurzeit findet unter Leitung der Mainzer AG Ückert eine verbundübergreifende Studie zur Erhebung der Prävalenz der autosomal rezessiven congenitalen Ichthyosis (ARCI) statt. Es zeichnet sich

ab, dass die Prävalenz für ARCI in Deutschland 2,4 pro 100.000 beträgt und damit deutlich höher liegt als bislang vermutet (T. Hartz, Publikation in Vorbereitung).

Die folgenden Mutationen bei Ichthyosen konnten durch NIRK identifiziert werden:

| Mutation | Erkrankung |
|--------------------------------------|--|
| ABCA12 Mutation 3270 delT | Harlekin Ichthyose (Ichthyosis gravis) |
| ST14 Mutation | Ichthyose, Follicular Atrophderma, Hypotrichose |
| Neue Keratin Mutationen | Epidermolytische Ichthyose, Palmoplantar Keratoderma, rezessive epidermolytische Hyperkeratose |
| MBTPS2 Mutation | Keratosi Follicularis spinulosa Decalvans, ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome |
| Cystatin A Mutation | Exfoliative Ichthyose |
| Neue NSDHL Mutationen | CHILD-Syndrom |
| Ichthyin Mutation | ARCI (autosomal rezessive congenitale Ichthyose) |
| Alox 12B und Alox E3 Mutationen | ARCI |
| SLURP-1 Mutation | Mal de Meleda |
| SNAP29 Mutation | CEDNIK Syndrom |
| Loricin Mutation | Palmoplantar Keratoderma |
| POCRN Mutation | Fokale dermale Hypoplasie, Angioma Serpiginosum |
| Neue TGM1 Mutationen | Akrales selbstheilendes collodian Baby, acral peeling skin syndrome, bathing suit ichthyosis |
| Fettsäuretransportprotein 4 Mutation | Ichthyosis Prematurity syndrome |
| GJB2 Mutation | fatal keratitis ichthyosis deafness syndrome |
| Neue FLG Mutation | Ichthyosis vulgaris |
| Neue SPINK 5 Mutation | Netherton Syndrome |
| ZMPSTE24 Mutation | restrictive dermopathy in the Middle East |

TEILPROJEKTE:

- Erstellung eines standardisierten Fragebogens für das Zentralregister (Prof. H. Traupe, Münster)
- Erstellen einer multimedialen Datenbank (Prof. F. Ückert, Mainz)
- Multimedialer Wissenstransfer (Prof. F. Ückert, Mainz)
- Gen-Identifikation und -Charakterisierung bei autosomal rezessiven kongenitalen Ichthyosen (Dr. C. Hennies, Köln)
- Regulation und Bestimmung von Keratin-Genen (Dr. C. Hennies, Köln)
- Molekulargenetik und funktionelle Analyse bei Ichthyosen mit Sterolbiosynthesedefekten (Prof. K. Grzeschik, Marburg)
- Ultrastrukturelle Diagnostik (Dr. I. Haußer, Heidelberg)
- Biochemische Charakterisierung von erblichen Verhornungsstörungen (Prof. H. Traupe, Münster)
- Entwicklung einer Enzymsubstitution als Therapie bei TGM-1 Mangel (Prof. H. Traupe, Münster)

KOORDINATION:

Prof. Dr. Heiko Traupe
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster
 Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
 Von-Esmarch-Str. 56
 48149 Münster
Phone: +49 (0)251 83-57278
Fax: +49 (0)251 83-57279
E-Mail: trauphe@ukmuenster.de
Internet: www.netzwerk-ichthyose.de



Impressum

Redaktion:

**Geschäftsstelle der Forschungsverbände
für seltene Erkrankungen**

Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Lindwurmstraße 4
80337 München

T +49. (0)89. 51 60 - 51 26

F +49. (0)89. 51 60 - 77 02

Neue Rufnummern ab 1.6.2014!

Zentrale: 089 4400 – 0

www.research4rare.de

Grafikdesign:

Design fo[u]r Motion, München

www.design4motion.de

Druck:

Egger Druck + Medien GmbH, Landsberg

www.eggerdruck.de

Das in der Broschüre ausgewählte Bildmaterial wurde freundlicherweise von den jeweiligen Universitäten / Forschungsverbänden zur Verfügung gestellt, sofern nicht anders vermerkt.



RESEARCH **FOR** RARE

Geschäftsstelle der Forschungsverbände für seltene Erkrankungen
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Sprecher Professor Dr. Christoph Klein

Lindwurmstraße 4 · 80337 München

T +49. (0)89. 51 60 - 51 26 · **F** +49. (0)89. 51 60 - 77 02

info@research4rare.de · www.research4rare.de

www.bmbf.de/de/1109.php

Stand Februar 2014

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung