



Interview:	PD Dr. med. Frank Leyoldt, Forschungsverbund CONNECT-GENERATE
Paper of the Quarter:	Dysregulated mesenchymal PDGFR-β drives kidney fibrosis (STOP-FSGS) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 (STOP-FSGS)
Aus den Verbänden:	Neues von GAIN, CMT-NET, ADDRess, mitoNET und CONNECT-GENERATE
Weitere Informationen:	Veranstaltungen / Ausschreibungen / Publikationen

Liebe Leserinnen und Leser,

auch für die Wissenschaftler/-innen und Kliniker/-innen der Forschungsverbände geht das Jahr 2020 seit Beginn der Coronavirus-Krise mit neuen Herausforderungen und einschneidenden Veränderungen einher. Viele der Patienten, zu deren seltenen Erkrankungen die Verbände forschen, sind Risikopatienten bei einer Sars-CoV-2-Infektion. Der **Verbund STOP-FSGS** hat sich daher in einer aktuellen Publikation mit den **Auswirkungen von Covid-19 auf die Niere** beschäftigt. Eine Zusammenfassung finden Sie auf [Seite 4](#).

Was gibt es ansonsten Neues aus den Verbänden? Dr. Frank Leyoldt vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein stellt Ihnen den **Verbund CONNECT-GENERATE** zur Erforschung autoimmuner Enzephalitiden vor. Dieser Verbund ist in ein Netzwerk von rund 100 medizinischen Zentren eingebunden. CONNECT-GENERATE nutzt seit kurzem Facebook, um auch auf diesem Wege Patienten/-innen und Ärzte/-innen besser über die Erkrankung zu informieren. Über diese und auch andere

Fortschritte weiterer Verbände lesen Sie auf den [Seiten 5 bis 6](#).

Zudem stellen wir eine weitere aktuelle Publikation aus dem Verbund STOP-FSGS zur Pathogenese der Nierenfibrose vor ([Seite 3](#)).

Wie sich die regelmäßigen Research for Rare - Netzwerktreffen in Zeiten von Corona gestalten, bleibt noch abzuwarten. Zum Tag der Seltenen Erkrankungen im Februar 2020 war ein Präsenztreffen noch möglich. Bis auf Weiteres werden auch wir verstärkt elektronische Formen der Kommunikation einsetzen, um die Forschungsaktivitäten erfolgreich fortzuführen und vielleicht auch neue, kreative Wege der Zusammenarbeit zu gestalten. Der neue Webauftritt des [Research for Rare - Netzwerks](#) liefert hierzu einen ersten Beitrag.

Mit den besten Grüßen

Ihr Prof. Dr. Thomas Klopstock



Netzwerktreffen im Februar 2020 in Frankfurt:
Vertreterinnen und Vertreter der Verbände, ACHSE e.V., Projektträger DLR und R4R-Koordinierungsstelle

Verbände (aktuelle Förderung)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden

CONNECT-GENERATE forscht zu autoimmunen Enzephalitiden. Dr. Frank Leypoldt leitet den Verbund, der aus dem Deutschen Netzwerk zur Erforschung der autoimmunem Enzephalitis (GENERATE) hervorgegangen ist, seit 2019.



Herr Dr. Leypoldt, zu welchen Krankheitsbildern führen autoimmune Enzephalitiden?

„Autoimmune Enzephalitis“ stellt einen Oberbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen dar. Meist kommt es zu einer Kombination von Verhaltensauffälligkeiten, psychiatrischen Symptomen wie Depression, Wahn, Zwang mit Gedächtnisstörungen und teils Bewusstseinsminderungen. Auch Bewegungsstörungen und Verlust der Regulationsfähigkeit des autonomen Nervensystems - bis zum Kreislaufstillstand - sind möglich.

Autoimmune Enzephalitiden treten mit einer Inzidenzrate von ca. 1/100.000 Menschen/Jahr auf. Es existieren diverse Unterformen, deren jeweiliges Symptomspektrum sowie Altersmanifestation und assoziierte Befunde unterschiedlich sind. Viele dieser Subtypen sind erst seit wenigen Jahren bekannt und durch Autoantikörper gegen neuronale „synaptische“ Eiweiße (Antigene) charakterisiert. Eine der bekanntesten Unterformen ist die Anti-NMDA Rezeptor Enzephalitis. Bei dieser Erkrankung kommt es zu Autoantikörpern gegen eine Untereinheit des körpereigenen Glutamat-Rezeptors NMDAR. Dieser wird dadurch blockiert, von der Oberfläche der Nervenzelle verdrängt und dies löst eine Störung neuronaler Netzwerke aus, die letztlich zu den beschriebenen Symptomen führt.

Worin liegen die Herausforderungen bei Diagnose und Therapie?

Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie sind herausfordernd. Zwar haben diese Erkrankungen in Neurologie und Psychiatrie deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen. Dennoch gibt es vermutlich bei Patienten mit dominanten psychiatrischen Symptomen, schweren Epilepsien und insbesondere Status epilepticus oder dominanten kognitiven Symptomen immer noch Fehldiagnosen als Schizophrenie, Epilepsie oder Demenz. Zwar sind autoimmune Enzephalitiden deutlich seltener als diese „Volkskrankheiten“, jedoch sind die Behandlung und vor allem auch die Behandelbarkeit deutlich besser und daher ihre Diagnose äußerst wichtig.

Therapeutisch behandeln wir einen Großteil der Patienten – sofern rechtzeitig erkannt – erfolgreich mit üblichen immuntherapeutischen Ansätzen: Cortisoninfusionen, Plasmapherese, Immunadsorptionen zur Verminderung der Autoantikörper und ggfs. Tumortherapie. Allerdings muss ein beträchtlicher Teil der Pati-



PD Dr. Frank Leypoldt
Koordinator CONNECT-GENERATE,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

enten mit B-Lymphozyten-depletierenden Therapien behandelt werden und dennoch bleibt der Verlauf bei manchen Patienten prolongiert und schwerwiegend. Gerade bei diesen Patienten aber auch in der Rückfallprophylaxe ist die Entwicklung spezifischerer Therapien gerichtet gegen die pathogenen Autoantikörper und/oder die produzierenden Plasmazellen eine zukünftige Herausforderung.

Welche Fragen wollen Sie in Ihrem Verbund beantworten?

Unser Forschungsverbund **CONNECT-GENERATE** setzt sich aus Mitgliedern des Deutschen Netzwerkes zur Erforschung Autoimmuner Enzephalitiden (**GENERATE**) zusammen, welches aus ca. 100 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht. Ziel dieses Netzwerkes ist es, durch die Kooperation von Zentren mit klinischer und wissenschaftlicher Expertise Klinik, Verlauf und Therapiestrategien sowie die Immunpathogenese und Neuropathophysiologie der verschiedenen Autoimmunenzephalitiden besser zu charakterisieren. Aufgrund der Seltenheit der autoimmunen Enzephalitis und anderer autoimmuner Hirnentzündungen können neue Erkenntnisse zur Häufigkeit, Risikofaktoren, klinischen Symptomen, prognostischen Faktoren und wirkungsvollen Therapien nur im Rahmen großer Fallsammlungen gewonnen werden.

CONNECT-GENERATE als Forschungsverbund innerhalb des GENERATE-Netzwerkes „verbindet“ Infrastrukturmaßnahmen (Register in Kiel und Biobank in Ulm) mit zentralen Forschungsfragen und einer klinischen Studie zu Plasmazelldepletion bei schweren Enzephalitiden (Jena). Wir adressieren Fragen zu der genetischen Risikodisposition dieser Erkrankungen (Kiel), zu synaptischen Effekten

der Antikörper (Jena), zu MRT-Befunden und Analysen bei autoimmunen Enzephalitiden (Berlin) und der Charakterisierung und Klonierung rekombinanter antigen-spezifischer Antikörper und ihrer Plasmazellen (Berlin).

Wie gestaltet sich die Zusammenarbeit mit den Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen?

Wir informieren Ärzte und Patienten mit einer Homepage (www.generate-net.de) und Rundmails über die Erkrankungen sowie über nationale und regionale Versorgungsangebote in Deutschland. Wenn man mit der eigenen Erkrankung oder der eines Angehörigen konfrontiert wird, kann der Austausch mit anderen Betroffenen oder Gleichgesinnten weiterhelfen. Selbsthilfegruppen sind ein geeignetes Forum, leider existiert gegenwärtig keine nationale Selbsthilfegruppe für Autoimmunenzephalitis. Über unsere Homepage und eine GENERATE-Facebook-Seite versuchen wir in Kontakt zu weiteren Selbsthilfegruppen zu treten und planen für 2021 ein nationales Patientenforum mit dem Ziel der Vernetzung/Verstetigung und ggfs. Gründung einer nationalen Selbsthilfegruppe.

Die Bereitschaft von Patientinnen und Patienten, die Daten zum eigenen Krankheitsverlauf sowie Blut, Liquor und evtl. Biopsie/Plasmapheresematerial für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung zu stellen, trägt zur Verbesserung der Kenntnisse über die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis und verwandter Erkrankungen bei. Darüber hinaus könnten sich durch neuere und bessere labordiagnostische Methoden die Frühdiagnostik und die Überwachung des Krankheitsverlaufes und der Therapie verbessern, was den behandelnden Ärzten mehr Sicherheit in der Diagnosestellung und bei therapeutischen Entscheidungen geben kann. Daher danken wir unseren Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen für ihren wertvollen Beitrag.

Kontakt:

PD Dr. Frank Leypoldt
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Institut für Klinische Chemie und Klinik für Neurologie
Arnold-Heller-Str.3, 24105 Kiel
Tel.: +49 431-500-16209
E-Mail: frank.leypoldt@uksh.de
Website: <https://generate-net.de/connect-generate.html>

Paper of the Quarter

Jedes Quartal kürt Research for Rare eine Publikation aus dem Kreis der Forschungsverbände und präsentiert eine Zusammenfassung. Alle Publikationen der Verbände finden Sie hier: [Publikationen](#)

Paper of the Quarter – Q I / 2020 von **STOP-FSGS**

[Dysregulated mesenchymal PDGFR- \$\beta\$ drives kidney fibrosis.](#)
EMBO Mol Med. 2020 March 6.

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

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

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

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

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

Kommentar von:

Prof. Dr. Peter Boor, Universitätsklinikum Aachen

Übersetzt mit [deepl.com/translator](https://www.deepl.com/translator) (mit minimalen Korrekturen) aus <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201911021> (Paper Explained)



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

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

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

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



Paper of the Quarter – Q II / 2020 (special Covid-19) von [STOP-FSGS](#)

[Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.](#)

N Engl J Med. 2020 May 13. [Epub ahead of print]

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

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

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

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

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

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

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

Kommentar von:

Dr. Nicola Wanner, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)



GAIN

Deutsches Netzwerk für die Erforschung und Therapieoptimierung von Patienten mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen

[Nähere Informationen zum Verbund](#)

Der Forschungsverbund wird seit Mai 2019 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Er beinhaltet eine klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit des immunsuppressiven Medikaments Abatacept (s.c.) bei Patienten mit CTLA4-HApllo-Insuffizienz und LRBA-Defizienz (ABACHAI), die im Juli 2020 starten wird. Dabei sollen 20 Patienten zwölf Monate lang mit Abatacept behandelt werden, wobei die Patienten sich das Medikament wöchentlich selbst unter die Haut spritzen. Im Fokus der Untersuchungen stehen die möglichen Nebenwirkungen von Abatacept bei Patienten mit diesem Immundefekt, besonders eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und die Reaktivierung von Epstein-Barr-Viren (Pfeiffersches Drüsenfieber) und Cytomegalie-Viren. Ebenfalls werden Daten zur Wirksamkeit gesammelt. Da eine mögliche Verbesserung der klinischen Symptome je nach betroffenem Organsystem unterschiedlich aussieht, wurde ein Scoring-System entwickelt, in dem die Symptomatiken vergleichend bewertet werden können: der CHAI-Morbidity Score. Neben der Betrachtung von klinischen Daten und Labordaten untersucht die Studie auch, wie sich die Behandlung mit Abatacept auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. Damit wird ABACHAI patientenrelevante Aussagen zu einer möglicherweise neuen Therapieoption für diese seltenen Erkrankungen machen können.



CMT-NET

Deutsches Charcot-Marie-Tooth Netzwerk

[Nähere Informationen zum Verbund](#)

Das von 2016 bis 2019 geförderte Charcot-Marie-Tooth Netzwerk (CMT-NET) wird von Prof. Michael Seveda, Universitätsmedizin Göttingen, koordiniert. Fast alle Teilprojekte sind beendet bzw. befinden sich in der finalen Auswertungsphase, Publikationen (wie z.B. für die CMT Beobachtungsstudie und die Biomarker Studie) werden vorbereitet. Kürzlich wurden die Ergebnisse der CMT-NET Studie zu Schwangerschaft und Geburt bei CMT ([Pregnancy outcome in Charcot-Marie-Tooth disease: results of the CMT-NET cohort study in Germany](#); PI: Sabine Rudnik-Schöneborn) im European Journal of Neurology veröffentlicht. Auch wurden Biomarker in der Haut von CMT Patienten innerhalb eines wissenschaftlichen Teilprojekts gefunden und vor kurzem im Journal Brain Communications publiziert ([Intraepidermal nerve fibre density as biomarker in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A](#); PI: Claudia Sommer). In 2019 ergab sich zudem eine wissenschaftliche Kollaboration mit der Firma Grünenthal zur Durchführung einer Schmerzstudie an CMT Patienten, bei der CMT-NET Strukturen genutzt wurden. CMT-NET strebt derzeit die Verstetigung als eingetragener Verein an.



Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response

ADDRESS

Netzwerk für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur

[Nähere Informationen zum Verbund](#)

Das [Krebsprädispositions-Register](#) bildet die Basis für den in 2019 etablierten ADDRESS-Verbund. Hierfür wurde eine Selbstregistrierung eingerichtet, so dass überregional Betroffene, die an der Studie teilnehmen wollen, eingeschlossen werden können.

[\(Nähere Informationen\)](#)

Eine [Studie zur psychosozialen Versorgung](#) wurde auf den Weg gebracht. Aufgrund der Corona-Pandemie wurden die fragebogenbasierte Studie und die Interviews auch telefonisch, video-, online und papierbasiert etabliert, so dass hierfür bereits über 20 Betroffene und Angehörige rekrutiert werden konnten. Eine App für die Vorsorge, Abfrage von Lebensqualität und Befinden sowie Möglichkeiten der Erinnerungsfunktion wurde in der ersten Version fertiggestellt.

Die [MRT-Ganzkörper-Protokolle](#) wurden am DKFZ und an der MH Hannover auf der Basis der neuesten Erkenntnis abgeglichen und erste Probandenmessungen durchgeführt. Studienbasierte Untersuchungen können, sobald es lokal wieder erlaubt ist, gestartet werden. Der Verbund geht davon aus, dass dies in den nächsten Wochen möglich sein wird.

mitoNET

DEUTSCHES NETZWERK
FÜR MITOCHONDRIALE
ERKRANKUNGEN

mitoNET

Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen

[Nähere Informationen zum Verbund](#)

Das mitoNET befindet sich in seiner 3. Förderperiode (2019-2022). Alle Teilprojekte sind gut angelaufen. Insbesondere die „Expansion“ des nationalen Patientenregisters (Teilprojekt mitoREGISTRY) auf ein globales Register für mitochondriale Erkrankungen im Zusammenhang mit dem GENOMIT-Projekt macht große Fortschritte. Zusammen mit den bereits jetzt kollaborierenden GENOMIT-Partnern in England, Italien und USA werden in Kürze mehr als 6.000 Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen erfasst sein. Zudem wird das globale Register für andere Länder geöffnet, die noch kein eigenes Register führen. Hier besteht bereits großes Interesse aus China, Japan, Russland und zahlreichen anderen Ländern. Je größer die Kohorte, desto besser lässt sich das phänotypische Spektrum und die „natural history“ von mitochondrialen Erkrankungen untersuchen (z. B. PMID: [32042921](#)). Im Teilprojekt mitoGENE wurde eine Plattform für RNA-Sequenzierung und für „whole genome sequencing“ aufgebaut, mit dem Ziel, molekulare Diagnosen für diejenigen Patienten zu stellen, die mittels Exom-Sequenzierung nicht geklärt werden konnten (z. B. PMID: [31883641](#), [32454403](#)). Wie schon in den vergangenen Jahren ist das mitoNET auch weiterhin ein äußerst wichtiger internationaler Ansprechpartner bei Fragen zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen (z. B. PMID: [32090171](#)) und bei der Planung und Durchführung von Therapiestudien (z. B. [NCT04165239](#)).



CONNECT-GENERATE

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden

[Nähere Informationen zum Verbund](#)

Das Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis GENERATE, das die Grundlage für den BMBF-geförderten Verbund CONNECT – GENERATE bildet, hat kürzlich das 100. medizinische Zentrum integriert.

Die Studie des Verbundvorhabens „GENERATE-BOOST“ zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib bei Patienten mit schwerer autoimmuner Enzephalitis wurde in den ersten Zentren initiiert und beginnt nun mit dem Einschluss von Patienten (Prof. Dr. Christian Geis, Universitätsklinikum Jena). Die Website wurde um die [aktiven klinischen Studien](#) insbesondere der Studie BOOST erweitert.

Über die [Website](#) und eine [GENERATE-Facebook-Seite](#) versucht das Netzwerk in Kontakt zu weiteren Selbsthilfegruppen zu treten und plant für 2021 anlässlich des Welt-Enzephalitis-Tages ein nationales Patientenforum mit dem Ziel der Vernetzung/Verstetigung und ggfs. Gründung einer nationalen Selbsthilfegruppe.

Research for Rare - Kurzfilme

Die Arbeit der Verbände möglichst ansprechend vermitteln – das versucht ein Projekt, das die Research for Rare-Koordinierungsstelle gemeinsam mit der ACHSE e.V. ins Leben gerufen hat.

Wir stellen Ihnen hier den ersten Kurzfilm vor – von Dr. Leyboldt aus dem Forschungsverbund CONNECT-GENERATE. [Zum Film](#) (Dauer: 0,50 min.)

Ein [Interview](#) mit Dr. Leyboldt finden Sie in diesem Newsletter.

VERANSTALTUNGEN

Liste aller ERN Webinars für 2020:

“Seltene neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen“

Research for Rare-Symposium:

“The Translational Science of Rare Diseases – From Rare to Care IV”

save the date: 29.9.-1.10.2021, Tutzing, bei München

Workshop für Patienten zur CORD-Initiative:

25.09.2020

Im Februar startete das Projekt CORD-MI („Collaboration on Rare Diseases“) im Rahmen der Medizininformatik-Initiative. Damit werden nun auch seltene Erkrankungen in die bundesweite, vom BMBF geförderte Initiative einfließen. Ziel ist es, die Datenlage aus Diagnostik, Behandlung und Forschung so verfügbar zu machen, dass hierdurch weiterführende Erkenntnisse insbesondere für die Forschung und die Situation von Patienten generiert werden können. Am 25. September bietet die ACHSE e.V. einen Workshop für Patienten zur CORD-Initiative an.

Rückblick auf das fünfte Rare Disease Symposium der Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

“Digitalisierung bietet mehr Chancen als Risiken für die Seltenen.“

vom 27.-28.02.2020, Berlin

Rückblick auf das Online-Seminar von EURORDIS / ACHSE

“Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) – Aktuelle Situation in Deutschland“

vom 21.04.2020

Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) haben das Potenzial, lebensverändernde Lösungen für Menschen mit seltenen Krankheiten zu bieten, die nur wenige oder keine Behandlungsalternativen haben. Die Patienten verbinden große Hoffnungen und Erwartungen mit diesen neuen Entwicklungen. Die derzeitigen Gesundheitssysteme in Europa sind jedoch noch nicht an diese innovativen Therapien angepasst. Die (Nutzen-) Bewertung mit Blick auf Evidenz gestaltet sich schwierig: Klinische Studien basieren auf einer sehr kleinen Patientenzahl, es besteht eine hohe Unsicherheit bezüglich des (Zusatz-) Nutzens, insbesondere im Hinblick auf Langzeitwirkungen, und dies bei explodierenden Kosten.

In diesem Zusammenhang hat EURORDIS 2018 die Rare Impact Initiative ins Leben gerufen, um Herausforderungen und innovative Lösungen zu erforschen, die einen besseren Zugang zu ATMPs für Menschen mit Seltenen Krankheiten gewährleisten können. Die Situation wird in zehn europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, untersucht. Die diskutierten Themen, die in spezifischen Berichten zusammengefasst werden, konzentrieren sich auf die (Nutzen-) Bewertung, Nachhaltigkeit, Verfügbarkeit und Zugänglichkeit dieser neuen Therapien.

ACHSE hat sich dazu am 21. April 2020 gemeinsam mit Vertretern von EURORDIS, Patientenvertretern, pharmazeutischer Industrie, dem BMG, Krankenkassen, IQWiG, Ärzten

und Forschern in einem Online-Seminar über die Situation in Deutschland ausgetauscht.

Als eine der wichtigsten Aufgaben wird die frühzeitige (noch vor Markteinführung) Erhebung von Register-Daten zur Überwachung der Wirksamkeit von neuartigen Therapien benannt. Die Register sollen gemeinsam unter Beteiligung von Ärzten und Patientenverbänden entwickelt werden. Für eine erfolgreiche Therapie müssen außerdem Langzeitstudien als fester Bestandteil in den Zulassungsprozess integriert werden. Generell wird die Wichtigkeit der gezielten Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Industrie hervorgehoben, um eine Beschleunigung und Risikoreduzierung bei der Entwicklung neuartiger Therapien zu gewährleisten.

Die Behandlung soll nur in hochspezialisierten Zentren erfolgen, die sich an Studien zur Evidenzgenerierung nach Zulassung beteiligen. Zusätzlich wird eine transparentere Preisgestaltung gefordert. Dabei wird unterstrichen, dass in Deutschland die meisten ATMPs auf den Markt gebracht und für die Patienten zugänglich gemacht werden. Finanzierungsmodelle im Sinne von „pay for performance“ stoßen auf ethische Bedenken und müssen kritisch diskutiert werden.

Nähere Informationen:

Dr. Christine Mundlos, ACHSE e.V.

christine.mundlos@achse-online.de

Weitere Informationen

AUSSCHREIBUNGEN

[Richtlinie zur Förderung von Zuwendungen für „Translationsprojekte Personalisierte Medizin“](#)

Modul 2 – Integrierte Forschungsplattformen zur Implementierung personalisierter Behandlungsansätze in der klinischen Praxis
Abgabefrist für Modul 2: 30.08.2020

[EJP RD Networking Support Scheme Call](#)

Ziel des Calls ist es, das Wissen zu seltenen Erkrankungen / seltenen Krebserkrankungen unter Ärzten, Forschern und Patienten durch Vernetzungsaktivitäten zu erweitern. Der Call richtet sich v.a. an diese Zielgruppe aus unterrepräsentierten Ländern Europas.

PUBLIKATIONEN

[White paper on global data access for solving rare disease.](#)

Health economics value framework of the World Economic Forum (WEF).

[Towards a European health research and innovation cloud \(HRIC\).](#)

Genome Med 12, 18 (2020).

SONSTIGES

[EU-Plattform Register](#)

Um der Fragmentierung von Registern zu Seltene Erkrankungen entgegenzuwirken und bestehende Register sichtbar zu machen, können auf der EU-RD-Plattform Informationen zu eigenen Patientenregistern hinterlegt und europaweit existierende Register identifiziert werden.

Bisher geförderte Verbünde

Die folgenden Verbünde wurden im Zeitraum 2003 bis 2019 in einer oder mehreren Förderperioden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Nähere Informationen erhalten Sie unter www.research4rare.de/alumni

Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen (AID-NET)

Prof. Dr. Johannes Roth,
Universitätsklinikum Münster

Charcot-Marie-Tooth (CMT-NET)

Prof. Dr. Michael W. Sereda,
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)

Craniofaziale Entwicklungsstörungen (FACE), Prof. Dr. Bernhard Zabel,

Universitätsklinikum Freiburg

Deutsches Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove)

Prof. Dr. J.B. Schulz,
Universitätsklinikum Göttingen

Dystonien (DYSTRACT)

Prof. Dr. Jens Volkmann,
Universitätsklinikum Würzburg

Epidermolysis bullosa (EB-Net)

Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman,
Universitätsklinikum Freiburg

Erbliche Netzhauterkrankungen (HOPE)

Prof. Dr. Bernd Wissinger,
Universitätsklinikum Tübingen

Erbliche Stoffwechselstörungen (METABNET),

Prof. Dr. Udo Wendel,
Universitätsklinikum Düsseldorf

Genetische Modifikation des CTR-Gens bei CF (GALENUS)

Prof. Dr. Joseph Rosenecker,
LMU Klinikum München

Ichthyosen (NIRK)

Prof. Dr. Heiko Traupe,
Universitätsklinikum Münster

Imprinting-Erkrankungen (Imprinting)

Prof. Dr. Bernhard Horsthemke,
Universitätsklinikum Essen

Kognitive chromatinbedingte Störungen (CHROMATIN-NET)

Prof. Dr. André Reis,
Universitätsklinikum Erlangen

Kongenitale uro-rektale Malformationen (CURE Net)

Dr. E.Jenetzky (DKFZ), PD Dr. H.Reutter
(Uniklinikum Bonn), N.Schwarzer (SOMA e.V.)

Leichtketten-(AL-) Amyloidose (GERAMY)

PD Dr. Stefan Schönland,
Universitätsklinikum Heidelberg

Leukodystrophien (Leukonet)

Prof. Dr. Volkmar Gieselmann,
Universität Bonn

Motoneuronerkrankungen (MND-Net)

Prof. Dr. Albert Ludolph, Prof. Dr. Jochen Weishaupt,
Universitätsklinikum Ulm

Muskeldystrophien (MD-NET)

Prof. Dr. Maggie Walter,
LMU Klinikum München

Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)

Prof. Dr. Thomas Klopstock,
LMU Klinikum München

Netzwerk für angeborene Störungen der Blutbildung (bmfs)

Prof. Dr. Karl Welte,
Medizinische Hochschule Hannover

Netzwerk für Neurologische und Ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen (IonNeurONet)

Prof. Dr. Holger Lerche,
Universitätsklinikum Tübingen

Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL 2 TREAT)

Prof. Dr. Bräulke,
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Primäre Immundefekte (PID-NET)

Prof. Dr. Christoph Klein,
LMU Klinikum München

Sarkome (TranSarNet)

Prof. Dr. Heribert Jürgens,
Universitätsklinikum Münster

Skelettdysplasie-Netzwerk (Skelnet)

Prof. Dr. Bernhard Zabel,
Universitätsklinikum Freiburg

Störungen der somatosexuellen Differenzierung und Intersexualität

PD Dr. Ute Thyen,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Systemische Sklerodermie

Prof. Dr. Thomas Krieg,
Universitätsklinikum Köln

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD)

Prof. Dr. Ulrich Martin,
Medizinische Hochschule Hannover

Impressum und Kontakt:

Koordinierungsstelle der Forschungsverbünde für seltene Erkrankungen
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum
Ziemssenstraße 1a, 80336 München
Tel.: +49 089 4400-57063 / 64
E-Mail: info@research4rare.de
www.research4rare.de