



Interview: Professor Sereda, Verbund Charcot-Marie-Tooth

Interview: Professor Ludolph, Verbund Motoneuronerkrankungen

Paper of the Month: Neueste Forschungsergebnisse zu Achromatopsie

Liebe Leserinnen und Leser,

allein in Deutschland leiden rund vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung. Über 7.000 seltene Erkrankungen sind heute bekannt. Viele dieser Erkrankungen sind allerdings bisher nur unzureichend erforscht, für die meisten gibt es immer noch keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten. Die universitäre klinische Forschung ist gefordert, um in guter interdisziplinärer und internationaler Vernetzung die Wissenschaft zu seltenen Erkrankungen zu befördern – im Interesse vieler Patientinnen und Patienten und im Interesse unserer ganzen Gesellschaft.

Research for Rare ist das deutsche Netzwerk von Forschungsverbänden für seltene Erkrankungen, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten der Verbände steht der von einer seltenen Erkrankung betroffene Patient. Daher sind die Forscherinnen und Forscher auch eng in Klinikabläufe integriert und kooperieren mit „ihren“ Patientenorganisationen. Die Bedeutung dieser Forschung beschränkt sich jedoch nicht auf die seltenen Erkrankungen – sie öffnet neue Horizonte für die gesamte Medizin und die Grundlagenwissenschaften, wie viele Beispiele aus den Forschungsverbänden immer wieder zeigen.

Um die Bedeutung der Erforschung seltener Erkrankungen weithin sichtbar werden zu lassen, soll ab sofort halbjährlich ein „Newsletter“ erscheinen. Die Veröffentlichung aktueller Informationen aus den Verbänden sowie übergreifender Aktivitäten sollen dazu beitragen, dass die Forschungsleistungen nicht nur in den jeweiligen Fachjournalen publiziert, sondern einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Der Newsletter ist kurz gehalten - im



Prof. Christoph Klein,
Sprecher der Forschungsverbände
für seltene Erkrankungen

Text finden Sie an mehreren Stellen jedoch Hyperlinks (blau hervorgehoben), über die Sie vertiefende Informationen erhalten.

Zudem empfehlen wir Ihnen unsere Website www.research4rare.de. Dort finden Sie die Publikationslisten der Verbände, unser aktuelles „Paper of the Month“ sowie Ausschreibungen und weitere Hinweise rund um das Thema „Forschung zu seltenen Erkrankungen“.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre!

Ihr Prof. Christoph Klein

Mitglieder Research for Rare

Verbände in der Förderung

Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen (AID-NET), Prof. Dr. Johannes Roth, Universitätsklinikum Münster
Imprinting-Erkrankungen (Imprinting)
Prof. Dr. Bernhard Horsthemke, Universitätsklinikum Essen
Primäre Immundefekte (PID-NET)
Prof. Dr. Christoph Klein, Universitätsklinikum München (LMU)

Förderung voraussichtlich ab 02/2016

Kognitive chromatinbedingte Störungen (CHROMATIN-NET)
Prof. Dr. André Reis, Universitätsklinikum Erlangen
Charcot-Marie-Tooth (CMT-NET)
Prof. Dr. Michael W. Sereda, Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Dystonien (DYSTRACT)
Prof. Dr. Jens Volkmann, Universitätsklinikum Würzburg
RASopathien (GeNeRARE)
Prof. Dr. Martin Zenker, Universitätsklinikum Magdeburg
Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL2TREAT)
Prof. Dr. Braulke, Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST)
Prof. Dr. Martin Konrad, Universitätsklinikum Münster
Speed Translation-Oriented Progress to Treat FSGS (STOP-FSGS)
Prof. Dr. Marcus Möller, Universitätsklinik RWTH Aachen

Ehemalig geförderte Verbände

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD 2)
Prof. Dr. Ulrich Martin, Medizinische Hochschule Hannover
Kongenitale uro-rektale Malformationen (CURE Net)
Dr. Ekkehart Jenetzky (DKFZ), PD Dr. Heiko Reutter (Universitätsklinikum Bonn), Nicole Schwarzer (SOMA e.V.)
Epidermolysis bullosa (EB-Net)
Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman, Universitätsklinikum Freiburg
Craniofaziale Entwicklungsstörungen (FACE)
Prof. Dr. Bernhard Zabel, Universitätsklinikum Freiburg
Genetische Modifikation des CFTR-Gens bei CF (GALENUS)
Prof. Dr. Joseph Rosenecker, Universitätsklinikum München (LMU)
Leichtketten-(AL-) Amyloidose (Geramy)
PD Dr. Stefan Schönland, Universitätsklinikum Heidelberg
Erbliche Netzhauterkrankungen (HOPE)
Prof. Dr. Bernd Wissinger, Universitätsklinikum Tübingen
Neurologische und Ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen (IonNeurONet).
Prof. Dr. Holger Lerche, Universitätsklinikum Tübingen
Muskeldystrophien (MD-NET)
Prof. Dr. Maggie Walter (Universitätsklinikum München, LMU)
Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Prof. Dr. Thomas Klopstock Universitätsklinikum München (LMU)
Motoneuronerkrankungen (MND-Net)
Prof. Dr. Albert Ludolph, Prof. Dr. Jochen Weishaupt, Universitätsklinikum Ulm
Ichthyosen (NIRK)
Prof. Dr. Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster
Sarkome (TranSarNet)
Prof. Dr. Heribert Jürgens, Universitätsklinikum Münster

Gemeinsam gegen CMT



Mit dem CMT-NET, das im Februar 2016 seine Arbeit aufnehmen wird, haben sich zum ersten Mal in Deutschland mehrere medizinische Forschungszentren zu einem Verbund zusammengeschlossen. Ihr Ziel ist es, Ursachen, Verbreitung und Behandlungsmöglichkeiten der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT) zu erforschen. An dem Netzwerk beteiligen sich Ärzte und Wissenschaftler der Universitäten in Göttingen, München, Münster, Würzburg und Aachen, des European Neuroscience Institute Göttingen, des Göttinger Max-Planck-Instituts für Experimentelle Medizin und der von Haunerschen Kinderklinik in München. Koordiniert wird das Konsortium von der Universitätsmedizin Göttingen aus. Wichtige Einrichtungen des Netzwerks sind drei sogenannte Core Facilities, die Forscher aus allen kooperierenden Zentren nutzen

können. Sie widmen sich der Identifizierung und Charakterisierung von Loci und Genen, die an der Entstehung der Krankheit beteiligt sind, der Proteomanalyse von Biomaterialien und Gewebeproben sowie der Untersuchung von Nervenfasern in Haut- und Nervenbiopsien mithilfe von Elektronenmikroskopen. In einem breit angelegten Patientenregister sollen die Daten von möglichst vielen an CMT erkrankten Menschen erfasst werden. Dazu kooperieren die Wissenschaftler des CMT-NET mit Netzwerken in anderen europäischen Ländern und in den USA, sowie mit deutschen und internationalen Selbsthilfegruppen und Patientenorganisationen. Um das medizinische Verständnis der seltenen Erkrankung zu verbessern, sind mehrere klinische Studien und Forschungsprojekte geplant. Mehr Infos unter: www.cmt-net.de

Welche Bedeutung hat das Register?

Den Betroffenen gibt es das Gefühl, aufgehoben zu sein statt von einem Neurologen zum anderen geschickt zu werden. Den Forschern gibt es die Chance, die Schwere der Erkrankung quantitativ zu messen. Dazu benötigen wir klare Parameter als Maßstab. Mit dem Patientenregister wollen wir sie entwickeln, etwa durch Biomarker – charakteristischen Stoffe, die sich im Blut isolieren lassen. Damit lassen sich Voraussetzungen für klinische Studien schaffen, die dringend notwendig sind.

Welche Rolle spielt dabei das Netzwerk?

Darin arbeiten erstmals fünf deutsche Universitäten an der Erforschung der CMT-Erkrankung zusammen. So werden wir es schaffen, auf eine ausreichende Zahl von Patienten zu kommen, um verbindliche Parameter definieren zu können. Wir wollen die Risikofaktoren für CMT identifizieren. Patienten mit derselben genetischen Mutation können ganz verschiedene Symptome haben. Dabei könnten etwa Entzündungen eine Rolle spielen.

Wie lässt sich das herausfinden?

Wir nutzen genetisch veränderte Mäuse, Ratten oder Fliegen, die wir in Göttingen und Würzburg entwickelt haben. Die Erkenntnisse aus Tierversuchen übertragen (translatieren) wir auf die CMT-Patienten.

Ist CMT heilbar?

Leider bisher nicht. Neue Therapien zu entwickeln, ist daher eine weitere wichtige Aufgabe des Netzwerks. Dazu muss man verstehen, was auf molekularer Ebene vor sich geht: Wir kennen über 80 Gene. Doch wie verursachen diese Mutationen das Absterben des kompletten Nervenbündels und damit die klinischen Symptome? Diese Grundlagenforschung wird ein Schwerpunkt im CMT-NET sein.

Wir wollen die Krankheit besser verstehen

Der Göttinger Neurologe und Koordinator des neu gegründeten CMT-NET, Prof. Dr. Michael W. Sereda, über die Ziele des Netzwerks zur Erforschung der seltenen Erkrankung CMT.

Herr Professor Sereda, was ist CMT?

CMT steht für die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung, benannt nach ihren Erstbeschreibern. Neurologen kennen die Krankheit auch als hereditäre motorisch-sensible Neuropathie, kurz HMSN. In Deutschland gehen wir von mindestens 30.000 CMT-Patienten aus. Doch viele Betroffene wissen gar nicht, dass sie darunter leiden, die behandelnden Neurologen mitunter auch nicht.

Was sind Merkmale der Erkrankung?

Sie betrifft meist die Myelin bildenden Zellen des peripheren Nervensystems, die den Kern der Nervenzellen umgeben wie die Isolierung den leitenden Draht eines Elektrokabels. Erste Symptome zeigen sich meist schon im Kindesalter: durch Veränderungen an den Füßen. Von dort breiten sie sich in die oberen



Prof. Michael Sereda
Koordinator CMT-NET
Klinik für klinische Neurophysiologie,
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)

Muskelgruppen aus. Die Patienten leiden unter zunehmender Muskelschwäche, die das Gehen erschwert. Einige sind schließlich auf den Rollstuhl angewiesen. Auch die Hände können betroffen sein. Die Krankheitsmerkmale unterscheiden sich stark von Patient zu Patient.

Wozu ein Netzwerk?

Wir wollen mit einem Patientenregister mehr Wissen über CMT schaffen. Dazu können sich Erkrankte an den Zentren in München, Münster, Göttingen oder Aachen vorstellen und registrieren lassen.

Mitkoordinatoren des CMT-NET:

Prof. Peter Young (Uniklinik Münster)
Prof. Rudolf Martini (Uniklinik Würzburg)
Prof. Maggie Walter (Uniklinik München)

Der Muskeldystrophie-Verband: Solide Basis für das neue CMT-NET



2003 startete der Muskeldystrophie-Verband (MD-NET), der in den ersten zehn Jahren vom BMBF gefördert wurde. Experten mehrerer medizinischer Zentren und Fachrichtungen schufen in dem Verband neue Strukturen, die erstmals eine enge Zusammenarbeit auf Gebieten wie Grundlagenforschung, Epidemiologie, Diagnose und Therapie ermöglichten. „Der Verband erschloss den Kontakt zu vielen Patienten und Forschern aus Deutschland und anderen europäischen Ländern“, sagt Prof. Dr. Maggie C. Walter, Fachärztin für Neurologie am Friedrich-Baur-Institut der LMU München und Koordinatorin des MD-NET. Walter und ihre Forscherkollegen nutzten den direkten Draht zu den Betroffenen, um verschiedene Patientenregister für seltene neuromuskuläre Erkrankungen aufzubauen.

Die Register ermöglichen klinische Studien, die auf eine Mindestzahl von Patienten mit bestimmten Merkmalen angewiesen sind“, sagt Walter. Zudem bieten sie Vorteile für die registrierten Menschen:



Prof. Dr. Maggie Walter
Koordinatorin MD-NET
Universitätsklinikum München (KUM)

Sie werden umgehend über neue Forschungsergebnisse und Behandlungsempfehlungen informiert. „Die innerhalb einer Dekade gewonnenen Erfahrungen in der Arbeit mit MD-NET fließen natürlich ins CMT-NET ein“, betont die Münchner Neurologin, die als Mitkoordinatorin auch darin aktiv ist.

Die Forscher können außerdem auf persönliche Kontakte bauen, die im Rahmen des MD-NET geknüpft wurden: „Das CMT-NET wird von den bestehenden Strukturen und Kooperationen stark profitieren“, meint Walter. „Wir kennen uns und wissen, wer wofür der richtige Ansprechpartner ist. Die kurzen Wege machen vieles einfacher.“

Mehr Infos unter: www.md-net.de

Ausgewählte Publikationen des MD-NET

50 years to diagnosis - autosomal dominant tubular aggregate myopathy caused by a novel STIM1 mutation.

Walter MC, Rossius M, Zitzelsberger M, Vorgerd M, Müller-Felber W, Ertl-Wagner B, Zhang Y, Brinkmeier H, Senderek J, Schoaser B. *Neuromuscul Disord* 2015, in print.

Abnormal proliferation and spontaneous differentiation of myoblasts from a symptomatic female carrier of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy.

Meinke P, Schneiderat P, Srsen V, Korfali N, Thành PL, Wehnert M, Schirmer EC, Walter MC. *Neuromuscul Disord* 2015;25:127-136.

Comparative cost of illness analysis and assessment of health care burden of Duchenne and Becker muscular dystrophies.

Schreiber-Katz O*, Klug C*, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, Nagels K*, Walter MC*. *OJRD* 2014;9:210.

Long-term follow-up in patients with Congenital Cataract Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) Syndrome.

Walter MC, Bernert G, Zimmermann U, Müllner-Eidenböck A, Moser E, Kalaydjieva L, Lochmüller H, Müller-Felber W. *Neurology* 2014;83:1337-1344.

Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception.

Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, Zitzelsberger M, Themistocleous AC, Strom TM, Samara C, Moore AW, Cho LT, Young GT, Weiss C, Schabhüttl M, Stucka R, Schmid AB, Parman Y, Graul-Neumann L, Heinritz W,

Passarge E, Watson RM, Hertz JM, Moog U, Baumgartner M, Valente EM, Pereira D, Restrepo CM, Katona I, Dusl M, Stendel C, Wieland T, Stafford F, Reimann F, von Au K, Finke C, Willems PJ, Nahorski MS, Shaikh SS, Carvalho OP, Nicholas AK, Karbani G, McAleer MA, Cilio MR, McHugh JC, Murphy SM, Irvine AD, Jensen UB, Windhager R, Weis J, Bergmann C, Rautenstrauss B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Kropatsch R, Kurth I, Chrast R, Michiue T, Bennett DL, Woods CG, Senderek J. *Nat Genet.* 2015 Jul;47(7):803-8. doi: 10.1038/ng.3308. Epub 2015 May 25.

ALS-Patienten haben keine Lobby



Im Forschungsverbund für Motoneuron-erkrankungen arbeiten 17 deutsche ALS Zentren zusammen; Zentren aus Österreich und der Schweiz sind dem Verbund angegliedert.

Herr Professor Ludolph, was ist eine Motoneuronerkrankung?

In Deutschland kennt man sie vor allem als Amyotrophe Lateralsklerose, kurz ALS. Sie ist eine der aggressivsten neurologischen Erkrankungen und betrifft das motorische Nervensystem, das Muskelbewegungen steuert. Bei ALS-Patienten fällt es nach und nach komplett aus.

Wie viele Menschen sind betroffen?

Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr liegt in Deutschland bei etwa drei je 100000 Menschen. Da die mittlere Lebenserwartung aber nur zwei bis vier Jahre beträgt haben ALS-Patienten keine Lobby.

Was haben Sie im Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-Net) bisher erreicht?

Während der Förderung durch das BMBF von 2012 bis 2015 haben wir ein umfassendes und weltweit einzigartiges IT-Netz aufgebaut, das rund 20 Forschungsstandorte verknüpft. Zur Betreuung der Patienten ist viel Spezialwissen nötig, der Test neuer Therapien erfordert eine überregionale Koordination, da die Krankheit selten ist und die Patienten wenig mobil sind. Um dringend nötige Biomaterialien zu gewinnen, kommt es auf jeden Standort und jeden Patienten an, der kooperieren kann und will.

Was weiß man zur Epidemiologie in Deutschland?

Wir haben in der Region Schwaben ein großes, sehr effizientes ALS-Register aufgebaut, das 85 Prozent der Patienten dort erfasst. Das hilft uns, Risikofaktoren für ALS besser zu erforschen und so letztlich neue Therapien und Medikamente zu entwickeln.



Professor Albert Ludolph,
Koordinator des Forschungsverbunds für Motoneuronerkrankungen, Universität Ulm

Sind Sie beim Verständnis der Krankheit vorangekommen?

Wir konnten mehrere große Erfolge erzielen. So haben wir zwei Gene identifiziert, deren Mutationen wohl eine wesentliche Rolle beim Entstehen von ALS spielen. Das hat weltweit Aufsehen erregt. Zudem haben wir mehrere medizinische Studien initiiert und dazu beigetragen, die Ernährung von ALS-Patienten zu optimieren.

Was hat man aus den Resultaten des MND-Net gelernt?

Wir konnten etwa zeigen, dass die Erkrankung in einem bestimmten Teil des Gehirns beginnt und sich nach strengen Regeln über das ganze Gehirn ausbreitet. Die Aufklärung dieses Mechanismus war ein Durchbruch in der Grundlagenforschung. Das gilt auch für die Erkenntnis, dass sich die ALS – falls sie genetisch bedingt ist – schon vor einem Ausbruch über Mikro-RNA diagnostizieren lässt.

Was sind weitere Ziele?

Wir wollen die Ausbreitung der Krankheit mit neuen Methoden und Medikamenten beeinflussen, um künftig ihren Verlauf unterbrechen oder gar stoppen zu können.

Was bedeutet es, dass die öffentliche Förderung des Netzwerks nicht fortgesetzt wird?

Das ist schade, doch wir machen auf

eigene Faust weiter. Dankenswerterweise hat die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke zugesagt, einen Teil der Finanzierung zu übernehmen. Mit diesem deutschlandweiten Selbsthilfeverband arbeiten wir seit Jahren eng zusammen. Wir kooperieren auch mit der Charcot Stiftung in Ulm, die sich aus Patientenspenden finanziert. Es geht also auf dem Boden der geschaffenen Infrastruktur weiter.

Mehr Infos unter:
[www.research4rare.de/...](http://www.research4rare.de/)

Aktuelle Publikation des Forschungsverbunds Motoneuronenerkrankungen

Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia
 Haploinsuffizienz von TBK1 verursacht erbliche ALS und Frontotemporale Demenz

Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millecamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani MH, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler MS, Putz S, Boeckers TM, Meyer T, Winkler AS, Winkelmann J, de Carvalho M, Thal DR, Otto M, Brännström T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM, Andersen PM, Weishaupt JH.
 Nat Neurosci. 2015 May;18(5):631-6. Epub 2015 Mar 24.

Die wahrscheinlich erfolgreichste Spendenkampagne des letzten Jahres war die Ice Bucket Challenge. Alleine die US-amerikanische ALS Association sammelte auf diese Weise über 100 Mio. USD Spenden für Erforschung der Amyotrophen Lateralsklerose. Die Grundlagen des Erfolges lagen neben dem medienwirksamen Format und dem Multiplikator soziale Medien auch in der Erkrankung als solche: Die ALS schreitet meist rasch bis zum Tode fort, es gibt keine kausale Therapie und die zu Grunde liegende Pathophysiologie ist nur teilweise verstanden. Einen wesentlichen Beitrag zum besseren Verständnis konnte aktuell die Gruppe um Jochen Weishaupt vom MND-Net leisten. Sie identifizierten ein neues Gen bei der familiären Form der ALS. Bisher konnten Mutationen in etwa 30 Genen mit der ALS korreliert werden. Die ALS ist jedoch keine klassische monogenetische Erkrankung, d.h. die entsprechenden Gene tragen nur in Teilen zur komplexen Pathophysiologie bei.

Insofern lässt sich an diesem Beispiel schön darstellen, wie Exom-Sequenzierungen inzwischen auch zur Aufklärung der Heritabilität komplexer Erkrankungen eingesetzt werden können.

Die Gruppe analysierte 252 Familien mit ALS, bei insgesamt 13 Familien

konnten 8 unterschiedliche heterozygote Mutationen im selben Gen identifiziert werden. Das identifizierte Gen, TBK1, kodiert für eine multifunktionelle Kinase, welche unter anderem bei Autophagie sowie im inflammatorischen Signalling eine Rolle spielt. In funktionellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Mutationen die Interaktion von TBK1 mit Optineurin stören. Optineurin ist ein Substrat von TBK1 und ein bereits bekanntes ALS-Gen. Ein weiteres bekanntes ALS-Gen, p62, ist ebenfalls Substrat von TBK1. Der molekulare genetische Mechanismus ist wahrscheinlich Haploinsuffizienz, weitere Mutationen auch im nicht-kodierenden Teil des Genoms sind entsprechend anzunehmen.

Interessanterweise weist die Familie mit dem frühesten Auftreten der Erkrankung eine zusätzliche Mutation in einem anderen ALS-Gen auf. Es ist davon auszugehen, dass Netzwerke kooperierender Mutationen eine wesentliche Bedeutung bei der Pathogenese der ALS haben. Die Identifikation eines neuen ALS-Gens ist ein wichtiger Schritt. Nicht weniger wichtig ist jedoch die Verknüpfung der bekannten Varianten untereinander.

Autor: Dr. Tilmann Schober, Dr. von Haunersches Kinderspital

Informationen Veranstaltungen Publikationen

Internationale Amyloidose - Konferenz des Forschungsverbundes GERAMY - Leichtketten (AL-) Amyloidose

Das deutsche Netzwerk für Leichtketten (AL-)Amyloidose, GERAMY organisiert diese Konferenz mit dem Ziel, den internationalen, wissenschaftlichen Austausch von Amyloidose - Experten aktiv zu unterstützen und zum Verständnis der Pathogenese und der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien im Bereich der AL-Amyloidose beizutragen. Zudem werden die Ergebnisse der Forschungsarbeit des GERAMY-Verbundes präsentiert.

www.amyloid-geramy.de

Ärztetage Epidermolysis bullosa

Der Forschungsverbund Epidermolysis bullosa (EB-net) und das EB-Zentrum Freiburg organisieren einen Ärztetage anlässlich des 30jährigen Bestehens der Interessensgemeinschaft Epidermolysis bullosa / DEBRA Deutschland. Die Teilnahme ist kostenfrei; eine Anmeldung ist erforderlich. Freitag, 23. Oktober 2015 EB-Zentrum, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Hörsaal der Hautklinik, Hauptstr. 8 (Eingang Karlstr.), 79104 Freiburg. [Zum Programm](#)

Extracellular Matrix: New Perspectives for Translational Medicine

International Joint Meeting of the German and French Societies for Matrix Biology (unter Beteiligung des Forschungsverbundes Epidermolysis bullosa), 3.-5. März 2016, Kollegengebäude 1, Aula, Platz der Universität 3, 79098 Freiburg, [Zum Programm](#)

Film „Primäre Immundefekte“

Welches sind die Herausforderungen bei der Diagnose und Behandlung seltener Immundefekterkrankungen? Wie arbeiten Wissenschaftler und Kliniker in einem Forschungsverbund zusammen? Dies stellt der Filmbeitrag des Verbundes „Primäre Immundefekte“ anschaulich dar.

[deutsche Version](#)

[english version](#)

Paper of the Month

Jeden Monat kürt Research for Rare ein Paper aus dem Kreis der Forschungsverbände und verfasst eine Kurzzusammenfassung. Diese können Sie hier einsehen:

[Paper of the Month](#)

Paper of the Month Juli

Mutations in the unfolded protein response regulator ATF6 cause the cone dysfunction disorder achromatopsia

Kohl S, Zobor D, Chiang WC, Weissschuh N, Staller J, Menendez IG, Chang S, Beck SC, Garcia Garrido M, Sothilingam V, Seeliger MW, Stanzial F, Benedicenti F, Inzana F, Héon E, Vincent A, Beis J, Strom TM, Rudolph G, Roosing S, Hollander AI, Cremers FP, Lopez I, Ren H, Moore AT, Webster AR, Michaelides M, Koenekoop RK, Zrenner E, Kaufman RJ, Tsang SH, Wissinger B, Lin JH.

Nat Genet. 2015 Jul;47(7):757-65. Epub 2015 Jun 1

Nach aktuellen Schätzungen gibt es etwa 7000 seltene Erkrankungen, bei weit über der Hälfte davon ist die genetische Grundlage inzwischen bekannt. Grund genug inne zu halten und darüber nachzudenken, wie es dazu kam und wie die Entwicklung in Zukunft weiter gehen könnte. Eine wichtige Rolle spielen zwangsläufig die jeweils verfügbaren Technologien. Seit den 1980er Jahren wurden neue Gene meist durch ein ähnliches Vorgehen identifiziert: Identifikation informativer Familien, Kopplungsanalysen zur Lokalisation des Zielgens, ggf. positionales Klonieren sowie anschließend Sanger-Sequenzierung. Besonders die Lokalisierung wurde in der Folge verbessert, u.a. durch SNP-Array basiertes Homozygotitäts-Mapping. Letzteres ist vor allem bei rezessiven Erkrankungen in konsanguinen Familien hilfreich. Es kann jedoch auch bei nicht-konsanguinen Familien helfen, bei denen es im Rahmen von Identität durch Abstammung (identity by descent) zu kausalen homozygoten Varianten kommt. Der Entwurf des humanen Genoms von 2001 und die Etablierung von genomweiten Referenzsequenzen war die Grundlage für die folgende Entwicklung der Hochdurchsatzsequenzierungen. 2009 wurde die erste monogenetische Erkrankung durch Ganz-Exom-Sequenzierungen entschlüsselt, seitdem folgen beinahe täglich weitere. Ganz-Exom-Sequenzierungen sind inzwischen Standard in der Identifikation neuer genetischen Erkrankungen. Der

nächste Schritt ist die Ganz-Genom-Sequenzierung, um auch Mutationen in den nicht-kodierenden Abschnitten zu entschlüsseln. Die Analyse und Validierung der Varianten ist hier nochmals komplexer, sinnvoll erscheint daher die gemeinsame Analyse mit weiteren „Omics“-Daten, beispielsweise des Transkriptoms.

Eine sehr sorgfältige, aktuelle Arbeit von Kohl und Kollegen aus dem HOPE-Net zeigt beispielhaft das Vorgehen bei der Identifikation neuer seltener Erkrankungen. Da das Projekt vor vielen Jahren begonnen wurde, bildet es auch durchaus die geschilderte geschichtliche Entwicklung ab. Ausgangspunkt ist eine Familie mit einer unklaren seltenen Augenerkrankung, Achromatopsie. Bekannte Achromatopsie-Gene wurden per Sanger-Sequenzierung ausgeschlossen. Eine Kopplungsanalyse ergab mehrere potentielle Regionen. Diese wurden durch Homozygotitäts-Mapping weiter eingegrenzt. Die Gruppe führte nun beim Indexpatienten eine Ganz-Exom-Sequenzierung durch, Fokus der Analyse lag auf dem zuvor eingegrenzten Areal. Die Kandidatengene wurden per Sanger-Sequenzierung bestätigt und die Segregation in der Familie überprüft. Mutationen in einem Gen namens ATF6 konnten in insgesamt 18 Patienten aus 10 Familien festgestellt werden. Diese wurden gründlich ophthalmologisch phänotypisiert. Zum Beweis der Kausalität wurden funktionelle Tests des Gens in primären Patientenzellen durchgeführt. Der Defekt wurde in einer modifizierten humanen Tumorzelllinie bestätigt. Den abschließenden Beweis erbrachte die Gruppe in ATF6-defizienten Mäusen. Die Arbeit zeigt auch, dass die Validierung kausaler Mutationen inzwischen deutlich aufwändiger ist als deren Identifikation und dies wird sich auch in den nächsten Jahren aller Voraussicht nach nicht ändern.

Impressum und Kontakt:

Geschäftsstelle der Forschungsverbände für seltene Erkrankungen
 Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
 Lindwurmstraße 4
 80337 München
 Tel.: +49-89-4400-55126
 Fax.: +49-89-4400-57702

www.research4rare.de