



Aus den Verbänden [Neues von Treat-ION, ADDRess, NEOCYST, GAIN und CONNECT-GENERATE Paper of the Quarter I - III/2024](#)

Weitere Informationen [Veranstaltungen / Ausschreibungen / Lesen und Hören](#)

Liebe Leser:innen,

bereits im [letzten Newsletter](#) hatten wir ausführlich die große Bedeutung der BMBF-geförderten Forschungsverbände für Seltene Erkrankungen und deren herausragende Erfolge dargestellt - dies im Kontext einer nicht gesicherten Weiterförderung dieses Forschungsprogramms über 2026 hinaus. Unter dem Titel [Forschung an Seltene Erkrankungen fürchtet Förderstopp](#) berichtete im September auch der Deutschlandfunk über das drohende Finanzierungsende, was eine enorme Unsicherheit für das Fortbestehen von bedeutenden Forschungsinitiativen an deutschen Universitätskliniken und Forschungsinstituten darstellt.

Diese Situation besteht aufgrund der aktuell schwierigen politischen Lage und der Diskussionen um den Bundeshaushalt weiterhin. Aber auch unsere Forderung nach einer Fortführung dieses Förderschwerpunkts bleibt unverändert bestehen! Wir weisen wiederholt und mit Nachdruck darauf hin, dass es noch viele offene Fragen und Herausforderungen in der Forschung gibt, die es anzugehen gilt. Dabei bilden die Verbände eine unerlässliche Basis für die Forschungslandschaft in Deutschland sowie für die europäische und internationale Zusammenarbeit. Mögliche alternative Fördermaßnahmen, mit teils konkurrierenden Forschungsthemen, können die essenzielle Arbeit der Forschungsverbände im Bereich der Seltene Erkrankungen nicht ersetzen.

In diesem Sinne wünschen Ihnen eine interessante Lektüre

Prof. Dr. Rebecca Schüle
Koordinatorin TreatHSP.net
Sprecherin des Research4Rare-Netzwerks

& Prof. Dr. Thomas Klopstock
Koordinator mitoNET
Ko-Sprecher des Research4Rare-Netzwerks

Dieser Newsletter umfasst eindruckliche Beispiele aus den Arbeiten der Verbände, die konkret aufzeigen, wie Betroffenen durch Fortschritte in der Forschung geholfen wird. Auf den folgenden Seiten finden Sie spannende [Berichte aus den Verbänden](#) und eine Vielzahl an [aktuellen Publikationen](#).

Mit dem Blick nach vorn gerichtet: am 28.02.2025 ist wieder [Internationaler Tag der Seltene Erkrankungen](#). Insbesondere an diesem Tag gilt es die Aufmerksamkeit auf die Menschen zu lenken, um die es uns allen geht!

Im Sinne der Verbesserung der Lebenssituation von Menschen mit Seltene Erkrankungen tritt der Sprecherrat der Forschungsverbände für Seltene Erkrankungen geschlossen für eine Weiterförderung ein und wird dabei u.a. von der AG der Zentren für Seltene Erkrankungen Deutschlands (ZSE) sowie hochrangigen Vertreter:innen des sich im Aufbau befindenden Deutschen Zentrums für Kinder- und Jugendgesundheit (DZKJ) sowie der Europäischen Referenznetzwerke (ERN) für Seltene Erkrankungen unterstützt.

Wir hoffen, dass den Forschungsverbänden und ihrer Bedeutung - nicht zuletzt als Hoffnungsträger für alle Patient:innen mit Seltene Erkrankungen - auch in Zukunft Rechnung getragen wird und wir weiterhin in unserem Newsletter über die erreichten Fortschritte berichten können.

Geförderte Verbände

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

Forschungsverbund für autoimmune Enzephalitiden ([CONNECT-GENERATE](#))
PD Dr. med. Frank Leypoldt
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

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

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

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

Netzwerk für frühkindliche zystische Nierenerkrankungen ([NEOCYST](#))
Dr. med. Jens König
Universitätsklinikum Münster

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

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

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

Förderung bis 2023:

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

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

Treat-ION **Verbund Treat-ION**

Von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung

Im Verbund Treat-ION widmen sich mehrere Teilprojekte der funktionellen Charakterisierung veränderter Ionenkanäle und -transporter und der Entwicklung von Krankheitsmodellen, um pathophysiologische Mechanismen zu erforschen und Testsysteme für Therapien zu entwickeln.

Von besonderem Interesse ist dabei, inwieweit die Veränderungen in den Ionenkanal- oder Transportereigenschaften mit dem Schweregrad der klinischen Krankheitsbilder korreliert werden können. Für potenzielle **Therapieentscheidungen** ist es wichtig zu wissen, ob die Varianten einen Funktionsverlust oder eine Überfunktion des Ionenkanals oder -transporters verursachen. So konnten **Mutationen im Natriumkanalgen SCN8A als Ursache für chronische oder episodische Ataxien identifiziert** werden, wobei ein stärkerer Funktionsverlust mit einem chronischen Verlauf assoziiert war ([Luy, Bosselmann... Liu, eBiomedicine 2023](#)). Ebenso wurde bei der funktionellen Analyse von **13 Varianten im Glutamattransportergen SLC1A2 eine deutliche Korrelation zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der Transporterdysfunktion** gefunden.

Zur Entwicklung von Krankheitsmodellen wurden sowohl aus Patientenhautzellen hergestellte sogenannte IPS-Zelllinien generiert, z.B. zur Therapietestung bei pathogenen Varianten im KCNA2-Gen, als auch von Patient:innen abgeleitete Mausmodelle für SLC1A3- und KCNT1-assoziierte Epilepsien erzeugt. Die KCNT1-Mausmodelle werden aktuell verwendet, um die **in einem sogenannten Repurposing-Hochdurchsatz-Screen identifizierten Medikamente auf ihre Wirksamkeit zu testen**. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine **frühe Behandlung in der Neugeborenenperiode den Krankheitsverlauf der Mäuse verbessern kann**. In diesem Projekt besteht ein intensiver Austausch mit der KCNT1-Epilepsy Foundation, Neuropädiater:innen sowie der [Remedi4all-Plattform der EU](#), um diese **Therapieoptionen zeitnah den Betroffenen verfügbar zu machen**. Das Treat-ION-Programm leistet somit einen wichtigen Beitrag zur Erforschung und Behandlung von Ionenkanalerkrankungen, nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit, indem es translationale Ansätze von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Anwendung verfolgt.

Im von Treat-ION koordinierten **internationalen Sequenzierprojekt zu Patienten mit early onset developmental and epileptic encephalopathies (eoDEE)** konnten bisher über 120 Familien sequenziert werden, um potenziell pathogene Genvarianten zu identifizieren und Fälle mit bislang unklarer molekularer Diagnose zu lösen. Die Sequenzierungen sind noch nicht abgeschlossen, Analysen stehen noch aus. Bereits jetzt konnten mit den **ersten (Re-) Analysen 15 Fälle gelöst** werden.

Außerdem:

[Forscherin Dr. Johanna Krüger \(Treat-ION\) berichtet über seltene Varianten eines Epilepsie auslösenden Gens](#), in: Gesichter der Gesundheitsforschung, BMBF, 22.03.2024



Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response

Verbund ADDRESS

Übersichtsgrafik: Ablauf in der KPS-Ambulanz in der Medizinischen Hochschule Hannover

Der Verbund ADDRESS stellt auf dem [Online-Portal für Krebsprädispositionssyndrome \(KPS\)](#) umfassende Informationen für Betroffene bereit und informiert in einer neuen Übersichtsgrafik detailliert über den Ablauf in der [KPS-Ambulanz](#) in Hannover (MHH).





Verbund NEOCYST

Neue Entwicklungen für Patient:innen mit renalen Zilienerkrankungen

Seit Gründung im Jahr 2016 widmet sich NEOCYST der umfassenden Erforschung seltener, erblicher, renaler Zilienerkrankungen. Im Fokus der jüngsten wissenschaftlichen Aktivitäten standen die Definition klinischer und molekularer Risiko-Profile, die Identifizierung prädiktiver Biomarker sowie das Erarbeiten Erkrankungs-spezifischer Prädiktionsmodelle.

Auf der Basis großer Patientenkollektive konnten erstmals sowohl **für das Erkrankungsbild der Nephronophthise als auch das der HNF1b-Nephropathie Unterschiede im Nierenüberleben nachgewiesen werden** - jeweils in Abhängigkeit von der Lokalisation und Schwere des zugrundeliegenden molekularen Defekts^{1,2}. Darüber hinaus wurde mit dem **Urin-Protein Dickkopf-3 (DKK3)** ein einfach zu bestimmender Biomarker identifiziert, welcher im Setting renaler Ziliopathien mit dem kurzfristigen Nierenfunktionsverlust/eGFR-Abfall korreliert und welcher folglich **als prädiktiver Marker das Potential hat, die Prognose des individuellen Krankheitsverlaufs zu präzisieren**³. In Zusammenarbeit mit der polnischen Arbeitsgruppe um Prof. Marcin Zaniew wurde auf der Basis von NEOCYST-Registerdaten ein **Online-Tool** entwickelt, welches die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses bei genetischer Testung auf Varianten im HNF1b-Gen angibt und so hilft, das **diagnostische Vorgehen zu stratifizieren** (www.hnf1bproject.com)⁴. Die Arbeitsgruppe von Prof. Max Liebau aus Köln wiederum konnte für das Erkrankungsbild der **Autosomal Rezessiven Polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD)** ein **Prädiktions-Werkzeug** entwickeln, welches bei Säuglingen im Alter von zwei Monaten basierend auf wenigen klinischen Parametern vorhersagt, wie hoch die **Wahrscheinlichkeit für ein Nierenversagen im frühen Kindesalter ist**⁵. Noch in der Entwicklung befindet sich ein ähnliches Prädiktions-Modell für Nephronophthise-Patient:innen.

Alle genannten Entwicklungen tragen wesentlich zur Verbesserung der Vorhersage individueller Krankheitsverläufe und damit sowohl zur Optimierung des klinischen Managements als auch zur **Steigerung der Lebensqualität von Patienten mit renalen Ziliopathien** bei.

1) König J et al. Refining Kidney Survival in 383 Genetically Characterized Patients With Nephronophthisis. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 16;7(9):2016-2028

2) Buffin-Meyer B et al. Renal and Extrarenal Phenotypes in Patients with HNF1B Variants and Chromosome 17q12 Microdeletions. *Kidney Int Rep.* 2024 May 16;9(8):2514-2526

3) Dahmer-Heath M, ...König J. et al. Urinary Dickkopf-3 (DKK3) reflects disease severity and predicts short-term kidney function decline in renal ciliopathies. *Kidney Int Rep.* 2024 accepted

4) Kolbuc M, ...Zaniew M. et al. Development of a tool for predicting HNF1B mutations in children and young adults with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2024 Jun;39(6):1847-1858

5) Burgmaier K, ...Liebau MC et al. A prediction model of kidney survival for patients with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease at the age of two months. *Kidney Int.* 2024 under revision.

Außerdem:

Weitere Infos für Patienten, Förderer und Unterstützer im [NEOCYST Newsletter 05/2024](#)



Verbund GAIN Teilprojekt 6: RELA

Autoinflammation und Autoimmunität durch Fehlregulation im NF-κB-Signalweg

Min Ae Lee-Kirsch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Dresden

Im Rahmen des Teilprojekts sechs des GAIN-Netzwerks werden Patient:innen mit Mutationen im RELA-Gen untersucht. Das **RELA-Gen kodiert für die p65-Untereinheit der Transkriptionsfaktor-Familie NF-κB**, die eine Schlüsselrolle bei der **Regulation zahlreicher zellulärer Prozesse** spielt. Hierzu zählen Entzündungsreaktionen im Rahmen von Immun- und Stressantworten, die Zellproliferation sowie verschiedene Formen des programmierten Zelltods. **NF-κB-Signalwege sind in fast allen Zelltypen und Geweben aktiv und haben die Fähigkeit, eine Vielzahl von Genen zu regulieren, die sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunität beeinflussen.** Daher ist das Verständnis der Mechanismen, die der Regulation von NF-κB-Signalwegen zugrunde liegen, von großer Bedeutung.

Bei Menschen besteht die NF-κB/Rel-Familie aus fünf Mitgliedern: den Proteinen p50, p52, p65 (Rel-A), c-Rel und Rel-B, die Homo- oder Heterodimere bilden und in ruhenden Zellen durch Bindung an inhibitorische IκB-Proteine als inaktiver Komplex im Zytosol vorliegen. Das p50/p65-Heterodimer fungiert als zentraler Transkriptionsfaktor des kanonischen NF-κB-Weges und wird durch den induzierbaren Abbau von IκBα aktiviert, was zur nukleären Translokation von p50/p65 und zur transkriptionellen Aktivierung von Zielgenen führt. Der NF-κB-Signalweg fungiert als zentraler Knotenpunkt, der Signale von verschiedenen Stimuli integriert, darunter Liganden von Zytokinrezeptoren, Mustererkennungsrezeptoren sowie T- und B-Zellrezeptoren, um Entzündungsreaktionen, das Überleben und die Aktivierung von Immunzellen zu regulieren. **Die NF-κB-Signalübertragung unterliegt einer komplexen und kontextspezifischen Regulation durch aktivierende und inhibierende Faktoren.**

Gegenstand dieses Teilprojekts ist es, eine **neue Form der Immundysregulation zu charakterisieren, die durch heterozygote trunkierende RELA-Mutationen verursacht wird und mit einer konstitutiven Typ 1-Interferon-Aktivierung einhergeht.** Im Rahmen der aktuellen Förderphase konnten wir **weitere Patienten mit trunkierenden RELA-Mutationen identifizieren**, sodass wir inzwischen sechs Patienten aus fünf Familien auf klinischer und molekularer Ebene näher untersuchen konnten. Hierbei zeigte sich, dass die klinische Präsentation der Patienten hinsichtlich des **Schweregrades der Symptome und der betroffenen Organsysteme sehr vielfältig** ist. So zeigen Patienten in unterschiedlichem Ausmaß Zeichen von Autoinflammation, Autoimmunität und Atopie. Allen Patienten gemeinsam ist eine sehr frühe Manifestation der Erkrankung in den ersten beiden Lebensjahren.

Aktuell gehen wir der Frage nach, auf welche Weise eine RELA-Haploinsuffizienz verschiedene NF-κB-Signalwege beeinflusst und die zelluläre Homöostase auf eine konstitutive Typ 1-Interferon-Aktivierung ausrichtet. Um weitere mechanistische Erkenntnisse zu gewinnen, **untersuchen wir die Auswirkungen von RELA-Mutationen auf pro- und anti-inflammatorische Signalwege, die sich mit NF-κB- und Typ I IFN-Signalwegen überschneiden**, auf zellulärer, molekularer und transkriptioneller Ebene, wobei wir primäre Patientenzellen sowie Gen-editierte Zellen für die Funktionsanalyse verwenden. **Das Gesamtziel des Projekts ist es, die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu entschlüsseln und neue Einblicke in das komplexe regulatorische Netzwerk des NF-κB-Signalwegs zu gewinnen.**

Teilprojekt 5: NFKB1

Immundefizienz und Autoimmunität durch Fehlregulation im NF-κB Signalweg

Bärbel Keller, Klaus Warnatz, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie und CCI, Universitätsklinikum Freiburg

Dieses Teilprojekt von GAIN widmet sich dem **Verständnis von heterozygoten NFKB1 Gendefekten**. Neben RELA ist NFKB1 eines von fünf Mitgliedern der NF-κB Transkriptionsfaktorfamilie, besitzt aber im Gegensatz zu RELA keine Transaktivierungsdomäne. Daher wird diesem Protein auch ein negativ-regulatorischer Effekt zugeschrieben. Der NF-κB Signalweg spielt unter anderem eine zentrale Rolle in der Regulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems.

Heterozygote Mutationen in NFKB1 wurden erstmals bei **Patient:innen mit Antikörpermangel (common variable immunodeficiency, CVID) bei gleichzeitiger Immundysregulation** identifiziert. Dieser Gendefekt gilt mittlerweile als eine der häufigsten monogenetischen Ursachen für CVID. Der Pathomechanismus, die funktionellen und zellulären Mechanismen, die zum Antikörpermangel - und zu den zusätzlichen paradoxen Symptomen wie unter anderem der Autoimmunität - führen, sind bislang allerdings unzureichend verstanden.



Fortsetzung Teilprojekt 5: NFKB1

In diesem Teilprojekt werden die **zellulären Auswirkungen einer Haploinsuffizienz von NFKB1 auf Monozyten, T und B Zellen untersucht**. Betroffene leiden häufig unter wiederkehrenden Infektionen und Immundysregulation. Diese chronisch inflammatorischen Ereignisse können die Immunzellen verändern, sodass Prozesse wie der NF- κ B Signalweg sekundär verändert und die direkten Auswirkungen der monogenetischen Erkrankungen überlagert werden. Durch die Untersuchung der sehr seltenen, klinisch nicht betroffenen Mutationsträger:innen sollen die direkten funktionellen Auswirkungen der Mutationen ermittelt werden. Im Rückschluss werden die Ergebnisse mit klinisch betroffenen Patienten mit NFKB1 Mutationen und mit CVID-Patienten ohne monogenetische Veränderung im NF- κ B Signalweg verglichen. **Das Verständnis des Pathomechanismus der NFKB1 Haploinsuffizienz ist kritisch zur Entwicklung einer zielgerichteten Therapie. Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit von Patienten mit NFKB1 Haploinsuffizienz und CVID Patienten ohne bekannte genetische Ursache könnten die Erkenntnisse im Folgenden auch auf diese Gruppe übertragen und therapeutisch genutzt werden.**

Klinische Studie ABACHAI

Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept bei Patient:innen mit den seltenen Erkrankungen CTLA4-Insuffizienz oder LRBA-Defizienz

Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie sowie Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Die im Rahmen von GAIN durchgeführte **klinische Studie ABACHAI, die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept bei Patient:innen mit den seltenen Erkrankungen CTLA4-Insuffizienz oder LRBA-Defizienz untersuchte, wurde nun erfolgreich abgeschlossen**. Ziel war es, die Therapiemöglichkeiten der zum Teil komplexen Krankheitsverläufe durch den Einsatz dieses neuen Medikaments zu untersuchen und damit auch die Erkrankung besser zu verstehen. Außerdem sollten Informationen über Nebenwirkungen bei der untersuchten Patientengruppe gesammelt werden.

CTLA4 ist ein Oberflächenmolekül bestimmter Immunzellen, das eine hemmende Wirkung auf entzündungsfördernde Zellen des Immunsystems hat. Bei einem Defekt des CTLA4-Moleküls fehlt diese Hemmung. Eine hieraus resultierende Überreaktion des Immunsystems kann zu Autoinflammation, Immundefizienz sowie Lymphproliferation führen. Genetische Mutationen im LRBA-Gen führen zu einem sekundären Verlust von CTLA4 und damit zu den gleichen Effekten wie eine CTLA4-Mutation selbst. Abatacept ist ein lösliches Protein mit einer humanen CTLA4-Domäne, das das überaktivierte Immunsystem hemmt. Es ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

Eine CTLA4-Insuffizienz oder LRBA-Defizienz kann sich klinisch unterschiedlich manifestieren. Das klinische Bild der Patienten umfasst neben dem Antikörpermangel eine Entzündung der Magen-Darm-Schleimhaut, eine entzündliche Beteiligung der Lunge, des ZNS, der Nieren und der Leber sowie vermehrte Atemwegsinfektionen. Darüber hinaus kann es zu Zytopenien, zu Lymphoproliferationen und zu einem erhöhten Auftreten von Virus-assoziierten Tumoren, wie Lymphomen oder Adenokarzinomen des Magens kommen.

In der ABACHAI-Studie sollten das defekte CTLA4/LRBA durch Abatacept ersetzt und dadurch die klinischen Symptome der Patienten verbessert werden. Außerdem sollten Daten über Nebenwirkungen bei Immundefekt-Patienten gesammelt werden. Die Hemmung des Immunsystems birgt in dieser Patientengruppe Risiken, die beobachtet und analysiert werden müssen.

In die klinische Studie wurden 20 Patienten in zwei Prüfzentren über einen Zeitraum von 21 Monaten eingeschlossen, jeweils zwölf Monate lang mit Abatacept behandelt und anschließend drei Monate beobachtet. Im Studienverlauf spritzten sich die Patienten das Medikament wöchentlich selbst unter die Haut. Die gesamte Studiendauer bis zur letzten Visite betrug somit 36 Monate. Das primäre Ziel war die Untersuchung der Sicherheit von Patienten mit CTLA4-Insuffizienz/LRBA-Defizienz bei Anwendung des Medikaments. Weitere Ziele waren die Wirksamkeit in Bezug auf die klinischen Symptome der Patienten, den Einsatz von Steroiden und die Lebensqualität. Zur Bestimmung der Wirksamkeit auf die variable Symptomatik wurde der **neu entwickelte „CHAI morbidity score“** verwendet. Nach Abschluss der Datendokumentation wurde die statistische Analyse durchgeführt und der Abschlussbericht erstellt. Die Patientenrekrutierung erfolgte am Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie sowie an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Immunologie und Rheumatologie. Beide Einrichtungen sind Partner im GAIN-Konsortium.



Fortsetzung klinische Studie ABACHAI

Trotz der im Frühjahr 2020 beginnenden COVID-Pandemie und der damit verbundenen besonderen Vulnerabilität von Immundefekt-Patienten konnten - bei verzögerter Rekrutierungsgeschwindigkeit - die geplanten 20 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. **Die ABACHAI-Studie konnte zeigen, dass Abatacept eine sichere, aber nur mäßig wirksame Therapie für Patienten mit genetischer CTLA4-Insuffizienz oder LRBA-Defizienz ist.**

Während der Behandlung mit Abatacept verbesserte sich die Lebensqualität der behandelten Patienten. Die Dosis der Kortikosteroide konnte – im Vergleich zur Zeit vor der Abatacept-Therapie – reduziert werden und es kam zu einem Rückgang der Entzündungs- und Immunaktivierungsparameter. Allerdings zeigte sich im Verlauf der Studie, dass die **(Mono-)Therapie mit Abatacept nicht für alle betroffenen Organsysteme gleich wirksam war**: Während die gastrointestinale Beteiligung gut profitierte, zeigten Lungen-, ZNS- und Nierenbeteiligung sowie Zytopenien eine geringere Ansprechrate. Bei einzelnen Patienten sprach die Darmbeteiligung sogar in einem Ausmaß an, dass ein metabolisches Syndrom drohte. Umgekehrt wurde in Einzelfällen auch ein Fortschreiten der Erkrankung beobachtet (Zytopenie und Nierenbeteiligung).

Der ABACHAI-Score hat sich bei der Beurteilung des Schweregrades von Multi-Organ-Erkrankungen bewährt und könnte für andere Entitäten verwendet oder angepasst werden. Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie ist, dass die **Behandlung mit Abatacept eine Reduktion von Kortikosteroiden ermöglicht und hinsichtlich der Infektanfälligkeit sicher zu sein scheint.**

Teilprojekt 10: Qualy-GAIN

Behandlungspräferenzen von Patient:innen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen im Fokus: Ergebnisse der Online-Delphi-Befragung und Ausblick auf die Längsschnittstudie im Forschungsverbund GAIN

Ein Ziel des Teilprojektes Qualy-GAIN besteht darin, mit einem partizipativen Forschungsansatz einen Fragebogen zu entwickeln, der die **Behandlungspräferenzen von Patient:innen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen sowie deren Erfüllung** erfragt. Dabei wird angenommen, dass die Rückmeldung der Behandlungspräferenzen an das Behandlungsteam zu einer stärker auf die Patienten ausgerichteten Versorgung führt und eine bessere Erfüllung der Behandlungspräferenzen mit einer besseren Gesundheit und einer höheren Lebensqualität der Betroffenen einhergeht. Zu diesem Zweck wurde im Anschluss an qualitative Interviews mit Patienten und Behandelnden im Zeitraum Dezember 2023 bis Januar 2024 eine **Online-Delphi-Befragung** mit zwei Befragungsrunden durchgeführt, um die aus Betroffenen-sicht wichtigsten Behandlungspräferenzen und Patientenbedarfe zu identifizieren.

Insgesamt konnten **139 Bewertungen von Betroffenen** (erste Befragungsrunde: 87, zweite Befragungsrunde: 52) berücksichtigt werden, wobei die Mehrheit der Teilnehmer:innen weiblich und durchschnittlich 50 bzw. 51 Jahre alt war. Von den auf Basis der qualitativen Interviews formulierten 91 Items zu Versorgungsaspekten bewerteten in der zweiten Befragungsrunde über 90 % der Teilnehmer 38 Items als „wichtig“ oder „besonders wichtig“. Dabei wurden vor allem **Versorgungsaspekte mit Blick auf Arzt-Patienten-Kommunikation, medizinische Kompetenz, Erreichbarkeit des Praxisteams und ein ganzheitlicher Blick auf Patienten als besonders relevant eingestuft**. Nach Abgleich mit Aspekten, die in der Literatur und den qualitativen Interviews als besonders wichtig empfunden wurden sowie anschließenden kognitiven Pretests, lag eine **erste Version des Fragebogens zur Erfassung der Behandlungspräferenzen mit 42 Items** vor.

Aktuell wird dieser Fragebogen zusammen mit validierten Fragebögen zu Lebensqualität und selbstberichtetem Gesundheitszustand in einer **Längsschnittstudie** mit vier Befragungszeitpunkten im Abstand von jeweils drei Monaten eingesetzt. An der **Baseline-Erhebung im Juli 2024 nahmen 150 Patienten des GAIN-Registers teil**. Durch psychometrische Prüfungen konnte der **Fragebogen auf 30 Items reduziert** werden. Ab 2025 erfolgt die Rückmeldung der Befragungsergebnisse an die behandelnden Ärzt:innen.

Außerdem:

[Video zur Vorstellung von PROimmun e.V.](#)

PROimmun, der Verein zur Förderung der Erforschung und Behandlung von Immunerkrankungen, kooperiert mit dem Forschungsverbund GAIN und unterstützt Patient:innen mit Multi-Organ-Autoimmunerkrankungen.



Verbund CONNECT-GENERATE

Ziel des deutschlandweiten Forschungsverbunds CONNECT-GENERATE ist die **Verbesserung der Diagnostik und Behandlung von Menschen mit autoimmunen Enzephalitiden**, einer seltenen und schweren, aber behandelbaren Form der Hirnentzündung. Dies soll durch die Verbesserung der Forschungsdaten, die strukturierte Zusammenarbeit nationaler und internationaler Forscher sowie Informationen für Betroffene erreicht werden.

CONNECT-GENERATE ist aus dem Deutschen Netzwerk zur Erforschung Autoimmuner Enzephalitiden (GENERATE) hervorgegangen. **Bis 2024 hat GENERATE über 2000 Patient:innen in die eigens konzipierte Registerdatenbank eingeschlossen** und damit die Datengrundlage für zahlreiche innovative Forschungsprojekte geschaffen. Seit Beginn der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Jahr 2019 wurden **über 90 wissenschaftliche Arbeiten publiziert**.

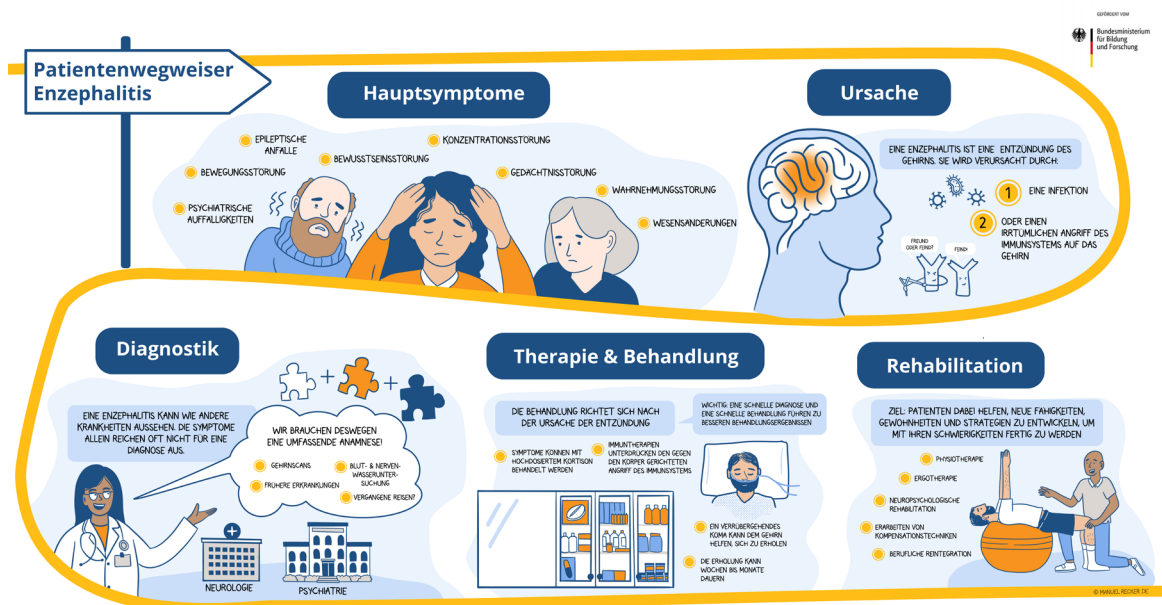
Die GENERATE-Forschungsinfrastruktur wird derzeit auf die Nachbardisziplinen Psychiatrie und Neuropädiatrie ausgeweitet. Neben dem bereits bestehenden **GENERATE-Junior Netzwerk** wird im kommenden Jahr zusätzlich das **GENERATE-Psych Netzwerk** starten.

Zur Vertiefung der **internationalen Vernetzung und gemeinsamen Forschung in Europa** hat das Netzwerk auch zur Organisation internationaler Symposien (Wenner-Gren Foundations International Symposium on the Biology of Autoimmune Encephalitis, Stockholm) beigetragen, sowie Fortbildungsveranstaltungen für Behandelnde und Informationsveranstaltungen für Patienten und Angehörige organisiert. Darüber hinaus arbeiten gegenwärtig Mitglieder des GENERATE-Netzwerkes zusammen mit der Dagmar-Joy-Schmidt-Stiftung an der **Herausgabe eines Autoimmunenzephalitis-Patientenbuchs**, das im kommenden Jahr im Springer-Verlag erscheinen wird.

Außerdem:

Der Forschungsverbund CONNECT-GENERATE veranschaulicht mit seinem [Patientenwegweiser Enzephalitis](#) die Vorgehensweise bei einem Verdacht auf Enzephalitis.

Weitere Informationen finden sich auf der [CONNECT-GENERATE Website](#)



Aus den Verbänden

Paper of the Quarter

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

Quartal I/2024



[Autoantibodies against type I IFNs in humans with alternative NF-κB pathway deficiency](#)

Nature. 2023 Nov;623(7988):803-813

Tom Le Voyer, Audrey V Parent, Xian Liu, ..., Fabian Hauck, ..., Faranaz Atsckezei, ..., Klaus Warnatz, Bodo Grimbacher, ..., Anne Puel

[Zur Kurzzusammenfassung](#)



[RAS-MAPK Pathway Mutations in Congenital Pulmonary Airway Malformations](#)

Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 20;209(10):1266-1268

Jonas Windrich, Peter Braubach, Florian Länger, Jens Dingemann, Nicolaus Schwerk, Martin Wetzke, Diane M Renz, Martin Zenker, Denny Schanze, Christian P Kratz

[Zur Kurzzusammenfassung](#)



[Genetic variants affecting NQO1 protein levels impact the efficacy of idebenone treatment in Leber hereditary optic neuropathy](#)

Cell Rep Med. 2024 Feb 20;5(2):101383

Serena Jasmine Aleo, Valentina Del Dotto, Martina Romagnoli, Claudio Fiorini, Giada Capirossi, Camille Peron, Alessandra Maresca, Leonardo Caporali, Marianonietta Capristo, Concetta Valentina Tropeano, Claudia Zanna, Fred N Ross-Cisneros, Alfredo A Sadun, Maria Gemma Pignataro, Carla Giordano, Chiara Fasano, Andrea Cavaliere, Anna Maria Porcelli, Gaia Tioli, Francesco Musiani, Alessia Catania, Costanza Lamperti, Stefania Bianchi Marzoli, Annamaria De Negri, Maria Lucia Cascavilla, Marco Battista, Piero Barboni, Michele Carbonelli, Giulia Amore, Chiara La Morgia, Dmitrii Smirnov, Catalina Vasilescu, Aiman Farzeen, Beryll Blickhaeuser, Holger Prokisch, Claudia Priglinger, Bettina Livonius, Claudia B Catarino, Thomas Klopstock, Valeria Tiranti, Valerio Carelli, Anna Maria Ghelli

[Zur Kurzzusammenfassung](#)



[Spontaneous remission and loss of monosomy 7: a window of opportunity for young children with SAMD9L syndrome](#)

Haematologica. 2024 Feb 1;109(2):422-430.

Miriam Erlacher, Felicia Andresen, Martina Sukova, Jan Stary, Barbara De Moerloose, Jutte van der Werff Ten Bosch, Michael Dworzak, Markus G Seidel, Sophia Polychronopoulou, Rita Beier, Christian P Kratz, Michaela Nathrath, Michael C Frühwald, Gudrun Göhring, Anke K Bergmann, Christina Mayerhofer, Dirk Lebrecht, Senthilkumar Ramamoorthy, Ayami Yoshimi, Brigitte Strahm, Marcin W Wlodarski, Charlotte M Niemeyer

[Zur Kurzzusammenfassung](#)



[SARM1 deletion delays cerebellar but not spinal cord degeneration in an enhanced mouse model of SPG7 deficiency](#)

Brain. 2023 Oct 3;146(10):4117-4131

Carolina Montoro-Gámez, Hendrik Nolte, Thibaut Molinié, Giovanna Evangelista, Simon E Tröder, Esther Barth, Milica Popovic, Aleksandra Trifunovic, Branko Zevnik, Thomas Langer, Elena I Rugarli

[Zur Kurzzusammenfassung](#)

Quartal II/2024



[KCNA2 IgG autoimmunity in neuropsychiatric diseases](#)

Brain Behav Immun. 2024 Mar;117:399-411

Friederike A Arlt, Ramona Miske, Marie-Luise Machule, Peter Broegger Christensen, Swantje Mindorf, Bianca Teegen, Kathrin Borowski, Maria Buthut, Rosa Rößling, Elisa Sánchez-Sendín, Scott van Hoof, César Cordero-Gómez, Isabel Bünger, Helena Radbruch, Andrea Kraft, Ilya Ayzenberg, Jaqueline Klausewitz, Niels Hansen, Charles Timäus, Peter Körtvelyessy, Thomas Postert, Kirsten Baur-Seack, Constanze Rost, Robert Brunkhorst, Kathrin Doppler, Niklas Haigis, Gerhard Hamann, Albrecht Kunze, Alexandra Stützer, Matthias Maschke, Nico Melzer, Felix Rosenow, Kai Siebenbrodt, Christian Stenør, Martin Dichgans, Marios K Georgakis, Rong Fang, Gabor C Petzold, Michael Görtler, Inga Zerr, Silke Wunderlich, Ivan Mihaljevic, Paul Turko, Marianne Schmidt Eittrup, Emilie Buchholz, Helle Foverskov Rasmussen, Mahoor Nasouti, Ivan Talucci, Hans M Maric, Stefan H Heinemann, Matthias Endres; DEMDAS study group; Lars Komorowski, Harald Prüss

[Zur Kurzzusammenfassung](#)

Paper of the Quarter

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

>> Quartal II/2024



[CRISPR-Cas9n-mediated ELANE promoter editing for gene therapy of severe congenital neutropenia](#)

Mol Ther. 2024 Jun 5;32(6):1628-1642

Masoud Nasri, Malte U Ritter, Perihan Mir, Benjamin Dannenmann, Masako M Kaufmann, Patricia Arriba-Tutusaus, Yun Xu, Natalia Borbaran-Bravo, Maksim Klimiankou, Claudia Lengerke, Cornelia Zeidler, Toni Cathomen, Karl Welte, Julia Skokowa

[Zur Kurzzusammenfassung](#)



[Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies](#)

N Engl J Med. 2024 May 25;391(5):422-433.

Felicitas E Hengel, Silke Dehde, Moritz Lassé, Gunther Zahner, Larissa Seifert, Annabel Schnarre, Oliver Kretz, Fatih Demir, Hans O Pinnschmidt, Florian Grahmmer, Renke Lucas, Lea Maxima Mehner, Tom Zimmermann, Anja M Billing, Jun Oh, Adele Mitrotti, Paola Pontrelli, Hanna Debiec, Claire Dossier, Manuela Colucci, Francesco Emma, William E Smoyer, Astrid Weins, Franz Schaefer, Nada Alachkar, Anke Diemert, Julien Hogan, Elion Hoxha, Thorsten Wiech, Markus M Rinschen, Pierre Ronco, Marina Vivarelli, Loreto Gesualdo, Nicola M Tomas, Tobias B Huber; International Society of Glomerular Disease

[Zur Kurzzusammenfassung](#)

Quartal III/2024



[Autoantigen-specific CD4+ T cells acquire an exhausted phenotype and persist in human antigen-specific autoimmune diseases](#)

Immunity. 2024 Oct 8; 57(10):2416-2432.e8. Epub 2024 Sep 2.

Carina Saggau, Petra Bacher, Daniela Esser, Mahdi Rasa, Silja Meise, Nicola Mohr, Nora Kohlstedt, Andreas Hutloff, Sarah-Sophie Schacht, Justina Dargvainiene, Gabriela Rios Martini, Klarissa H. Stürner, Ina Schröder, Robert Markewitz, Johannes Hartl, Maria Hastermann, Ankelien Duchow, Patrick Schindler, Mareike Becker, Carolin Bautista, Judith Gottfreund, Jörn Walter, Julia K. Polansky, Mingxing Yang, Reza Naghavian, Mareike Wendorff, Ev-Marie Schuster, Andreas Dahl, Andreas Petzold, Susanne Reinhardt, Andre Franke, Marek Wieczorek, Lea Henschel, Daniel Berger, Guido Heine, Maike Holtsche, Vivien Häußler, Christian Peters, Enno Schmidt, Simon Fillatreau, Dirk H. Busch, Klaus-Peter Wandinger, Kilian Schober, Roland Martin, Friedemann Paul, Frank Leyboldt, Alexander Scheffold



[Renal and Extrarenal Phenotypes in Patients With HNF1B Variants and Chromosome 17q12 Microdeletions](#)

Kidney Int Rep. 2024 May 16;9(8):2514-2526. eCollection 2024 Aug.

Bénédicte Buffin-Meyer, Juliette Richard, Vincent Guignonis, Stefanie Weber, Jens König, Laurence Heidet, Nabila Moussaoui, Jeanne-Pierrette Vu, Stanislas Faguer, Audrey Casemayou, Richa Prakash, Véronique Baudouin, Julien Hogan, Demi Alexandrou, Detlef Bockenhauer, Justine Bacchetta, Bruno Ranchin, Stepanka Pruhova, Jakub Zieg, Annie Lahoche, Christine Okorn, Violetta Antal-Kónya, Denis Morin, Francesca Becherucci, Sandra Habbig, Max C Liebau, Mathilde Mauras, Tom Nijenhuis, Brigitte Llanas, Djalila Mekahli, Julia Thumfart, Burkhard Tönshoff, Laura Massella, Philippe Eckart, Sylvie Cloarec, Alejandro Cruz, Ludwig Patzer, Gwenaëlle Roussey, Isabelle Vrillon, Olivier Dunand, Lucie Bessenay, Francesca Taroni, Marcin Zaniew, Ferialle Louillet, Carsten Bergmann, Franz Schaefer, Albertien M van Eerde, Joost P Schanstra, Stéphane Decramer; HNF1B variant study group



[Adeno-associated virus-based gene therapy treats inflammatory kidney disease in mice](#)

J Clin Invest. 2024 Aug 15;134(17):e174722.

Guochao Wu, Shuya Liu, Julia Hagenstein, Malik Alawi, Felicitas E Hengel, Melanie Schaper, Nuray Akyüz, Zhouning Liao, Nicola Wanner, Nicola M Tomas, Antonio Virgilio Failla, Judith Dierlamm, Jakob Körbelin, Shun Lu, Tobias B Huber



[Alpha-synuclein fine-tunes neuronal response to pro-inflammatory cytokines](#)

Brain Behav Immun. 2024 Nov;122:216-230.

Veronika Sigutova, Wei Xiang, Martin Regensburger, Beate Winner, Iryna Prots

Weitere Informationen

VERANSTALTUNGEN



Internationaler Tag der Seltene Erkrankungen 2025 - Rare Disease Day

28.02.2025, weltweit

Diesjähriges Motto: MORE THAN YOU CAN IMAGINE!

Sichtbarkeit schaffen für Menschen mit Seltene Erkrankungen und ihre Anliegen: Diagnose, Therapien, Forschung! Weitere Infos & Materialien für Ihre Aktion: rarediseaseday.org



R4R - Young Researchers Workshop on Rare Diseases 2025

24.-25.03.2025, München

Mehr Infos und Anmeldung (nur noch wenige Plätze frei!):

<https://www.research4rare.de/young-researchers-workshop/>



SAVE THE DATE: NAKSE 2025 - Nationale Konferenz zu Seltene Erkrankungen

18.-19.09.2025, Berlin und online

Mehr Infos folgen auf www.achse-online.de



SAVE THE DATE: The Translational Science of Rare Diseases - From Rare to Care V

22.-24.04.2026, Evangelische Akademie Tutzing

Mehr Infos: <https://symposium.research4rare.de>

AUSSCHREIBUNGEN

ERDERA - Joint Transnational Call (JTC) for Proposals on Rare Disease Therapies 2025

Fokus: "Pre-clinical therapy studies for rare diseases using small molecules and biologicals – development and validation"

Öffnung der Ausschreibung: 10.12.2024

Fristen zur Einreichung der Anträge: pre-proposals - 13.02.2025 / full-proposals - 09.07.2025

[Mehr Infos zur Vorankündigung](#)

Dr. Holger-Müller Preis 2024 - Dr. Holger Müller Stiftung / Care-for-Rare Foundation

Der Preis richtet sich insbesondere an jüngere Wissenschaftler:innen zur Würdigung und Förderung ihres Engagements für Menschen mit Seltene Erkrankungen. Preisgeld: 5.000 Euro. **Bewerbungsfrist: 31.01.2025.**

[Zum Bewerbungsformular](#)

LESEN und HÖREN

Change4RARE Agenda 2025

Kernbotschaften und Handlungsfelder, für die sich die change4RARE Initiative mit Blick auf die nächste Bundestagswahl einsetzt (u.a. mit Perspektiven von Prof. Thomas Klopstock, mitoNET/Research4Rare).

Change4RARE Whitebook

Erkenntnisse und Lösungskonzepte der change4RARE Expert:innen (u.a. Prof. Thomas Klopstock, mitoNET/Research4Rare) zu Themen rund um die Versorgung von Menschen mit Seltene Erkrankungen.

Deutschlandfunk: Bundeshaushalt - Forschung an seltenen Erkrankungen fürchtet Förderstopp

Hörfunkbeitrag von Volkart Wildermuth (u.a. mit Prof. Rebecca Schüle, TreatHSP.net/Research4Rare), 19.09.2024: Die Forschung an Seltene Erkrankungen ist offenbar von Einsparungen im Bundesetat betroffen. Das würde Patientenregister und klinische Netzwerke gefährden – Voraussetzung zur Entwicklung von Therapien für bis zu vier Millionen Menschen in Deutschland.

Impressum und Kontakt:

Koordinierungsstelle der Forschungsverbände für Seltene Erkrankungen
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum
Ziemssenstraße 1a, 80336 München
Tel.: +49 (0)89 4400-57063 / 64
E-Mail: info@research4rare.de
www.research4rare.de