

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)  
DOI 10.25646/11827  
Robert Koch-Institut, Berlin

Nicole Endlich

Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Universitätsmedizin Greifswald

Eingereicht: 10.09.2023  
Akzeptiert: 21.11.2023  
Veröffentlicht: 13.12.2023

# Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Mit kleinen Fischen und Superresolution-Mikroskopie auf den Spuren einer seltenen Erkrankung

## Abstract

**Hintergrund:** Die fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene Erkrankung bzw. Schädigung der Filtereinheiten der Niere, der Glomeruli, über die es bisher nur begrenzte Kenntnisse und wenig Behandlungsmöglichkeiten gibt. Das STOP-FSGS-Konsortium hat sich zum Ziel gesetzt, das Wissen über diese Erkrankung zu vertiefen und neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

**Projekt:** Durch intensive Forschung und den Einsatz modernster Techniken wie der Superresolution-Mikroskopie, KI-basierter Bildgebung und Einzelzellforschung, arbeitet das Konsortium daran, ein tieferes Verständnis der Mechanismen von FSGS zu erlangen. Dies ermöglicht es, die Krankheit exakter zu diagnostizieren, um so eine gezielte und effektivere Behandlung der Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Medikamenten, die die Erkrankung verlangsamen oder sogar heilen.

**Ergebnisse:** Durch die Etablierung eines schnellen Tiermodells, der Zebrafischlarve, wurden potentielle Substanzen/ Medikamente identifiziert, die die FSGS abmildern können. Daneben wurde die Superresolution-Mikroskopie eingesetzt, um die strukturellen Veränderungen in der Niere präzise durch die Bestimmung der sogenannten „Filtrationsschlitzdichte“ (FSD) zu quantifizieren als auch ein Markerprotein identifiziert, das eine personalisierte Prognose und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung ermöglichen kann.

**Schlussfolgerungen:** Die erhaltenen Ergebnisse tragen dazu bei, das Fortschreiten der FSGS besser zu erkennen und die Behandlung optimal anzupassen, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen und Nierenersatztherapien zu vermeiden.

📌 FOKAL SEGMENTALE GLOMERULOSKLEROSE · PODOZYTEN · MEDIKAMENTE · PERSONALISIERTE DIAGNOSTIK · ZEBRAFISCH ·  
SUPERRESOLUTION MIKROSKOPIE

## Infobox

### Translationale Forschung zu Seltenen Erkrankungen – ein Förderschwerpunkt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von einer solchen Diagnose betroffen sind. Über 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland mehr als vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind.

Rund 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, einige Erkrankungen verursachen bereits im Kindesalter erste Symptome. Die Krankheitsursachen sind jedoch häufig unerforscht. Die relativ geringe Anzahl an Betroffenen, Expertinnen und Experten sowie geeigneten Medikamenten erschweren den Weg zu einer Diagnose und passgenauen Therapie. Liegt keine Diagnose vor oder kann diese erst spät gestellt werden, sind oftmals irreversible Krankheitsverläufe die Folge. Daher ist Forschung für die Betroffenen existenziell. Dabei spielt Grundlagenforschung eine wichtige Rolle: Diese ermöglicht nicht nur neue Erkenntnisse für Seltene Erkrankungen, sondern kann auch dazu beitragen, häufigere Erkrankungen besser zu verstehen.

Seit 2003 werden vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF) Netzwerke gefördert, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Eine [Koordinierungsstelle](#) unterstützt diese Verbände u. a. bei der Vorstellung ihrer Ergebnisse in der Öffentlichkeit (siehe auch [https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster\\_R4R\\_2023-2026\\_DEU.pdf](https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster_R4R_2023-2026_DEU.pdf)).

Auf europäischer Ebene sind die Forschungsverbände in die [Europäischen Referenznetze](#) (ERN) zu Seltenen Erkrankungen eingebunden. Zudem gibt es internationale Programme, wie das [European Joint Programme on Rare Diseases](#) (EJP RD) zur Erforschung der Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen, an denen sich das BMBF ebenfalls beteiligt.

## Einleitung

Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene und komplexe Erkrankung bzw. Schädigung der Niere, bei der bestimmte Bereiche der Glomeruli, der Blut-filternden Einheiten der Niere, geschädigt und vernarbt sind. Sie tritt in hochindustrialisierten Ländern wie Europa in etwa 20 Fällen pro Million Einwohner (Erwachsene) pro Jahr auf [1]. Dabei entwickeln ein Drittel der erwachsenen Patientinnen und Patienten eine chronische oder wiederkehrende Erkrankung. Bei etwa 20% aller Kinder, die eine lebenslange Nierenersatztherapie benötigen, ist der Grund eine Erkrankung an FSGS [2, 3].

Die genauen Ursachen und Mechanismen der FSGS sind noch nicht verstanden und können vielfältig sein. Aufgrund des Mangels an spezifischen Medikamenten oder anderen Therapieoptionen [4] besteht ein dringender Bedarf an weiterer Forschung, um das Verständnis von FSGS zu vertiefen und neue Behandlungsstrategien zu entwickeln. Die akute Phase wird häufig mit Immunsuppressiva (Medikamente, die das Immunsystem hemmen) behandelt, vor allem mit hochdosierten Glukokortikoiden, die mit erheblichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen verbunden sind. Es gibt aber nur wenige Fortschritte bei den Behandlungsmöglichkeiten und die Sterblichkeit liegt bei diesen Patientinnen und Patienten bei 50% innerhalb von fünf Jahren an der Dialyse, unabhängig vom Alter.

Eine FSGS führt zu einer gestörten Filtrationsfunktion der Niere, sichtbar an der Ausbildung von Ödemen und einem schäumenden Urin. Dies sind wichtige Hinweise auf eine verminderte Nierenfunktion, die oftmals zum Nierenversagen führt. In schweren Fällen können dann nur eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation

das Überleben der Patientinnen und Patienten sichern. Die Dialyse stellt aber eine extreme Belastung für die Erkrankten und ihre Angehörigen dar und führt oftmals zu schweren Herzkreislaufkrankungen, die dann zum Tod führen können.

Um frühzeitig, d. h. bevor der Nierenschaden sich großflächig ausgeweitet hat, Funktionsstörungen zu diagnostizieren, sind neuartige und detaillierte Analysen des Nierengewebes notwendig.

Dies kann allerdings, wie im Fall der FSGS, sehr herausfordernd sein. Eine wirkliche personalisierte Analyse von Gewebeproben (Biopsien) aus der Niere unter Nutzung von speziellen Markern, aber auch messbaren Merkmale der Erkrankung im Blut sind für eine frühzeitige Diagnose und eine Prognose über den Verlauf der Erkrankung entscheidend. Je genauer man das Erkrankungsbild analysiert, desto besser kann die anschließende Behandlung sein. So könnten Fortschritte in der Diagnostik dazu beitragen, zum einen die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zum anderen die Behandlung zu optimieren.

Darüber hinaus ist es wichtig, Medikamente zu identifizieren, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder sogar stoppen können. Dies würde die Lebensqualität der Betroffenen erheblich verbessern und die Notwendigkeit von invasiven Behandlungen wie Dialyse oder Transplantationen und ihre damit verbundenen Risikofaktoren reduzieren oder gar unnötig machen.

Die Forschung an FSGS ist somit von entscheidender Bedeutung, um das Wissen über die Erkrankung zu erweitern und dem neuesten Stand der Wissenschaft entsprechende Verfahren für eine personalisierte Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

## Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) ist eine seltene und komplexe Erkrankung bzw. Schädigung der Filtereinheiten der Niere, für die es derzeit nur eingeschränkt Behandlungsmöglichkeiten gibt.

### Abbildung 1

Durch den Einsatz der hochauflösenden Super-Resolution-Technik SIM können wir den Filtrationsschlitz, der für die einwandfreie Funktion der Niere von entscheidender Bedeutung ist, in Gewebeproben von Patienten sowie in Tiermodellen darstellen und Veränderungen quantifizieren. Die Dichte der dargestellten Linien in diesem Bereich korreliert direkt mit der Gesundheit dieses Nierenabschnitts d. h. je enger die hellen Linien beieinander liegen, desto gesünder ist dieser Teil der Niere.

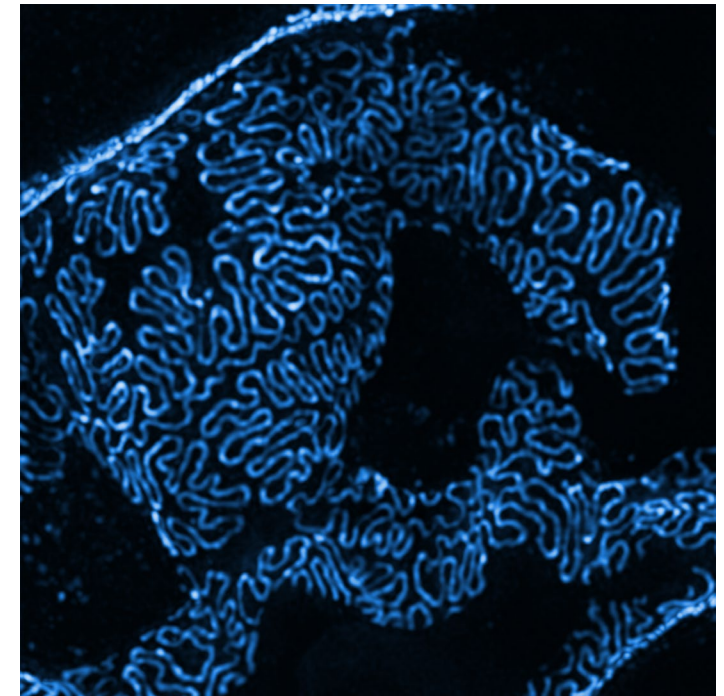
### Projekt

Der Forschungsverbund STOP-FSGS ist ein Zusammenschluss aus deutschen FSGS-Expertinnen und -Experten. Die in dem hier vorgestellten Teilprojekt des Forschungsverbunds angewendeten Methoden wurden im Rahmen der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zum großen Teil weiterentwickelt. Nun können diese Techniken für diagnostische Verfahren genutzt werden. Dabei sind besonders zwei Verfahren hervorzuheben: zum einen das auf der sogenannten Superresolution-Mikroskopie basierende Verfahren der quantitativen Analyse von Nierengewebe (PEMP: podocyte exact morphology measurement procedure) [5, 6] in Kombination mit dem Einsatz von neuen Markerproteinen (z. B. dem Protein Claudin 5) [7]. Zum anderen wurde ein Hochdurchsatz-Screening (automatisierte Massentestung von Substanzen) mit Hilfe eines Zebrafischschadensmodells zur schnellen Identifizierung von Medikamenten optimiert und verwendet [8, 9]. Hier spielen neben neuen chemischen Substanzen auch bereits für andere Krankheiten eingesetzten Medikamente, für ein sogenanntes „Repurposing“ (Nutzung bekannter Wirkstoffe für einen neuen Zweck), eine zentrale Rolle. Dies erlaubt eine schnellere Anwendung potentiell wirksamer Medikamente in der Klinik, da sie bereits eine Zulassung haben.

### Ergebnisse und Einordnung

Das STOP-FSGS-Projekt setzt sich aus mehreren Teilprojekten zusammen, und unser Forschungsbereich befasst sich zum einen mit der Verbesserung der Diagnostik durch den Einsatz der sogenannten Superresolution-Mikroskopie als auch mit der Identifizierung von heilenden Medikamenten. Die Technologie der Superresolution-

Mikroskopie, stellt eine Weiterentwicklung der Lichtmikroskopie dar und wurde 2014 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet [10]. Im STOP-FSGS-Projekt wurde diese Methode für eine Anwendung in der Nierenanalyse etabliert. Mit Hilfe dieser Methode können nun für die Nierendiagnostik Patientenbiopsien und experimentelle Nierenproben erstmals quantitativ ausgewertet und somit präzise Messungen von Nierenveränderungen vorgenommen werden (Abbildung 1). Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Nierenanalyse dar, da bisher strukturelle Veränderungen der feinen Nierenstrukturen nur mittels aufwendiger und nicht quantitativer Verfahren wie der Elektronenmikroskopie analysiert werden konnten. Durch die



Mit Hilfe eines etablierten Zebrafisch-Modells konnten potentielle Medikamente zur Behandlung der FSGS identifiziert werden.

Die hochauflösende Superresolution-Mikroskopie ermöglicht eine präzisere Diagnostik und somit eine personalisierte Therapie der FSGS.

Anwendung der 3D-Superresolution-Mikroskopie können nun Standardbiopsien, die routinemäßig in Pathologien und Forschungseinrichtungen durchgeführt werden, schnell, quantitativ und reproduzierbar ausgewertet werden. Dadurch kann eine neue Kennzahl berechnet werden, die sogenannte Filtrationsschlitzdichte (FSD). Damit erhält man zum ersten Mal exakte Werte für die Nierenveränderungen und durch eine Kombination mit einer Marker-Analyse sogar die Möglichkeit einer Prognose für den Verlauf der Erkrankung. Aktuelle Ergebnisse zeigen, dass dieses Verfahren erstmals eine personalisierte Diagnostik ermöglicht, da sowohl bei Patientinnen und Patienten, aber auch bei Versuchstieren präzise Messungen der Nierenveränderungen im Zusammenhang mit FSGS erhalten werden können [11–13].

Im zweiten Forschungsbereich des vorgestellten Teilprojekts wurde eine Gruppe von Substanzen entdeckt, die das Potenzial haben, die Entstehung von FSGS zu verlangsamen oder sogar zu stoppen. Mithilfe des Hochdurchsatz-Screenings konnten mit Zebrafischlarven, die als Modellorganismus für FSGS eingesetzt werden, aus 138 Substanzen potenzielle Kandidaten identifiziert werden, die eine schützende Wirkung bei der FSGS haben [14]. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der einfachen Niere der Zebrafischlarve mit den Nieren von Mensch, Ratte und Maus ist dieses Modell gut geeignet, um Nierenerkrankungen zu untersuchen und potentielle Medikamente zu identifizieren.

Die Ergebnisse dieses Teilprojekts versprechen einen bedeutenden Fortschritt in der FSGS-Forschung und könnten den Weg für eine wirksamere Behandlungen in der Zukunft ebnen, welches auch zum Teil auf andere Nierenerkrankungen übertragen werden können.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Nicole Endlich  
Universitätsmedizin Greifswald  
Institut für Anatomie und Zellbiologie  
Friedrich-Loeffler-Str. 23 c  
17489 Greifswald  
E-Mail: [nicole.endlich@uni-greifswald.de](mailto:nicole.endlich@uni-greifswald.de)

#### Zitierweise

Endlich N (2023)  
Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland –  
Mit kleinen Fischen und Superresolution-Mikroskopie auf den Spuren  
einer seltenen Erkrankung.  
J Health Monit 8(4):33–38.  
DOI 10.25646/11827

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:  
[www.rki.de/jhealthmonit-en](http://www.rki.de/jhealthmonit-en)

#### Datenschutz und Ethik

Das hier vorgestellten Teilprojekt des Forschungsverbunds STOP-FSGS unterliegt der strikten Einhaltung der Tierenschutzverordnung sowie der datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG). Die Ethikkommission der UMG hat die ethischen Gesichtspunkte geprüft und zugestimmt (Antragsnummer BB 166/19).

#### Datenverfügbarkeit

Die generierten Ergebnisse/Daten können im Rahmen einer Kooperation genutzt werden. Ferner sind die Daten bezüglich High Content Screening in der aktuellen Publikation Schindler et al. 2023 in der Zeitschrift „Journal of the

American Society of Nephrology“ (JASN) veröffentlicht und einsehbar. Im Rahmen von Kooperationen können weitere Details bei der Autorengruppe angefragt werden.

### Förderungshinweis

Wir möchten an dieser Stelle dem BMBF für die freundliche Unterstützung (BMBF Fördernummer: 01GM1518B) unserer Forschung danken.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass die Technik der auf der Super-resolution-Mikroskopie beruhenden Analyse in ein Startup namens NIPOKA translatiert wurde, deren CEO sie ist.

### Danksagung

Die Autorin dankt ihrem Team vom Startup NIPOKA, welches das Bild gemacht und die Methode perfektioniert und standardisiert hat.

### Literatur

- Rao ST (2022) Focal segmental glomerulosclerosis. <https://emedicine.medscape.com/article/245915-overview> (Stand: 13.09.2023)
- NephCure (2023) Nephrotic Syndrome. <https://nephcure.org/livingwithkidneydisease/ns-and-other-glomerular-diseases/understanding-nephrotic-syndrome/> (Stand: 13.09.2023)
- Franke I, Aydin M, Lopez CEL et al. (2018) The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. *Clin Exp Nephrol* 22(1):126–132
- Gipson DS, Troost JP, Spino C et al. (2022) Comparing Kidney Health Outcomes in Children, Adolescents, and Adults With Focal Segmental Glomerulosclerosis. *JAMA Netw Open* 5(8):e2228701
- Siegerist F, Ribback S, Dombrowski F et al. (2017) Structured illumination microscopy and automatized image processing as a rapid diagnostic tool for podocyte effacement. *Sci Rep* 7(1):11473
- Siegerist F, Endlich K, Endlich N (2018) Novel Microscopic Techniques for Podocyte Research. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:379
- Tesch F, Siegerist F, Hay E et al. (2021) Super-resolved local recruitment of CLDN5 to filtration slits implicates a direct relationship with podocyte foot process effacement. *J Cell Mol Med* 25(16):7631–7641
- Siegerist F, Zhou W, Endlich K, Endlich N (2017) 4D in vivo imaging of glomerular barrier function in a zebrafish podocyte injury model. *Acta Physiol (Oxf)* 220(1):167–173
- Hansen KUI, Siegerist F, Daniel S et al. (2020) Prolonged podocyte depletion in larval zebrafish resembles mammalian focal and segmental glomerulosclerosis. *FASEB J* 34(12):15961–15974
- The Nobel Prize (2014) Press release: The Nobel Prize in Chemistry 2014. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2014/press-release/> (Stand: 19.10.2023)
- Dalboge LS, Christensen M, Madsen MR et al. (2022) Nephroprotective Effects of Semaglutide as Mono- and Combination Treatment with Lisinopril in a Mouse Model of Hypertension-Accelerated Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines* 10(7)
- Pippin JW, Kaverina N, Wang Y et al. (2022) Upregulated PD-1 signaling antagonizes glomerular health in aged kidneys and disease. *J Clin Invest* 132(16)
- Rogg M, Maier JI, Van Wymersch C et al. (2022) alpha-Parvin Defines a Specific Integrin Adhesome to Maintain the Glomerular Filtration Barrier. *J Am Soc Nephrol* 33(4):786–808
- Schindler M, Siegerist F, Lange T et al. (2023) A Novel High-Content Screening Assay Identified Belinostat as Protective in a FSGS-Like Zebrafish Model. *J Am Soc Nephrol*

## Impressum

### Journal of Health Monitoring

[www.rki.de/jhealthmonit](http://www.rki.de/jhealthmonit)

### Herausgeber

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

### Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring  
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung  
General-Pape-Str. 62–66  
12101 Berlin  
Tel.: 030-18 754-3400  
E-Mail: [healthmonitoring@rki.de](mailto:healthmonitoring@rki.de)

### Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese  
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

### Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,  
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

### Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

### Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die  
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0  
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im  
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit