

Nephrogenetik 2024

Mato Nagel

Einleitung

Beim diesjährigen Nephrogenetik-Workshop geht es um seltene Erkrankungen, die sich hinter nephrologischen Sammeldiagnosen wie CKD verbergen. Oft lassen sich solche Erkrankungen inzwischen mittels molekulargenetischer Methoden zuverlässig diagnostizieren und vielfach kann auch schon eine spezifische Behandlung empfohlen werden. Nephrogenetik befasst sich also vor allem mit der Aufdeckung seltener Erkrankungen in der Nephrologie.

Nephrologen sind von Haus aus Experten für seltene Erkrankungen. Nicht nur sind viele der zur Dialyse führenden Krankheiten selten, auch sind bei vielen seltenen Erkrankungen die Nieren mitbetroffen, sei es durch Fehlbildung im Urogenitalsystem, abnormen Urinbefund oder eine sich langsam entwickelnde Nierenfunktionsverschlechterung. Deshalb werden vielerorts die ambulant tätigen Nephrologen von ihren hausärztlichen Kollegen gern konsultiert und sind als Experten für seltene Erkrankungen geschätzt.

Es gibt mindestens 7.000 seltene Erkrankungen.	Im Laufe des Lebens erleiden 1 von 17 eine seltene Erkrankung.
Davon sind 80% genetisch bedingt.	Die genetische Ursache ist in 50% ungeklärt.

Und seltene Erkrankungen sind gar nicht so selten wie der Name suggeriert. In der Summe machen sie einen beträchtlichen Anteil aus. Viele davon sind genetisch bedingt und können heute mit modernen molekulargenetischen Methoden immer besser abgeklärt werden¹.

Zielsetzung

Die Nephrogenetik-Workshops sind seit nunmehr über 10 Jahren dazu angelegt praktisch tätigen Ne-

phrologen, das sich stürmisch entwickelnde Wissen über seltene Erkrankungen näher zu bringen.

Die Schwerpunkte der Veranstaltungen sind dabei:

- Beschreibung neuester technischer Entwicklungen und Möglichkeiten der Diagnostik
- Vermittlung tiefer Kenntnisse zu pathophysiologischen Zusammenhängen
- Vorstellung neuer Therapie- und Managementstrategien
- Darstellung interessanter Fallbeispiele

LONG-RANGE Sequenzierung

Als vor etwas mehr als 10 Jahren Sequenziertechniken eingeführt wurden, die einen hohen Durchsatz an Proben und gleichzeitig die Untersuchung eines breiten Spektrums an Genen erlaubten, sprach man von Next-Generation-Sequenzierung. Die Abkürzung NGS hatte sich damals tief eingepreßt, nicht zuletzt, weil sie wie ein heiliger Gral in allen wissenschaftlichen Veranstaltungen zelebriert wurde. Inzwischen ist der Begriff, oder vielmehr das was sich ursprünglich dahinter verbarg, überholt.

Wir sprechen inzwischen von der 3. Generation der Sequenziertechnik. Die Euphorie, mit der diese neue Technik in der wissenschaftlichen Welt aufgenommen wird, ist wesentlich gedämpfter, wenngleich die diagnostischen Möglichkeiten um Größenordnungen gewachsen sind.

Kritikern hat der aus verkaufstaktischen Gründen gewählte Begriff NGS von Anfang an nicht geschmeckt. Auch wir haben dies hier im Nephrogenetik-Workshop mehrfach thematisiert. Aber der alternative Vorschlag MPS (massive parallel sequencing) hat sich auch nicht durchsetzen können. Heute müssten wir eigentlich das, was wir einst als NGS bezeichneten, genauer als FGS (former

¹Übersichten wie die hier dargestellte finden Sie auf verschiedenen Webseiten wie zum Beispiel [Eurodis](#) und [Orphanet](#)

generation sequencing) oder OGS (old generation sequencing) bezeichnen und den Begriff NGS an die neuen long-range oder long-read Sequenzierverfahren weiterreichen. Man hat wohl inzwischen gelernt, diesen Fehler nicht zu wiederholen und hat sich für den Begriff der 3. Sequenzergeneration (3rd generation sequencing) entschieden. Nun ist ein weiteres Durchnummerieren ad infinitum möglich.

Es haben inzwischen zwei Verfahren die marktreife erreicht, die eine massive Parallelsequenzierung mit besonders langen Reads ermöglichen. Diese neuen long-range oder long-read Sequenzierverfahren (**lrSeq**) werden begrifflich den älteren short-read Sequenzierverfahren (**srSeq**) gegenübergestellt.

Die neuen lrSeq-Verfahren zeichnen sich jedoch nicht nur durch längere Reads, sondern auch dadurch aus, dass sie native DNA oder RNA verwenden können. Damit sind auch Basenmodifikationen wie Methylierungen erkennbar. So können zusätzliche wichtige Informationen gewonnen werden, die bei allen bisherigen amplifikationsbasierten Sequenzierungen verloren gingen.

Die neue Sequenziertechnik erlaubt somit nicht nur eine Verbesserung der bisherigen Diagnostik, dadurch dass neben den bisherigen kleinen Mutationen auch größere Strukturvarianten erkannt werden können. Durch die Erkennung von Basenmodifikationen können auch Imprintingdefekte entdeckt werden und diese wiederum aufgrund der längeren Reads eindeutig dem einen oder anderen Elternteil zugeordnet werden (Phasing). Diese neuen Sequenzierverfahren bieten somit eine moderne all-in-one Lösung, die zum Teil sogar die bisherige noch übliche Trio-Sequenzierung überflüssig machen könnte.

Empfehlungen in Leitlinien

Seit Jahren sind die KDIGO-Leitlinien auch für die Nephrologen in Deutschland bedeutsam. Nicht zuletzt arbeiten auch viele deutsche Wissenschaftler an deren Erstellung mit. Während man aber noch vor etwa 10 Jahren bei KDIGO fast vergeblich nach Empfehlungen für eine genetische Diagnostik suchte, hat sich das Bild heute entscheidend geändert. Nicht nur bei KDIGO auch bei anderen verwandten Fachgesellschaften hat die genetische Diagnostik in den Leitlinien inzwischen einen festen Platz gefunden. Manche Therapieverfahren sollten ohne vorheriger genetischer Abklärung gar nicht angewendet werden. In etwas abgeschwächter Form gilt dies beispielsweise auch für die Nierentransplantation, wo man zumin-

dest all die genetischen Erkrankungen ausschließen sollte, die ohne entsprechende Vorkehrungen eine Exazerbation nach der Transplantation nach sich ziehen würden.

Mit Sicherheit werden sich die Empfehlungen zur genetischen Diagnostik in den nächsten Jahren erweitern. Den aktuellen Stand wollen wir am Anfang dieses Workshops resümieren, um dann ganz am Ende, nach all den schönen Vorträgen, einen Ausblick anzubieten, wie es sich weiter entwickeln könnte.

Künstliche Intelligenz

Die Rolle, die vor Jahren der Begriff NGS in der (populär) wissenschaftlichen Kommunikation spielte, hat nun die KI übernommen. Die Verwendung erscheint inflationär. Wir wollen auf diesem Workshop auch diesen Begriff entmystifizieren. Nicht dass wir uns als Fortschrittsverweigerer, als Maschinenstürmer, beteiligen wollen. Ganz im Gegenteil.

In der molekulargenetischen Diagnostik haben wir wenig Berührungspunkte mit der künstlichen Intelligenz. Insbesondere mit der Einführung der lrSeq Technologie von Nanopore ist die Verwendung maschinellen Lernens unverzichtbar geworden. Die Gewinnung der Sequenzdaten aus der fortlaufenden Registrierung von Milliarden von Stromimpulsen an der Pore einer Nanopore-Flowzelle ist ohne maschinelle Unterstützung undenkbar. Aber auch schon davor wurden computergestützte Lernverfahren, beispielsweise in der Variantenbewertung, genutzt.

Viele klinisch praktisch tätige Kollegen stehen dagegen der künstlichen Intelligenz eher skeptisch gegenüber. Dies mag vor allem darin begründet sein, dass der Begriff inflationär verwendet und recht widersprüchlich konnotiert wird. Während die Einen KI als Bedrohung menschlicher Werte verteufeln, sehen Andere darin den universellen Heilsbringer. Entsprechend gehen auch die Definitionen weit auseinander. Hier gilt es Klarheit zu schaffen, wo uns die KI tatsächlich weiterhelfen kann, aber auch, wo wir nach wie vor als behandelnde Ärzte mit unseren praktischen Erfahrungen und unserer Empathie gefragt sein werden.

In diesem Workshop wollen wir uns aber rein klinisch relevanteren Themen des Einsatzes künstlicher Intelligenz zuwenden. Das sind insbesondere Diagnostikhilfen für seltene Erkrankungen. Da man als Arzt nicht zu allen seltenen Erkrankungen entsprechende berufliche Erfahrungen sammeln kann, wird es immer notwendiger solche Erfahrungen breit zu kommuni-

zieren. Die Nutzung der damit entstehenden großen Datenbanken und das schnelle Auffinden der für den gerade untersuchten Patienten relevanten Information, kann erheblich durch Computerprogramme unterstützt werden, die zu maschinellem Lernen befähigt sind.

Zwei Beispiele hierzu werden wir auf dem Workshop vorstellen. Und diese nützlichen, viel Zeit und diagnostische Irrwege ersparenden Lösungen in der Diskussion vielleicht den KI-Entwicklungen gegenüber stellen, die man als weniger sinnvoll oder gar als pure Zeitverschwendung ansehen könnte.

Gentherapie

Gentherapie wird heute vor allem schon in der Hämatologie/Onkologie eingesetzt. Und hier ist es meist eine extrakorporale Gentherapie. Aber mit diesen Entwicklungen eröffnen sich auch Möglichkeiten in der Nephrologie. Zum einen sind es Ansätze wie in der Hämatologie zum Beispiel bei der B- oder Plasmazell-Depletion. Was wir heute mit Rituximab durchführen können, wird in naher Zukunft vielleicht sogar viel präziser mit Gentherapie erreicht.

Beim Alport-Syndrom, einem häufigen und auch schon seit langem im vollem Umfange diagnostizierten Krankheitsbild, besitzen wir inzwischen umfangreiche Kenntnisse zur Molekulargenetik. Entsprechend sind auch viele Ansätze zur genetischen Therapie breit entwickelt worden. Die Übersicht darüber, was sich hier in der Entwicklung befindet, ist gleichzeitig auch eine (fast) vollständige Übersicht der derzeitigen Möglichkeiten der Gentherapie.

Auf der letzten DGFN-Tagung wurde eine neue Möglichkeit der Gentherapie vorgestellt. Nicht nur werden hierbei wie in der Hämatologie/Onkologie extrakorporal genmanipulierte Zellen retransfundiert, sondern ganze Organe vor der Transplantation gentechnisch verändert, um zum Beispiel bestimmte HLA-Antigene auszuschalten. Bei Patienten mit genetisch bedingten Nierenerkrankungen könnte man auch eine extrakorporale Gentherapie der Niere und anschließende Retransplantation diskutieren. Hier gibt es genug Stoff für eine inspirierende Diskussion.

Immunologie

Die Immunologie bietet seit jeher ein breites Feld für den Einsatz innovativer Therapieverfahren. Einerseits sind die Wirkmechanismen über Zytokine und

Rezeptoren-Blocker bzw. -Stimulatoren einer therapeutischen Manipulation leicht zugänglich, andererseits bietet dieses Feld auch für die Gentherapie vielversprechende Ansatzmöglichkeiten.

Besonders intensiv erforscht ist das Gebiet der angeborenen Immunität. Hier existiert bereits ein umfangreiches Wissen zur molekulargenetischen Diagnostik von Komplementstörungen und autoinflammatorischen Erkrankungen und diese sich ständig erweiternde Therapiepalette wollen wir auf diesem Workshop vorstellen und diskutieren.

Fettstoffwechsel

Mit den zunehmenden Therapieoptionen in der Lipidologie erhebt sich die Frage, welche Patienten künftig noch mit der Apherese behandelt werden sollten und für welche andere, zum Teil sogar bessere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Wir alle beobachten Patienten, die mit den PCSK9-Hemmern nicht zurecht kommen. Entweder weil sie eine Unverträglichkeit zeigen oder die Lipidwerte nur unzureichend gesenkt werden können. Zu letzteren gehören die Patienten mit biallelischer familiärer Hypercholesterinämie und Patienten mit Hypercholesterinämie aufgrund eines APOB-Defektes. In letzterem Fall funktioniert das Andocken an den LDL-Rezeptor nicht und da ist es logischerweise ganz egal wie viele davon mit Hilfe von PCSK9-Hemmern zusätzlich rekrutiert werden konnten.

Es gibt aber auch andere Fettstoffwechselstörungen, insbesondere wo der Abbau in Richtung LDL gestört ist, die zwar hoch atherogene Lipidpartikel aufweisen, die aber nicht über den LDL-Rezeptor beseitigt werden können. Auch solche Patienten werden künftig an der LDL-Apherese verbleiben.

In diesem Workshop wollen wir Varianten in Genen diskutieren, die vor allem mit einer Hypertriglyceridämie assoziiert sind, aber in einigen Fällen offenbar auch schwere atherogene Hypercholesterinämien auslösen können. Wie diese künftig zu behandeln sein werden, wollen wir auch anhand von Fallbeispielen diskutieren.

Osteopathie

Aufgrund der Betreuung von Dialysepatienten mit Hyperparathyreoidismus und einem Mangel an aktivem Vitamin D sind Nephrologen schon seit jeher auf dem Gebiet des Knochenstoffwechsels aktiv. Aber auch in einer nephrologischen Ambulanz finden

sich Patienten mit tubulären Funktionsstörungen, die sekundäre Knochenkrankungen entwickeln können oder es werden Patienten von unterschiedlichen Fachrichtungen mit verschiedenen Knochenkrankungen aufgrund begleitender Niereninsuffizienz zur Mitbehandlung überwiesen. Diese Patienten können dann unterschiedlichste Veränderungen an den Knochen aufweisen, wie Osteoporose, Osteolysen oder Knochenmetastasen.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für solche Patienten haben sich in den letzten Jahren ständig erweitert. Neuerdings ist auch eine direkte Beeinflussung der Zytokinsteuerung von Osteoblasten/-klasten möglich.

Bereits bei den Calcimimetika zeigte sich ein unterschiedliches Ansprechen in Abhängigkeit vom Genotyp des Calcium-Sensing-Rezeptors (CASR). Die immer differenzierter werdende Therapie macht es zwangsläufig erforderlich auch ein immer profunderes Wissen über den genetischen Hintergrund der pathophysiologischen Störungen zu kennen.

Organisatorisches

Der **Nephrogenetik-Workshop 2024** ist als Hybrid-Veranstaltung geplant. Wir wollen während der Präsenzveranstaltung eine Online-Übertragung vornehmen und auch Fragen aus dem Online-Forum beantworten. Für die Teilnahme an der Präsenzveranstaltung wird eine Unkostenbeteiligung von 50 € erhoben, die im wesentlichen das Catering während der Veranstaltung und das Mittagessen abdeckt. Für die Online-Teilnahme entfallen diese Kosten.

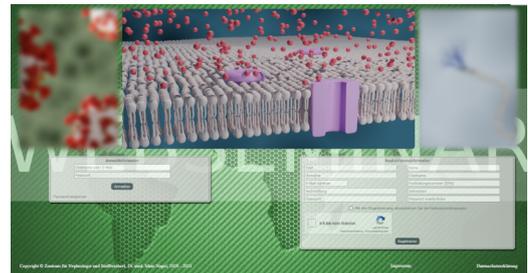
Am **5.12.2024** wird zum einen eine Präsenzveranstaltung in Berlin stattfinden und zum anderen eine Online-Übertragung über unsere Internetplattform erfolgen. Die Online-Teilnehmer können an der Kommunikation über den Chat teilnehmen. Ein Zuschalten der Mikrofone und Kameras der Online-

Teilnehmer ist nicht vorgesehen.

Der Link für die Online-Teilnahme lautet:
webseminar.molabnet.de



Registrieren Sie sich bitte im Kästchen auf der rechten Seite. Wenn Sie schon ein registrierter Nutzer unserer Plattform sind, können Sie sich gleich auf der linken Seite einloggen.



Anschließend treten Sie bitte der Gruppe **Nephrogenetik** bei und melden sich abschließend für die Veranstaltung am **5.12.2024** an. Die Gruppe **Nephrogenetik** finden Sie unter Top-Gruppen und sobald Sie beigetreten sind unter Meine Gruppen. Das Betreten des virtuellen Veranstaltungsraumes ist für Referenten 30 und für Gäste 10 Minuten vor der Veranstaltung möglich. Die Zahl der Online-Teilnehmer ist für diese Veranstaltung aus technischen Gründen auf 20 begrenzt.

Für die Veranstaltung werden Fortbildungspunkte bei der Berliner Ärztekammer beantragt. Sollten Sie bei der Registrierung Ihre EFN angegeben haben, wird Ihre Teilnahme automatisch gemeldet.

Praxis f. Nephrologie und Stoffwechsel, Weißwasser