

Es ist mir eine besondere Ehre Ihnen heute den diesjährigen Preisträger des Dieter-Janzen-Preises vorstellen zu dürfen.

Wie Sie sicherlich fast alle wissen, wird dieser Preis seit dem Jahr 2015 gestiftet von der Epilepsie-Stiftung von Peter und Jytte Wolf und er wird vergeben in Abstimmung mit der DGfE. Der Preis ist bekanntermaßen benannt nach dem bedeutenden Dtsch Epileptologen Dieter Janzen, der den ersten Preis noch persönlich verliehen hat.

Der Preis dient der Förderung des epileptologischen Nachwuchses und wird vergeben für die beste Veröffentlichung in einem internationalen Journal aus den vorausgehenden zwei Jahren.

Als exzellenter Nachwuchswissenschaftler wird heute Herr Dr. Christian Malte Boßelmann ausgezeichnet. Den Preis erhält Herr Boßelmann als Erstautor einer Publikation, die er gemeinsam mit einem Team aus Tübingen erfolgreich in der Zeitschrift ‚PLOS Computational Biology‘ veröffentlichen konnte. Der Titel der Veröffentlichung lautet: ‚Predicting functional effects of ion channel variants using new phenotypic machine learning methods‘. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass Herr Boßelmann eine weitere zweifelsohne mindestens ebenso preiswürdige Publikation eingereicht hatte, die in der sehr renommierten Zeitschrift Lancet publiziert werden konnte.

Bevor ich auf den Inhalt der Publikation eingehe, möchte ich Ihnen zunächst den Preisträger kurz vorstellen. Herr Boßelmann hat Humanmedizin studiert und seinen MD an der Universität Tübingen erworben. Im Anschluss war er als Research Fellow zunächst in Tübingen und dann an der Cleveland Clinic tätig. Seit 2018 ist er als Resident am Hertie-Institut in Tübingen im Department für Neurologie und Epileptologie. Herr Boßelmann wurde wiederholt für seine exzellenten Forschungsleistungen ausgezeichnet. So erhielt er den Gowers Clinical science Award und den Young Investigator Award der American Epilepsy Society.

Damit darf ich Ihnen kurz wesentliche neue Erkenntnisse aus der Publikation von Herrn Boßelmann näher bringen.

Wie Sie alle wissen, befinden sich aktuell sehr viele präzisionsmedizinische Therapieansätze in der präklinischen und klinischen Prüfung. Diese zielen darauf ab, bei genetischen Epilepsiesyndromen insbes. bei epileptischen Enzephalopathien eine spezifische „Korrektur“ der direkten Konsequenzen genetischer Varianten vorzunehmen. Bekanntermaßen betreffen viele der genetischen Varianten die Funktion von Ionenkanälen. Für den Erfolg präzisionsmedizinischer Therapieansätze ist es essentiell, die funktionellen Konsequenzen der Variante zu kennen und insbesondere Loss-of-function und Gain-of-function zu differenzieren.

Diese Charakterisierung kann theoretisch patientenindividuell auf der Basis von iPSCs und elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgen. Limitierungen ergeben sich in diesem Zusammenhang leider durch damit verbundene hohe Kosten und einen großen Zeitaufwand. Daher wäre es sehr hilfreich andere Prädiktionsmodelle einsetzen zu können.

Hier ansetzend haben Herr Boßelmann und Kollegen vorhandene Datensätze genutzt, in denen bereits experimentell die Konsequenzen von genetischen Varianten elektrophysiologisch charakterisiert worden sind. Auf der Basis verfügbarer Datensätze wurden Methoden des maschinellen Lernens eingesetzt, um Algorithmen für die Prädiktion der funktionellen Konsequenzen zu entwickeln. Dabei haben Herr Boßelmann und das Tübinger Team genetische Informationen und klinische Informationen zur Ausprägung des Phänotyps integriert berücksichtigt. Zur Annotation phänotypischer Ausprägung wurden Standardbegriffe entsprechend der „Human Phenotype Ontology“ (*HPO*) verwendet.

Der Fokus in der Publikation lag dabei auf genetischen Varianten, die verschiedene Natriumkanalsubtypen betreffen. Die Bedeutung von unterschiedlichen genetischen Varianten von Natriumkanälen sind in der Epileptologie zum Beispiel für SCN2A und 8A Mutationen gut bekannt; hier bestimmt die Tatsache, ob es sich um eine LOF oder GOF handelt, zum einen den Erkrankungsbeginn und zum anderen die Frage, ob Modulatoren spannungsabhängiger Natriumkanäle für die Therapie geeignet sind oder eben kontraindiziert sind. Die Bedeutung der entwickelten Algorithmen zur Prädiktion der funktionellen Konsequenzen genetischer Varianten von Natriumkanälen geht allerdings auch über die Epileptologie hinaus, da entsprechende Varianten auch zu anderen Erkrankungen wie z.B. zu Syndromen mit kardialen Arrhythmien oder chronischem Schmerz führen können.

Interessanterweise war der parallele Ansatz mit Berücksichtigung verschiedener Natriumkanalsubtypen sehr erfolgreich. Die sorgfältige Validierung des Prädiktionsmodells bestätigte eine hohe Präzision.

Wie bereits eingangs dargelegt versprechen derartige Modelle eine hochrelevante Basis für eine präzise Diagnostik verbunden mit Informationen für die Prognose und das therapeutische Vorgehen. Die klinische Bedeutung wird insbesondere durch die erwartende zukünftige Markteinführung verschiedener präzisionsmedizinischer Ansätze für Natrium-Kanalopathien weiter zunehmen.

Herauszustellen sind neben der präzisen Darstellung, die sorgfältige Validierung und die transparente und kritische Betrachtung der Limitierungen des Ansatzes.

Lieber Herr Boßelmann, ich freue mich sehr Ihnen im Namen der Epilepsie-Stiftung Wolf und auch der DGfE ganz herzlich zu dieser Auszeichnung zu gratulieren.