

# Verbesserung der Diagnostik und Therapie der NCL

## Einführung

Weltweit gibt es rund 800 Kinder (davon circa 150 in Deutschland), bei denen die Diagnose einer der Formen aus der Gruppe der NCL-Krankheiten, auch Kinderdemenz genannt, gestellt wurde. Diese Kinder sind initial vollkommen gesund, bis sie unerwartet beginnen, ihre geistigen und motorischen Fähigkeiten zu verlieren. Mit einer Ausnahme, der CLN2-Krankheit, gibt es bisher für keine der 13 bekannten NCL-Formen eine Möglichkeit, das Fortschreiten der Krankheit zu stoppen und den frühen Tod der Kinder zu verhindern. Zu wissen, dass ihre bislang normal entwickelten Kinder unaufhaltsam alles verlieren werden, was das Leben ausmacht und keine Heilung möglich ist, ist für Familien kaum zu ertragen.

An der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf hat sich ein hochspezialisiertes, multidisziplinäres Team auf die Erforschung und Behandlung dieser seltenen Krankheiten spezialisiert und sucht mit Hochdruck nach Therapiemöglichkeiten für NCL. Mit viel Engagement betreut das multidisziplinäre Team in der NCL-Spezialsprechstunde betroffene Kinder und ihre Familien rund um die Uhr von Diagnosestellung an. Über 200 Patienten, nicht nur aus Deutschland, sondern auch aus anderen Ländern weltweit, besuchen daher regelmäßig die NCL-Sprechstunde, die durch die enge Verbindung von Behandlung dieser Patienten und gleichzeitig Erforschung und Therapieentwicklung weltweit einzigartig ist.

Die Arbeit des Teams der NCL-Sprechstunde wird vor allem erst durch Spenden ermöglicht. Mit solcher Unterstützung konnte die Spezialsprechstunde zu einem international führenden Zentrum aufgebaut werden und hier die erste weltweit zugelassene Therapie für eine der NCL-Formen (CLN2) entwickelt werden. Erste Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass die intraventrikuläre Enzymersatz-Therapie das Fortschreiten der CLN2-Krankheit signifikant verlangsamen oder sogar stoppen kann (Schulz et al., 2018), so dass diese Therapie im Juni 2017 von den europäischen und amerikanischen Arzneimittelbehörden bereits offiziell zugelassen wurde.

Mittlerweile werden an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKE in Hamburg 55 CLN2-Patienten mit dieser Therapie behandelt, seit kurzem sogar auch junge, noch asymptomatische Geschwisterkinder mit dem Ziel, den Ausbruch der Krankheit vollkommen zu verhindern. Erste Ergebnisse aus engmaschigen klinischen Verlaufsuntersuchungen dieser vor Ausbruch der Krankheit behandelten Kinder zeigen, dass die so früh behandelten Kinder sich bis aktuell zu einem Alter von 6 Jahren vollkommen normal und gesund ohne Anzeichen der Krankheit entwickeln, was ein großer Erfolg ist. Aus diesem Grund ist ein wichtiges Forschungsprojekt **die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings für CLN2**, damit Kinder, die die Anlage für diese Krankheit in sich tragen, schon kurz nach der Geburt diagnostiziert und sofort behandelt werden können, um den Ausbruch der Krankheit bestmöglich zu vermeiden oder zu verzögern.

Leider gibt es für alle anderen NCL-Formen bisher keine zugelassenen Therapien. Um neue therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren, sind bessere Kenntnisse der zugrunde liegenden biologischen Prozesse und Mechanismen und deren Auswirkungen auf das klinische Spektrum dieser Erkrankungen erforderlich. Darüber hinaus sind eine frühzeitige Diagnose, detaillierte prospektive Daten zum Krankheitsverlauf sowie vor allem auch die **Identifizierung neuer Biomarker** dringend notwendig, um die Entwicklung neuer experimenteller Therapien voranzutreiben. Mit Hilfe von Biomarker lässt sich die Wirksamkeit solcher Therapien messen.

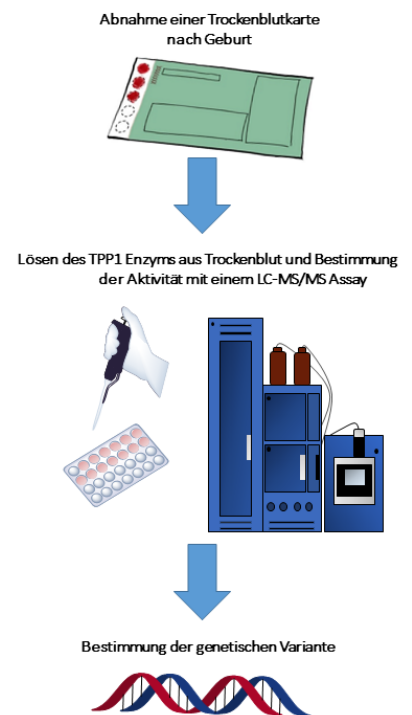
Diese beiden hier vorgestellten Forschungsziele, die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings für CLN und die Identifizierung von Biomarkern für alle NCL Formen, konnten unter anderem mit Hilfe der großzügigen Spenden von Nächstenliebe e.V. entscheidend voran gebracht werden:

## Ergebnisse

### Neugeborenenscreening

Seit 2017 ist die Behandlung der spät-infantilen neuronalen Ceroidlipofuszinose (CLN2) mit einer intraventrikulären Enzymersatztherapie in Deutschland zugelassen. Je früher die betroffenen Kinder behandelt werden, umso größer sind die Erfolge der Therapie. Damit erfüllt die CLN2 wichtige Kriterien um als potentielle Zielkrankheit für das Neugeborenscreening in Betracht gezogen zu werden.

Aktuell werden aus nur wenigen Tropfen Blut Analysen für 19 Zielkrankheiten im Rahmen des Neugeborenencreenings durchgeführt. Durch die Unterstützung des NCL Nächstenliebe e.V. konnte im Labor für Neugeborenencreening und Stoffwechseldiagnostik des Kinder UKE eine Screening-Methode etabliert werden, bei der direkt nach der Geburt bestimmt werden kann, ob ein Mangel des Enzyms Tripeptidyl-Peptidase 1 und damit eine CLN2-Krankheit vorliegt. Dabei wird die Funktion des Enzyms in einem künstlichen Assay nachgebildet und die Konzentration des Reaktionsproduktes mit einem Tandem-Massenspektrometer bestimmt. Ist diese Konzentration besonders niedrig, ist dies ein deutlicher Hinweis auf eine CLN2. In diesem Fall wird die Diagnose mit einer genetischen Analyse bestätigt. Durch eine Vielzahl an Eltern von betroffenen Kindern, die in unserer Studie Blut spendeten, konnten wir zusätzlich die Enzymaktivitäten von heterozygoten Anlageträgern in unsere Berechnungen einbeziehen und die Zuverlässigkeit der Diagnostik noch einmal deutlich erhöhen. Unser Ziel ist es auf diesen Ergebnissen aufzubauen und in Deutschland die erste Pilotstudie zum Screening auf CLN2 mit ca.300.000 Neugeborenen durchzuführen. Wenn in der Zukunft eine Therapie für CLN1 verfügbar sein sollte, kann die Diagnostik auf ähnliche Weise erfolgen und sogar mit unserer aktuellen Methode kombiniert werden.



### Biomarker für NCL

Während die genetischen Ursachen für neuronale Ceroidlipofuszinosen bekannt sind, sind die Mechanismen der Erkrankungen auf biochemischer Ebene erst zu kleinen Teilen erforscht. Da bei der Enzymersatztherapie von CLN2 das Medikament die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, muss die Gabe über einen Hirn-Katheter erfolgen. In der Behandlungsroutine wird dabei regelmäßig eine kleine Menge an Liquor entnommen. Liquor ist als Untersuchungsmaterial besonders interessant, da in einigen Fällen die dort enthaltenen Metabolite direktere Rückschlüsse auf Prozesse im Gehirn erlauben als Blutanalysen. Mittels Tandem-Massenspektrometrie haben wir nach Metaboliten gesucht, die im Fall einer CLN2 im Liquor anreichern und beobachtet, wie sich diese im Verlauf der Therapie verändern. Diese Ergebnisse lassen neue Erkenntnisse auf die Wirkung der Therapie, aber auch über pathogene Prozesse im Gehirn zu. Wir vermuten, dass sich diese Beobachtungen auch andere NCL Formen übertragen lassen und versuchen dies in der nächsten Phase unseres Projektes, insbesondere für CLN3 und CLN7, experimentell zu bestätigen.

## Unterstützung für das Stoffwechsellabor



Zellkulturen sind ein essentieller Teil der klinischen Forschung. Proben von NCL Patient:innen, zum Beispiel aus Hautbiopsien, sind dabei besonders wertvoll. Durch den NCL Nächstenliebe e.V. wurde ein neuer Stickstofftank, sowie ein neuer Brutschrank finanziert. In einem solchen Tank werden die Proben in flüssigem Stickstoff bei  $-196\text{ °C}$  gelagert und bleiben so über Generationen hinweg stabil. Taut man die Proben auf, können die Zellen wieder kultiviert werden. Der Brutschrank sorgt dabei nicht nur für eine konstante Temperatur von  $37\text{ °C}$ , sondern auch für eine 5%-ige  $\text{CO}_2$  Atmosphäre, wodurch optimale Bedingungen für das Zellwachstum geschaffen werden. Auf diese Weise kann eine einzelne Probe immer wieder verwendet und weltweit mit anderen Forschungsgruppen geteilt werden.

*Befüllung des Tanks mit Stickstoff*



*Proben von NCL Patienten aus Hautbiopsien werden im Brutschrank kultiviert*

## Lebenslauf

Dr. rer. nat. Christian Posern



01/2022 – heute

### **Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf**

Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Dr. Angel Schulz

- Etablierung von Screening Methoden
- Suche nach neuen Biomarkern für NCL
- Forschung an Krankheitsmechanismen

06/2020 – 11/2021

### **Produktentwicklung in der chemischen Industrie**

- Medizinprodukte / Biozide
- Produktionsleitung

03/2015 – 12/2019

### **TU Bergakademie Freiberg**

- Arbeitsgruppe für Siliciumchemie und chemische Materialwissenschaft von Prof. Dr. Edwin Kroke
- Abschluss: Doctor rerum naturalium (Neuartige S-,Se. Und P-haltige s-Heptain-derivate: Synthesen, Strukturen und Eigenschaften)
- Bernhard-von-Cotta Preis 2020

10/2009 – 02/2015

### **TU Bergakademie Freiberg**

Studium der Chemie (Bachelor/Master)