

# Neuropädiatrie im Vogelflug Neurometabolik und neue Therapien

48. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Dortmund, 16. - 18. November 2023



Hendrik Rosewich

21.12.2023

© UNIVERSITÄTSKLINIKUM TÜBINGEN.



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN :UMG

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



Universitätsklinikum  
Tübingen

# Neurometabolik und neue Therapien

**Left Screenshot: Search for 'Neurometabolic Diseases 2023'**

143 results

RESULTS BY YEAR: 2021, 2023

TEXT AVAILABILITY:  Abstract,  Free full text,  Full text

ARTICLE ATTRIBUTE:  Associated data

1 **Nonsense mutation suppression is enhanced by targeting different stages of the protein synthesis process.**  
Cite Wittenstein A, Caspi M, Rippin I, Elroy-Stein O, Eldar-Finkelman H, Thoms S, Rosin-Arbesfeld R. PLoS Biol. 2023 Nov 9;21(11):e3002355. doi: 10.1371/journal.pbio.3002355. Online ahead of print. PMID: 37943958 **Free article.**  
Share The introduction of premature termination codons (PTCs), as a result of splicing defects, insertions, deletions, or point mutations (also termed nonsense mutations), lead to numerous genetic **diseases**, ranging from rare neuro-metabolic disorders to relatively common inherit ...

2 **Metabolic characterization of neurogenetic disorders involving glutamatergic neurotransmission.**  
Cite Illescas S, Diaz-Osorio Y, Serradell A, Toro-Soria L, Musokhranvoa U, Juliá-Palacios N, Ribeiro-Constante J, Altafaj X, Olivella M, O'Callaghan M, Darling A, Armstrong J, Artuch R, García-Cazorla À, Oyarzábal A. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov 6. doi: 10.1002/jimd.12689. Online ahead of print. PMID: 37932875

**Right Screenshot: Search for 'therapy for neurometabolic diseases 2023'**

52 results

RESULTS BY YEAR: 2021, 2023

TEXT AVAILABILITY:  Abstract,  Free full text,  Full text

ARTICLE ATTRIBUTE:  Associated data

1 **Metabolic characterization of neurogenetic disorders involving glutamatergic neurotransmission.**  
Cite Illescas S, Diaz-Osorio Y, Serradell A, Toro-Soria L, Musokhranvoa U, Juliá-Palacios N, Ribeiro-Constante J, Altafaj X, Olivella M, O'Callaghan M, Darling A, Armstrong J, Artuch R, García-Cazorla À, Oyarzábal A. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov 6. doi: 10.1002/jimd.12689. Online ahead of print. PMID: 37932875

2 **Partial suppression of BCAA catabolism as a potential therapy for BCKDK deficiency.**  
Cite Ohl L, Kuhs A, Pluck R, Durham E, Noji M, Philip ND, Arany Z, Ahrens-Nicklas RC. bioRxiv. 2023 Oct 12:2023.10.12.560929. doi: 10.1101/2023.10.12.560929. Preprint. PMID: 37873402 **Free PMC article.**  
Share It has been hypothesized that a severe reduction in systemic BCAA levels underlies the **disease** pathophysiology, and that BCAA supplementation may ameliorate **disease** phenotypes. ...Collectively, these data raise into question assumptions widely made about the pathoph ...

## Ein Test - Drei Therapien

# Glukose Transporter (GLUT1) Defizienz Syndrom (Glut1DS)

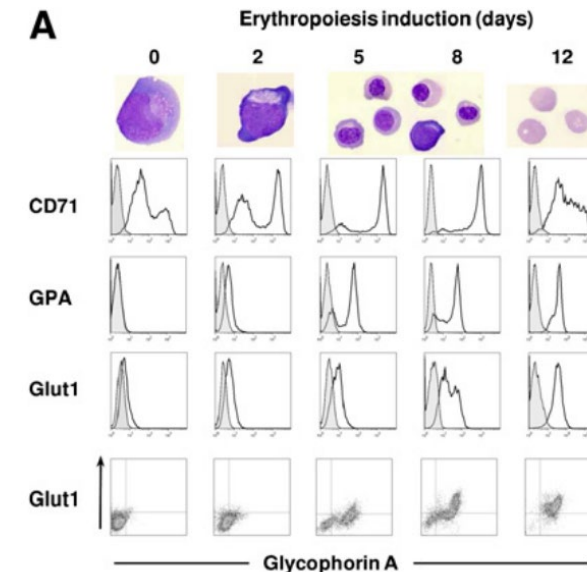
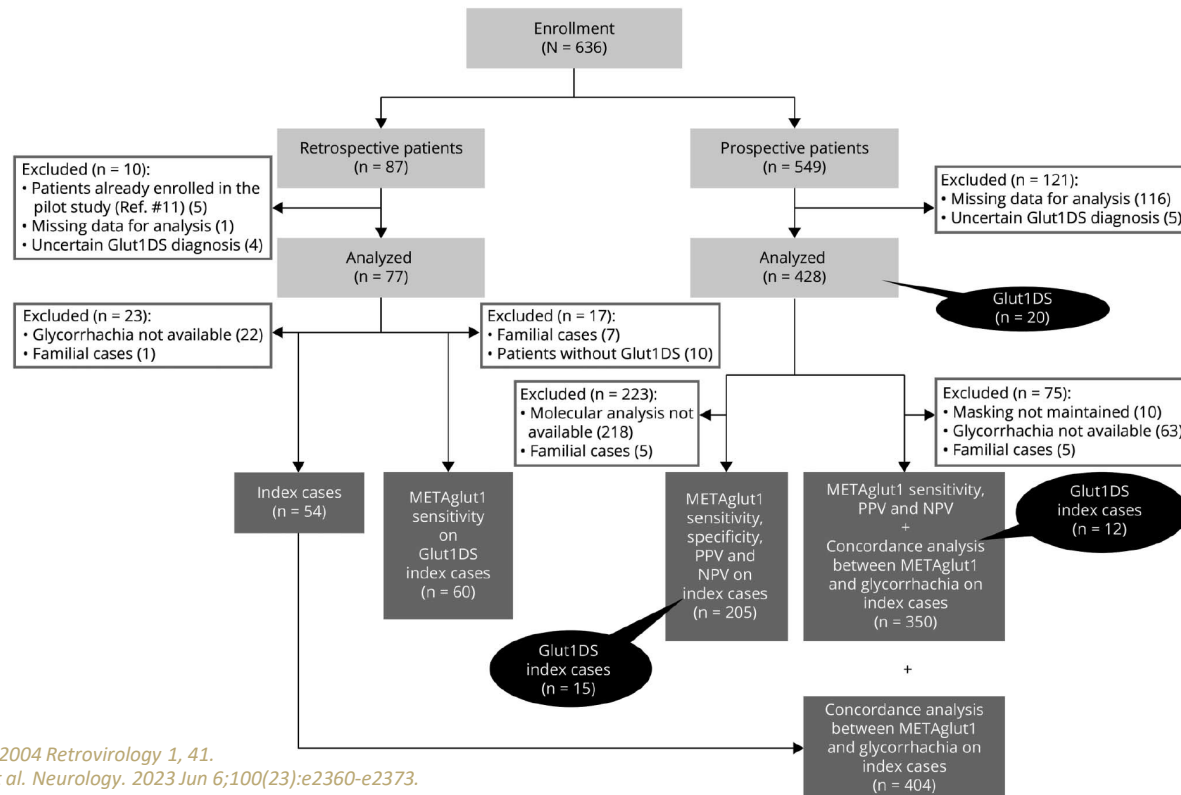
- Behandelbare neurometabolische Erkrankung (KD, (Triheptanoin))
- Inzidenz >1:24.000, hohe Rate an nicht diagnostizierten Patienten
- Große phänotypische Variabilität
  - u.a. isoliertes oder kombiniertes Auftreten von Epilepsie, permanente/paroxysmale Bewegungsstörung, kognitive Einschränkungen, sekundäre Mikrozephalie
- Diagnose durch LP und Identifikation einer Hypoglykorrhachie (< 2.2 mM (40 mg/dL) im Liquor u.
- Genetische Analyse *SLC2A1-Gen* (1p34.2)
- **Hoher Bedarf für einen einfachen Biomarker zum Screening**

Inzidenz: Symonds JD et al. *Brain*. 2019;142(8):2303-2318.

# Glukose Transporter (GLUT1) Defizienz Syndrom (Glut1DS)

Prospektive und retrospektive Multicenter Validierungsstudie eines Bluttests zur Diagnose des Glut1DS  
**METAglut1\***

**Spezifische Erkennung der Oberflächenexpression von Glut1 auf Erythrozyten** mit Hilfe eines löslichen Liganden, der die Rezeptorbindungsdomäne des HTLV2 Hüllproteins (H2RBD) enthält, FACS Analyse.



Kim et al. 2004 *Retrovirology* 1, 41.  
 Mochel et al. *Neurology*. 2023 Jun 6;100(23):e2360-e2373.  
 \*METAFORA biosystems, Paris, France



# Glukose Transporter (GLUT1) Defizienz Syndrom (Glut1DS)

## METAglut1\*

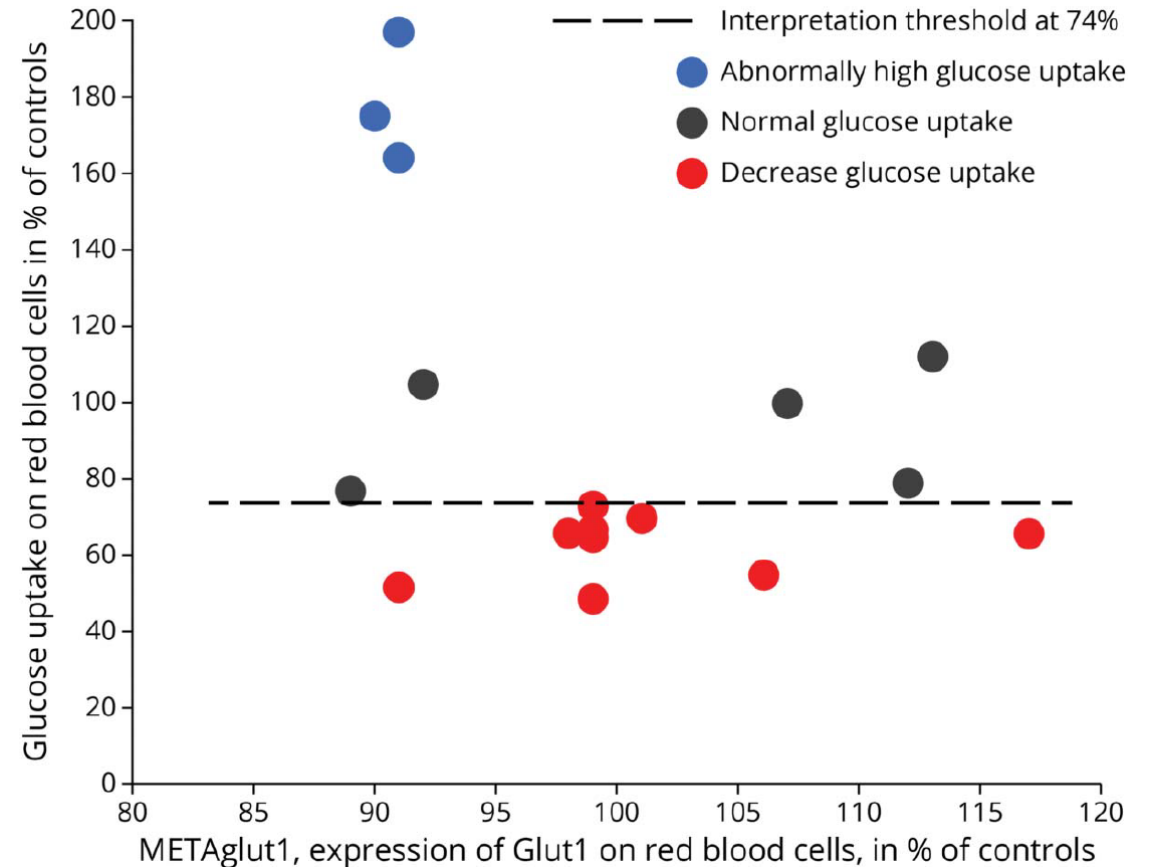
Sensitivität 77%, Spezifität >99,5%

15/75 Indexpatienten (20%) METAglut1 **NEGATIV**

- Mild/moderater Phänotyp
- Missense Mutationen
- 8/15 auch NEGATIVEN Glukose-Aufnahme Assay

## METAglut1 **POSITIV**:

- nonsense Mut., Deletionen, trunkierende Mut.



Mochel et al. *Neurology*. 2023 Jun 6;100(23):e2360-e2373.

\*METAFORA biosystems, Paris, France

# Glukose Transporter (GLUT1) Defizienz Syndrom (Glut1DS)

## METAglut1\*

Sensitivität 77%, Spezifität >99,5%

## Konkordanz der Biomarker

METAglut1 und Hypoglykorrhachie

## Hypoglykorrhachie

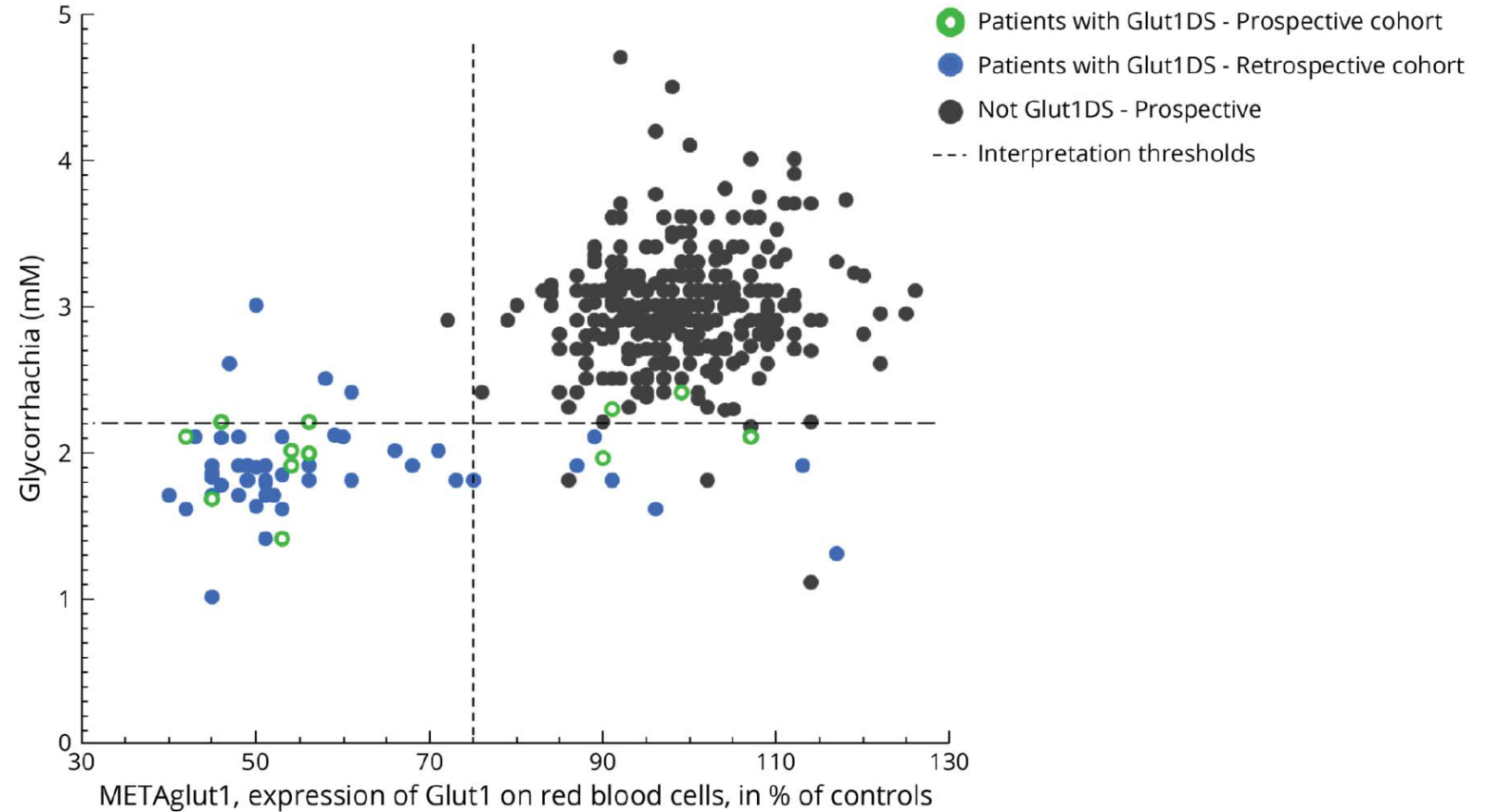
Negative Predictive Value: 99%

Positive Predictive Value: 73%

## METAglut1

Negative Predictive Value: 99%

Positive Predictive Value: 89%



Prospective cohort only  $k = 0.59$  CI<sub>95</sub> (0.33 - 0.85)

Prospective + retrospective cohort  $k = 0.78$  CI<sub>95</sub> (0.69 - 0.87)

Mochel et al. *Neurology*. 2023 Jun 6;100(23):e2360-e2373.

\*METAFORA biosystems, Paris, France

# Glukose Transporter (GLUT1) Defizienz Syndrom (Glut1DS)

**Already available in France, Belgium and Luxembourg** through Laboratoire Cerba

[www.lab-cerba.com](http://www.lab-cerba.com)

Benefits from an exceptional, fast track funding from the French Health Ministry of Health through the *Forfait Innovation* Scheme, for an early access to the solution for patients.



**We are working with partners to make the test available in Europe as soon as possible, notably in Germany, Italy and Spain**



**Help making the test available in your country**

At METAFORA, we work hard to extend our distribution network.

If you have questions:

[SEND US AN EMAIL](#) 

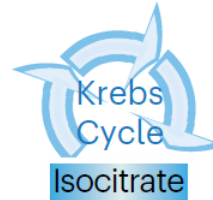
Mochel et al. *Neurology*. 2023 Jun 6;100(23):e2360-e2373.

\*METAFORA biosystems, Paris, France

# D-2-Hydroxyglutaracidurie Typ II (D2HGA2, *IDH2*)

R140Q und R140G 50% der D2HGA

Heterozygot, *de novo*



D2HGA2  
gleichen *IDH2*-Mutationen  
gleicher biochemischen Phänotyp wie  
myeloischen Neoplasmen  
Einsatz von Enasidenib bei Patienten mit D2HGA2

Enasidenib 90% Inhibition der D-2-HG Produktion



# D-2-Hydroxyglutaracidurie Typ II (D2HGA2, IDH2)

## Therapie mit Enasidenib

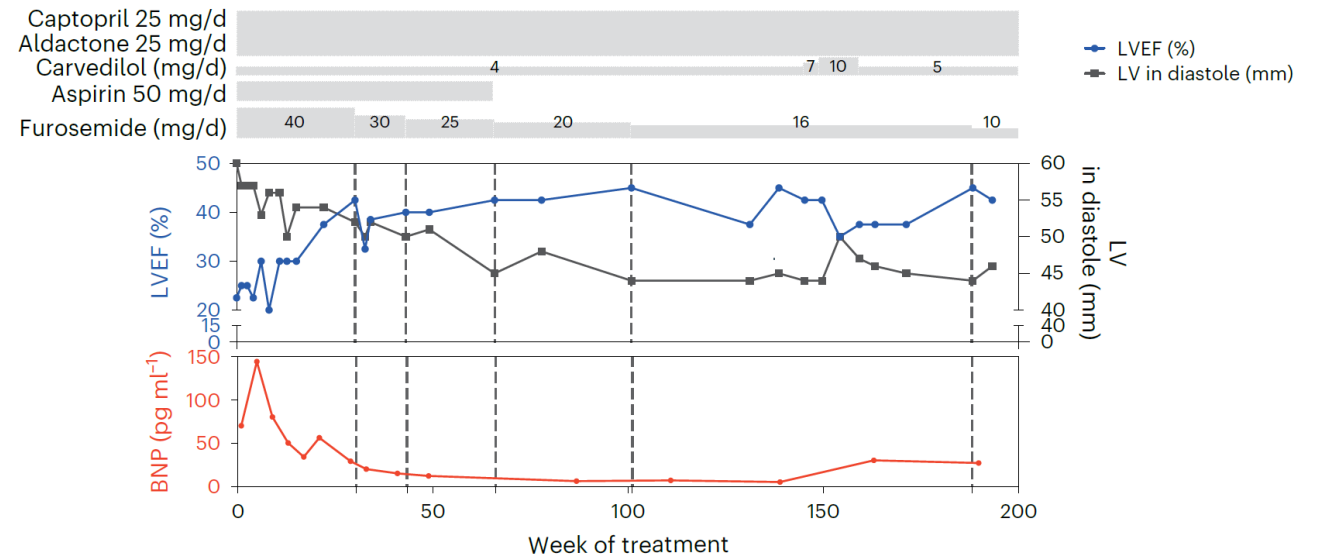
### 2 Patienten mit R140G Mutation im IDH2 Gen

**Patient 1:** 7 Jahre bei Beginn der Therapie (Entwicklungsstand 1,5-3,5 J)

50 mg Enasidenib p.o./Tag

Folgende Monate

- Fortschritte bei der körperlichen Mobilität (alleine gehen, aus dem Bett aussteigen etc.) und Verhalten
- Verbesserte Konzentration und Aufmerksamkeitsspanne
- Entwickelte ein auffälliges interaktives emotionales Verhalten, indem er Angst, Uneinigkeit, Freude und Zuneigung zeigte
- Nach 2 Jahren von Förderung G auf L
- Deutliche Verbesserung der Kommunikation
- Gewichtszunahme (G ab dem Alter von 6 Jahren stagniert, dann Zunahme um 4,1 kg und Wachstum 10 cm)

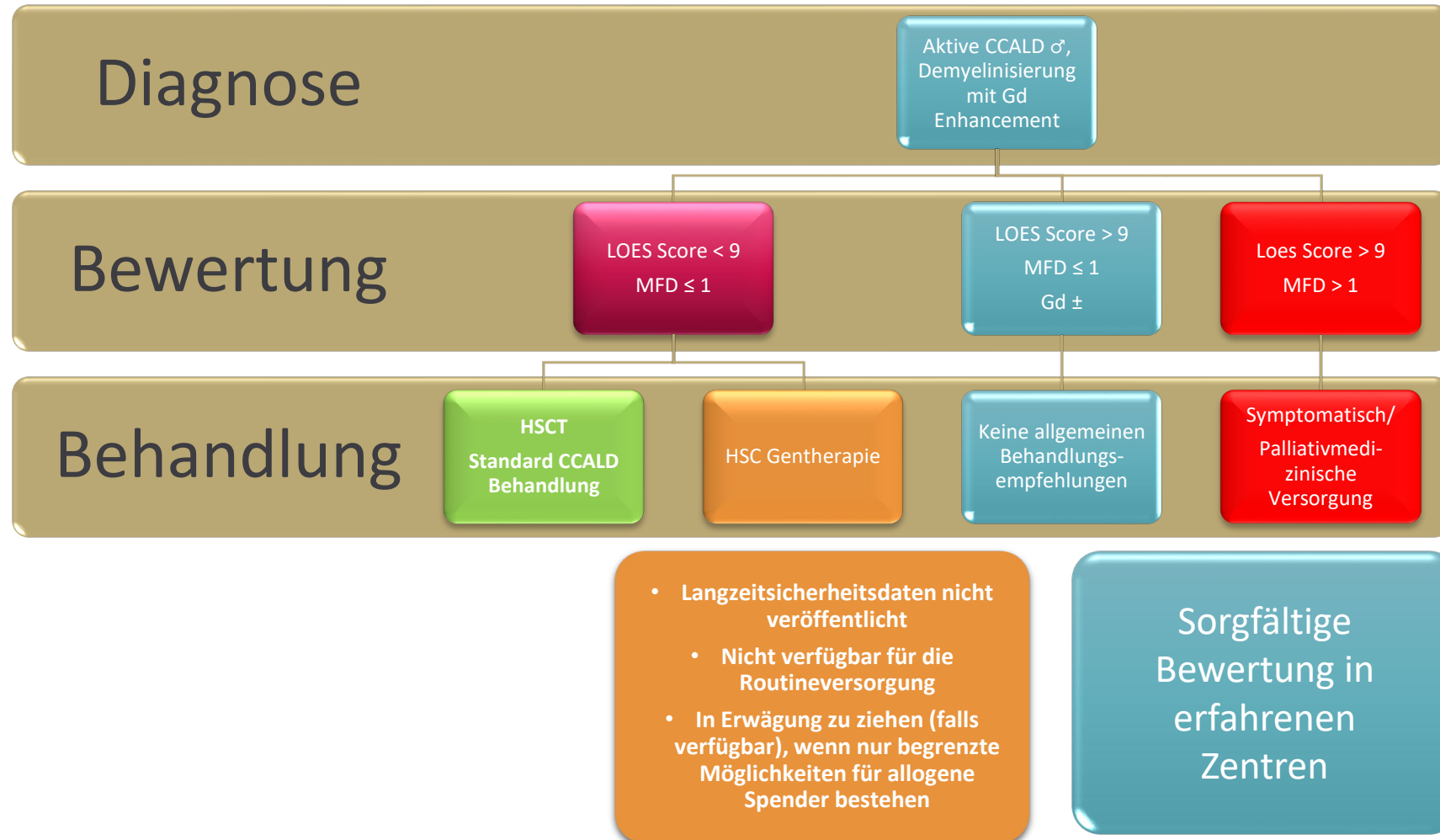


### Gute Verträglichkeit von Enasidenib

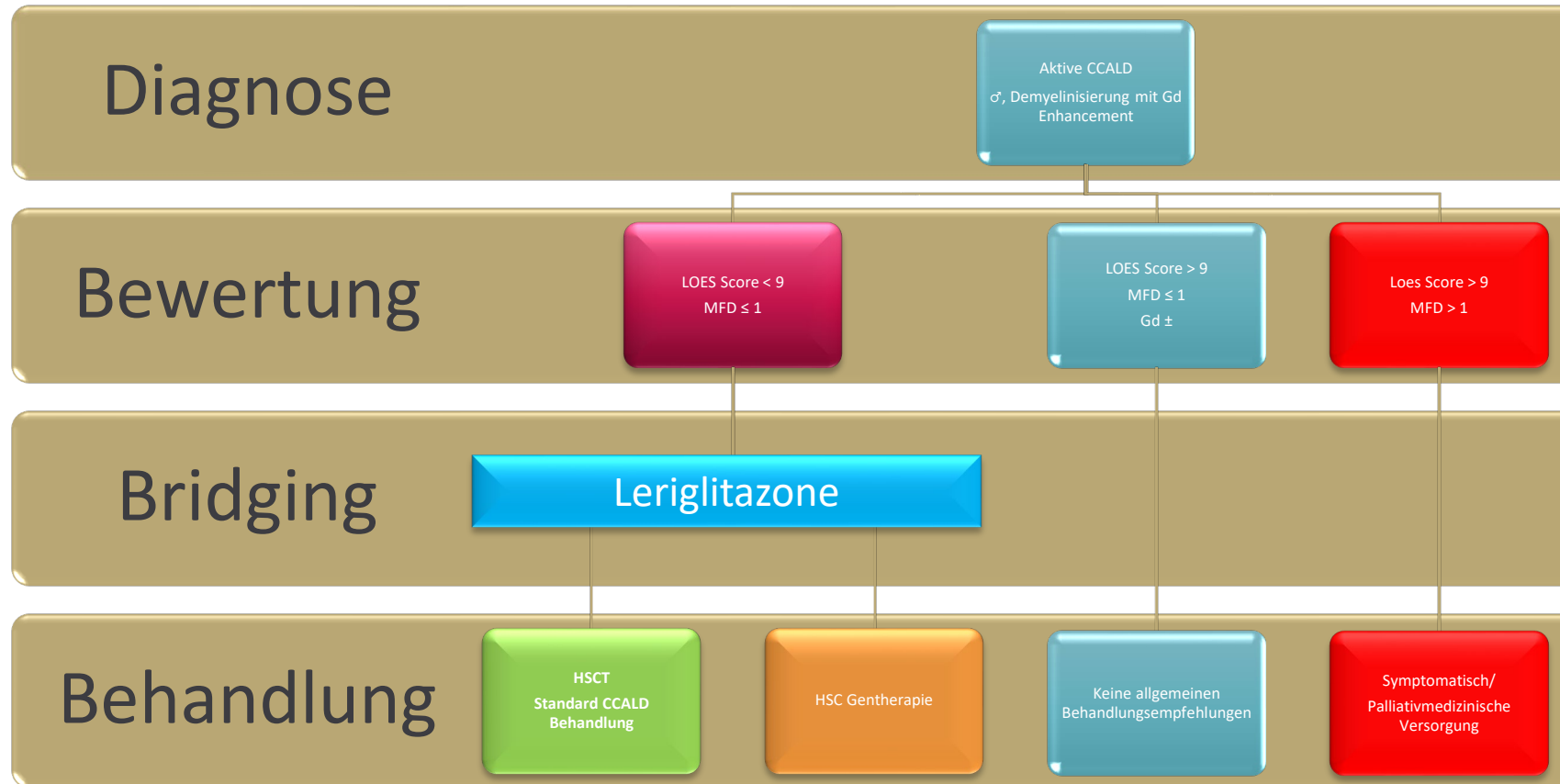
- ✓ D-2-HG Normalisierung nach 2 Wochen Behandlung (43/14 Monate Behandlung)
- ✓ Ohne behandlungsbedingten Nebenwirkungen
- ✓ Ohne Laboranomalien (Ausnahme Hyperbilirubinämie < 2ULN, Hemmung der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase durch Enasidenib)

Georger et al. Nat Med. 2023 Jun;29(6):1358-1363

# X-chromosomale Adrenoleukodystrophie – Therapie der cerebralen Verlaufsform



# Möglicher Handlungsalgorithmus?



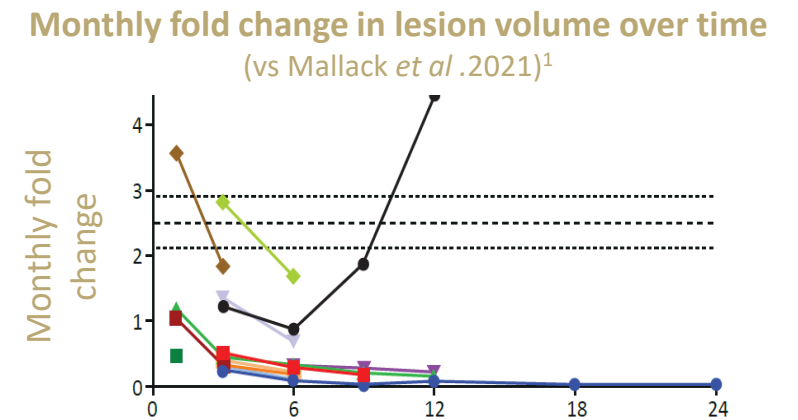
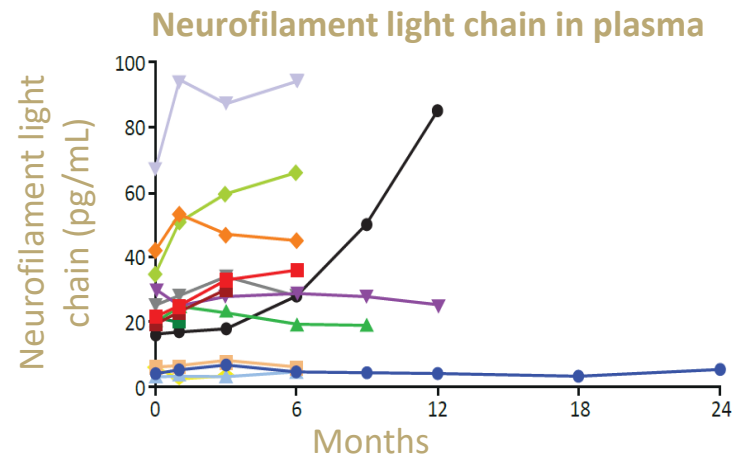
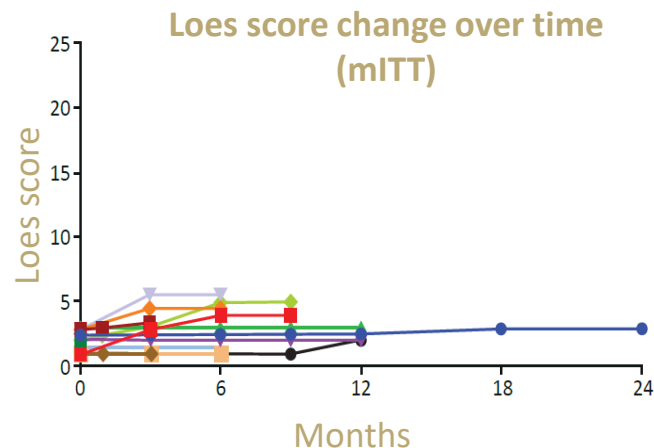
# Offene Phase 2/3 Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Leriglitazon bei pädiatrischen Patienten mit CALD im Frühstadium



## 24 Wochen Interims Analyse:

- ✓ Gute Verträglichkeit
- ✓ Gutes Risiko-Nutzen Profil
- ✓ alle Patienten zeigen frühe Anzeichen einer Stabilisierung der Krankheit
- ✓ Plasmabiomarker tendieren zur Stabilisierung (Nfl/LOES-Score)
- ✓ Die meisten Patienten zeigten eine Verlangsamung des Läsionswachstums

- 1030-01
- 1030-02
- 1030-03
- ▲ 1030-04
- 1030-05
- ◆ 1030-06
- ▼ 2030-01
- 2030-02
- ◆ 6020-01
- 6020-02
- ▲ 6020-04
- ▲ 6020-05
- ▲ 6020-06
- ▼ 6020-07
- ◆ 6020-09



# Gentherapie der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD)

ARTICLES | VOLUME 399, ISSUE 10322, P372-383, JANUARY 22, 2022

THE LANCET

Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access

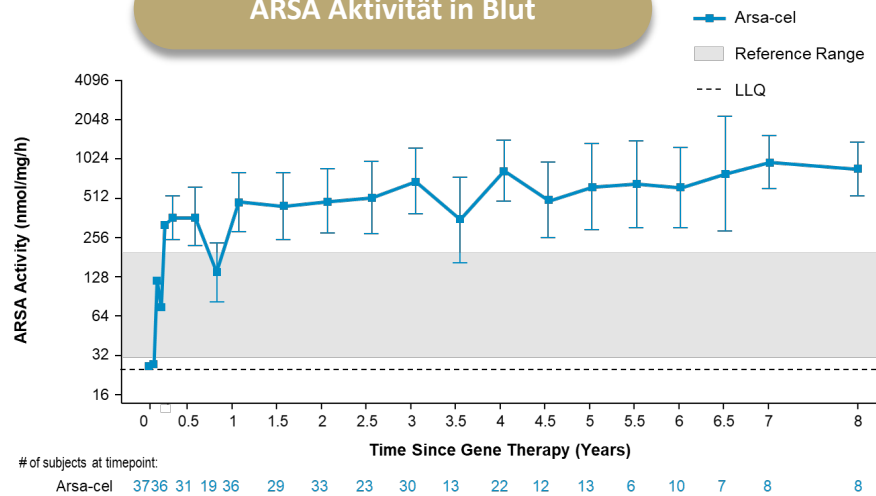
Francesca Fumagalli, MD \* • Valeria Calbi, MD \* • Maria Grazia Natali Sora, MD • Maria Sessa, MD • Cristina Baldoli, MD • Paola Maria V Rancoita, PhD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Open Access • Published: January 22, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02017-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02017-1)

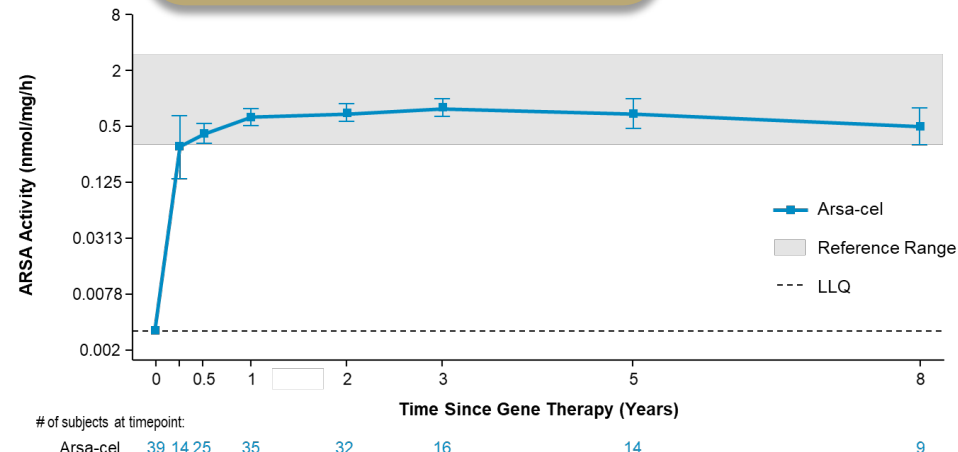
EMA-Zulassung 2020:

- präsymptomatische spät-infantile MLD
- präsymptomatische früh-juvenile MLD
- symptomatische früh-juvenile MLD
  - freies Gehen (GMFC MLD ≤1)
  - kein kognitiver Abbau (IQ>85)

ARSA Aktivität in Blut



ARSA Aktivität in Liquor





# Gentherapie der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD)

ARTICLES | VOLUME 399, ISSUE 10322, P372-383, JANUARY 22, 2022

THE LANCET

Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access

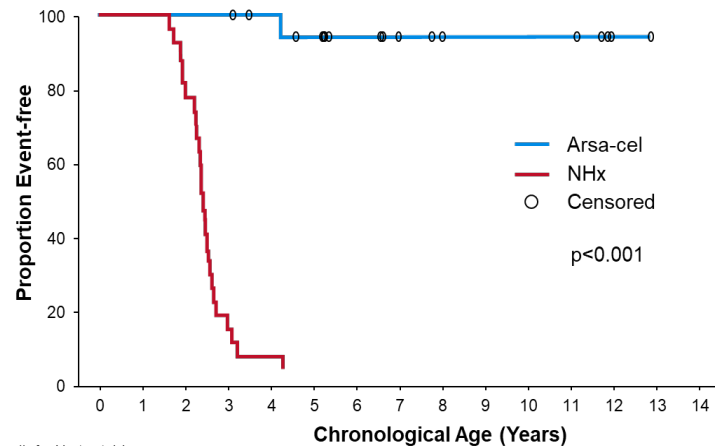
Francesca Fumagalli, MD \* · Valeria Calbi, MD \* · Maria Grazia Natali Sora, MD · Maria Sessa, MD · Cristina Baldoli, MD · Paola Maria V Rancoita, PhD · et al. Show all authors · Show footnotes

Open Access · Published: January 22, 2022 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02017-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02017-1)

## EMA-Zulassung 2020:

- präsymptomatische spät-infantile MLD
- präsymptomatische früh-juvenile MLD
- symptomatische früh-juvenile MLD
  - freies Gehen (GMFC MLD  $\leq 1$ )
  - kein kognitiver Abbau (IQ > 85)

### präsymptomatisch spät-infantil

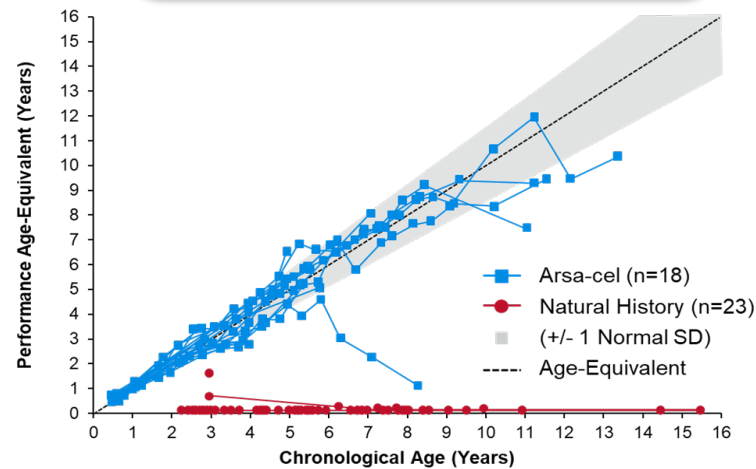


# of subjects at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Arsa-cel	18	18	18	18	16	14	10	8	7	5	5	5	4	1	0
NHx	26	26	23	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Erhaltener Gehfähigkeit:  
**17/18 Betroffenen nach Gtx**  
0/28 bei natürlichem Verlauf der MLD

### präsymptomatisch spät-infantil



altersentsprechende kognitive  
Entwicklung:  
**12/18 Betroffene nach Gtx**

# Gentherapie der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD)

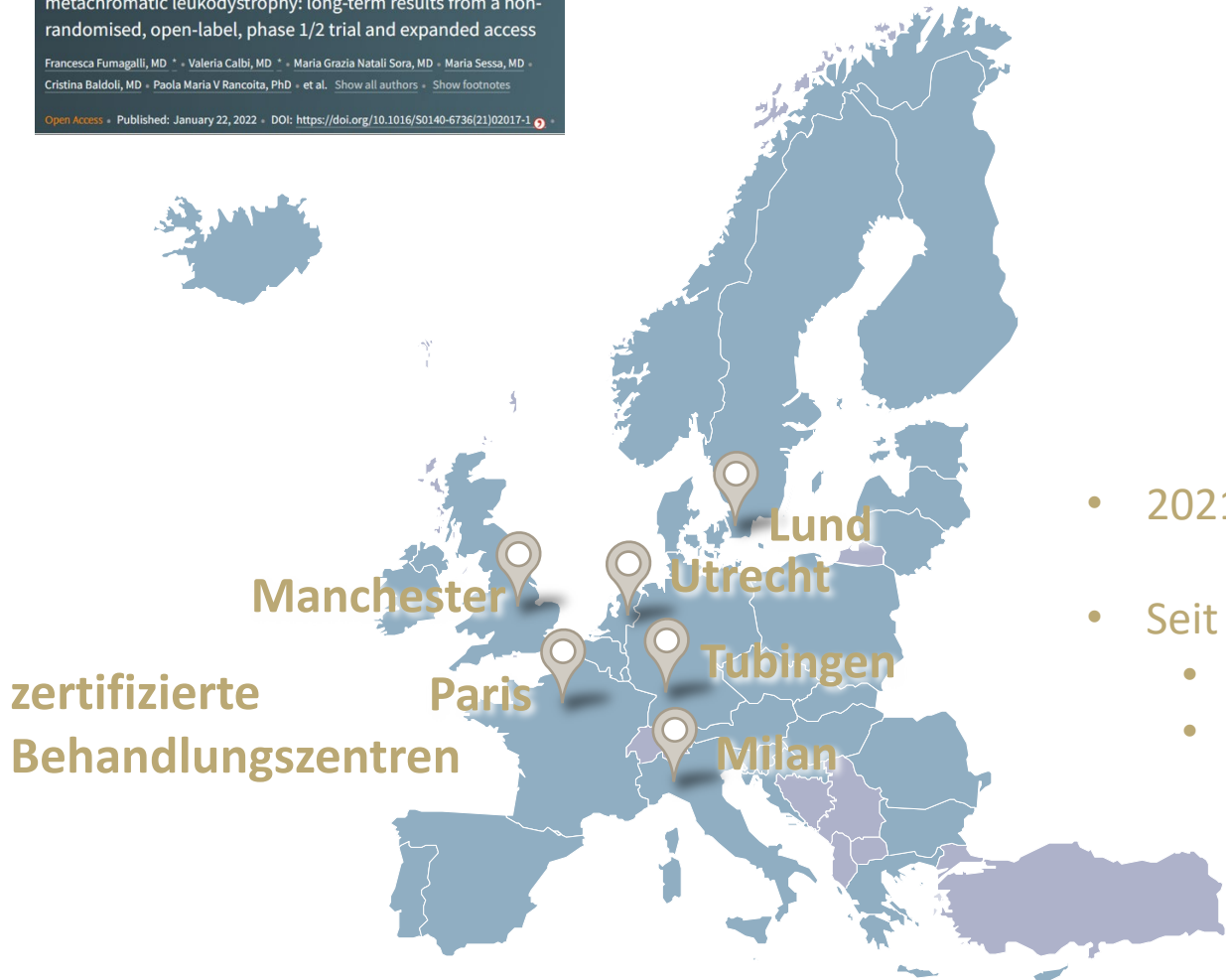
ARTICLES | VOLUME 399, ISSUE 10322, P372-383, JANUARY 22, 2022

THE LANCET

Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access

Francesca Fumagalli, MD \* · Valeria Calbi, MD \* · Maria Grazia Natali Sora, MD · Maria Sessa, MD · Cristina Baldoli, MD · Paola Maria V Rancoita, PhD · et al. [Show all authors](#) · [Show footnotes](#)

[Open Access](#) · Published: January 22, 2022 · DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02017-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02017-1)



## EMA-Zulassung 2020:

- präsymptomatische spät-infantile MLD
- präsymptomatische früh-juvenile MLD
- symptomatische früh-juvenile MLD
  - freies Gehen (GMFC MLD  $\leq 1$ )
  - kein kognitiver Abbau (IQ > 85)

- 2021: weltweit 1. Patient mit Libmeldy in Tübingen behandelt
- Seit 2022 Pilotprojekt Neugeborenenenscreening
  - bereits 3 Patienten identifiziert
  - 2 davon bereits erfolgreich mit Libmeldy behandelt

# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



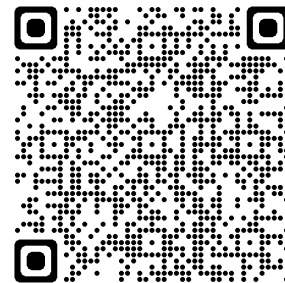
Hendrik Rosewich  
Universitätsklinikum Tübingen  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin | Abt. III  
Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Endokrinologie,  
Diabetologie, Sozialpädiatrie

Hoppe-Seyler-Straße 1 | 72076 Tuebingen

☎ +49-7071 29-84735

📞 +49-7071 29-5473

✉ [hendrik.rosewich@med.uni-tuebingen.de](mailto:hendrik.rosewich@med.uni-tuebingen.de)





**Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**







# Icon Set

Sie können die Größe der Icons ohne Qualitätsverlust ändern

Sie können die Füllfarbe ändern in:

- UKT Gold (RGB 186/168/116)
- UKT Schwarz (RGB 0/0/0)
- UKT Weiß (auf dunklem Hintergrund; RGB 255/255/255)

