

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.



GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT
GÖTTINGEN IN PUBLICA COMMODO
SIT 1737

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)

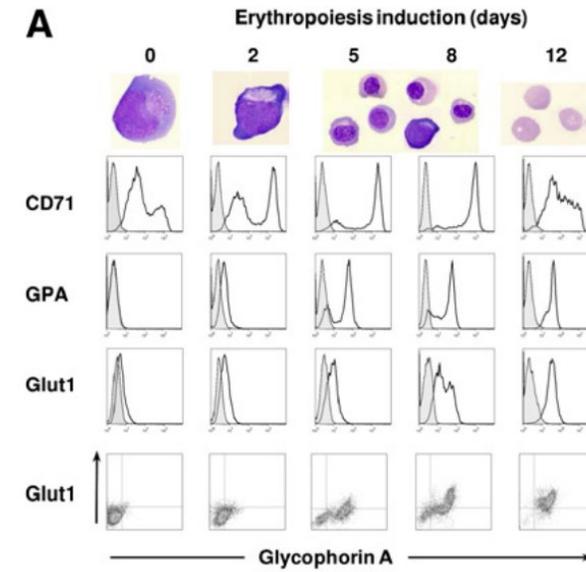
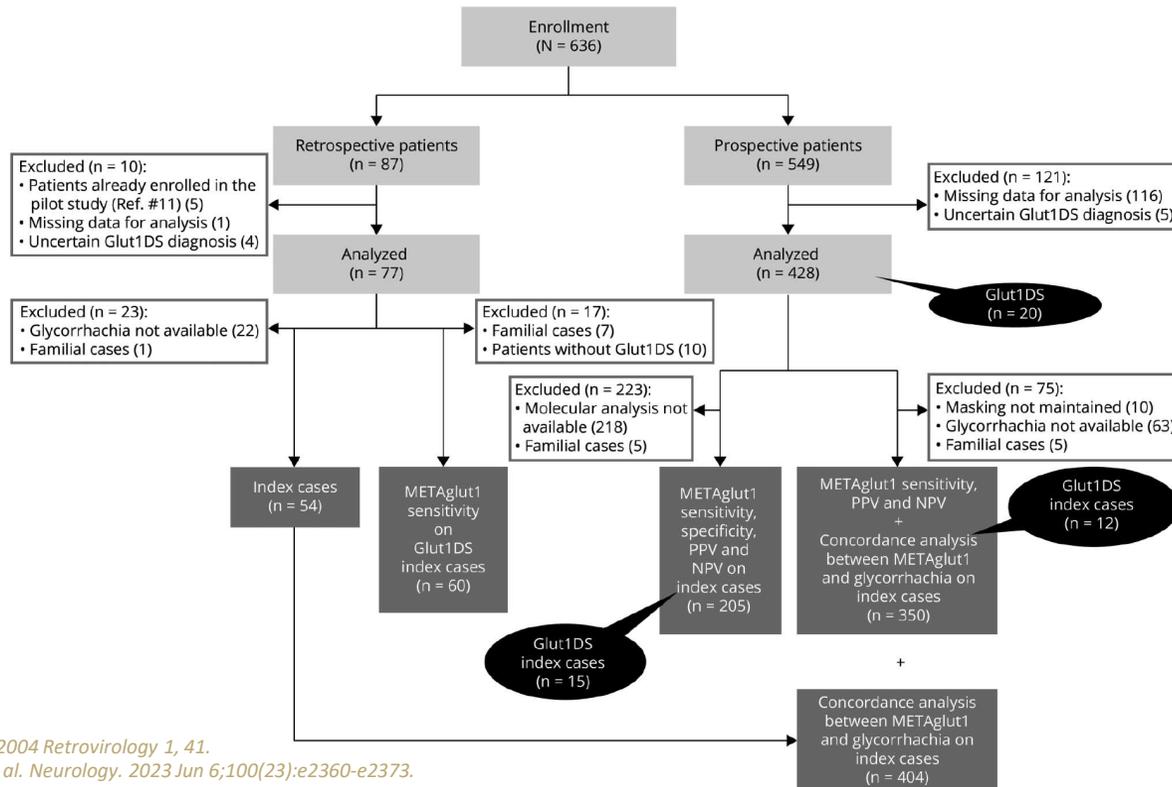
- Behandelbare neurometabolische Erkrankung (KD, (Triheptanoin))
- Inzidenz >1:24.000, hohe Rate an nicht diagnostizierten Patienten
- Große phänotypische Variabilität
 - u.a. isoliertes oder kombiniertes Auftreten von Epilepsie, permanente/paroxysmale Bewegungsstörung, kognitive Einschränkungen, sekundäre 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*

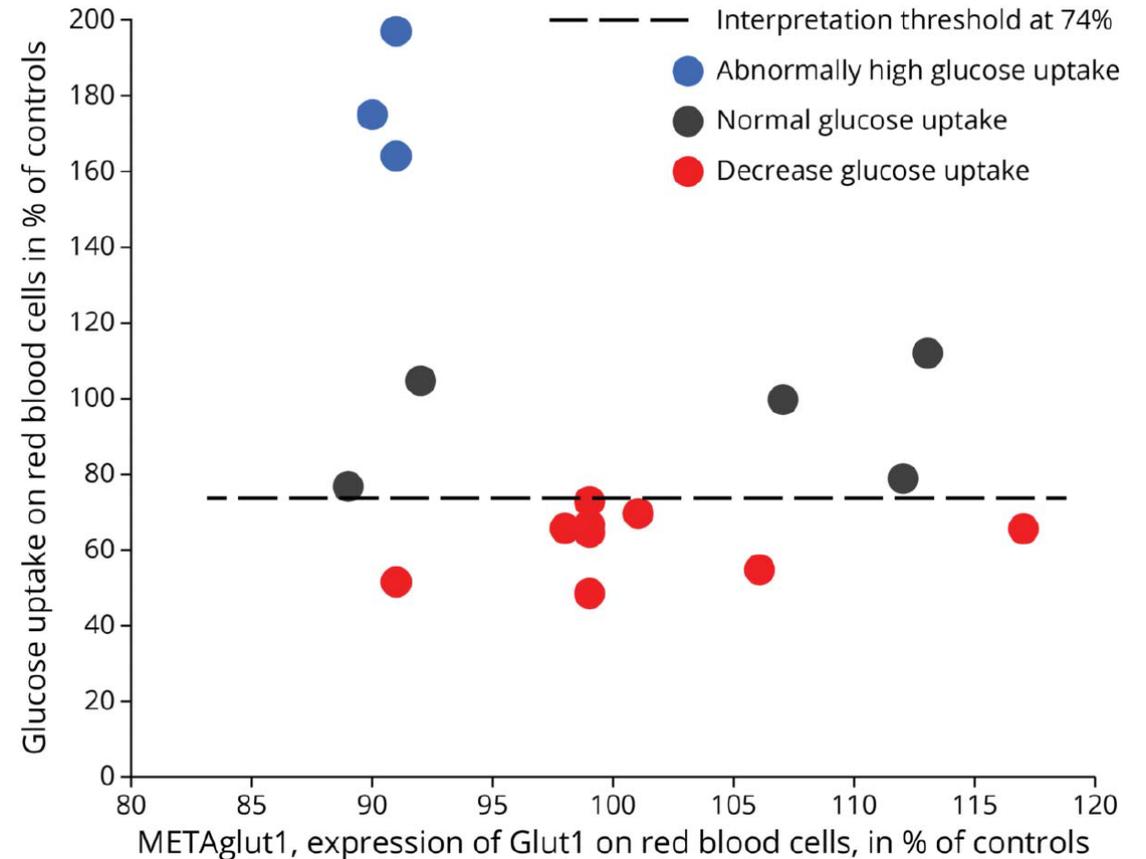
Sensitivität 77%, Spezifität >99,5%

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

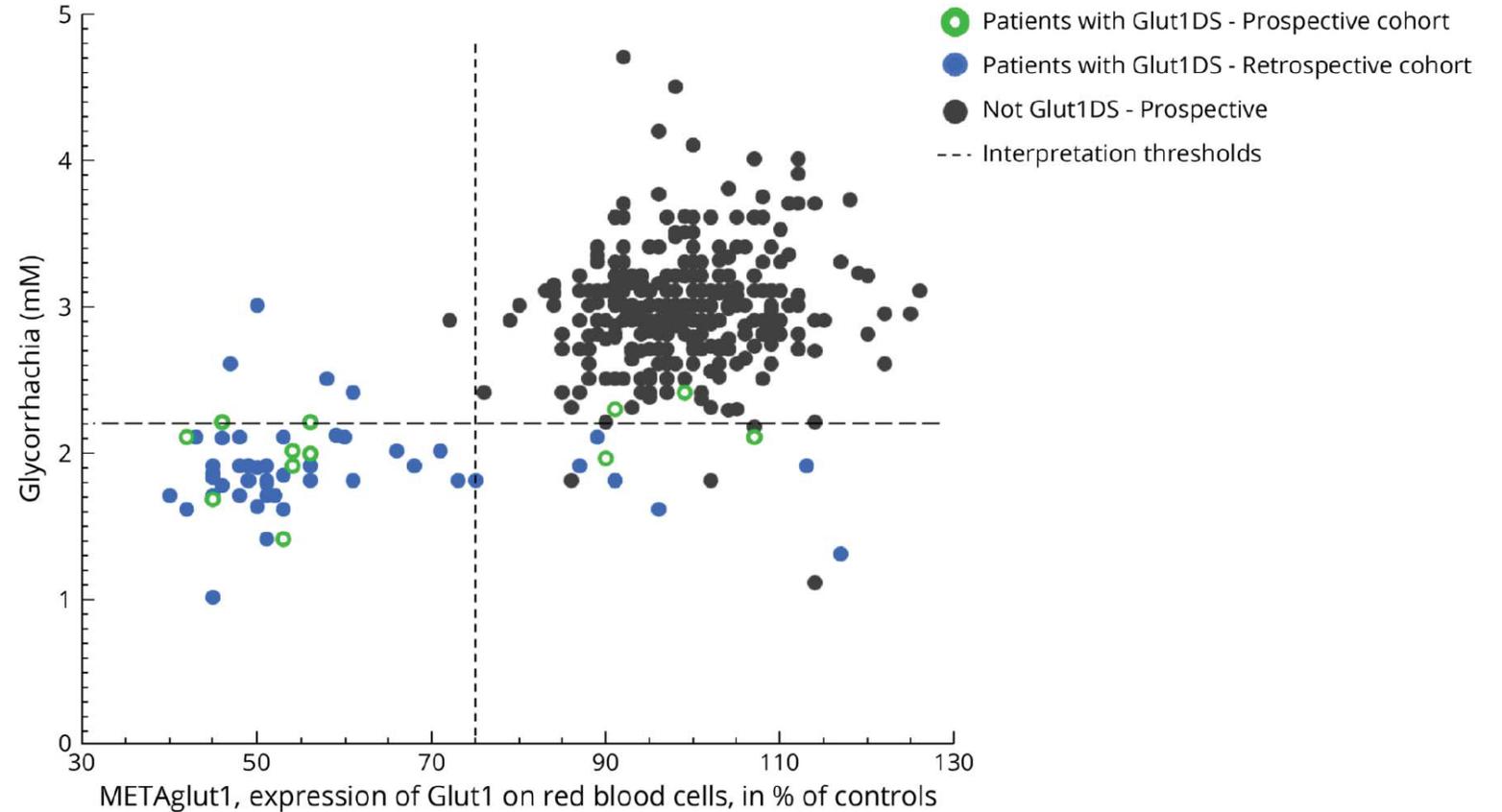
Negative Predictive Value: 99%

Positive Predictive Value: 73%

METAglut1

Negative Predictive Value: 99%

Positive Predictive Value: 89%



Prospective cohort only $k = 0.59$ CI₉₅ (0.33 - 0.85)

Prospective + retrospective cohort $k = 0.78$ CI₉₅ (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

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

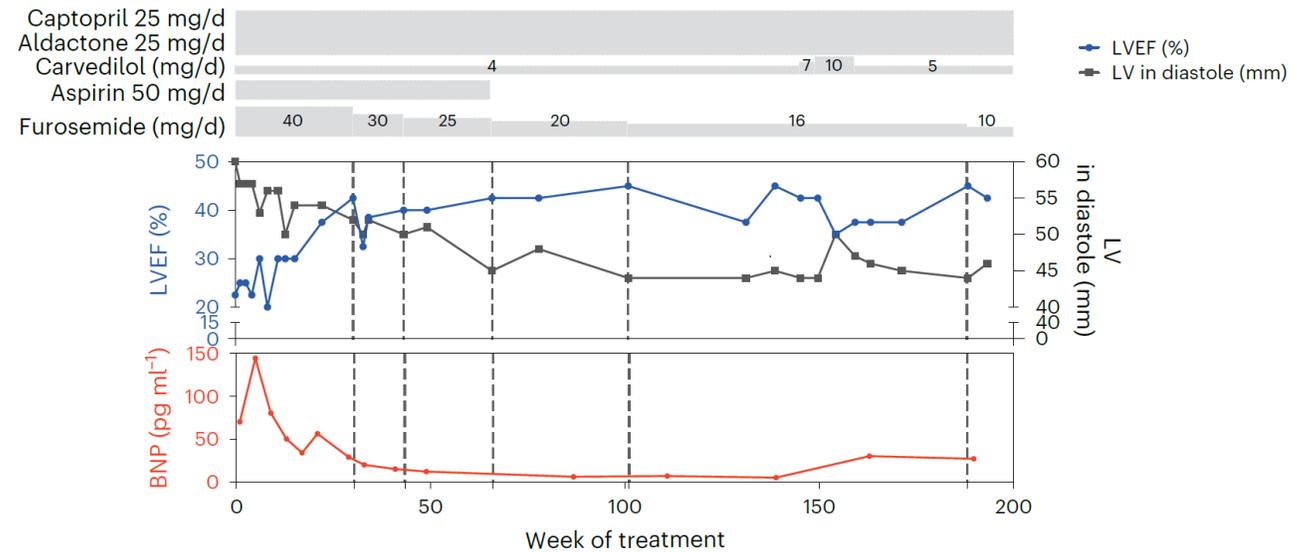
2 Patienten mit R140G Mutation im IDH2 Gen

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)

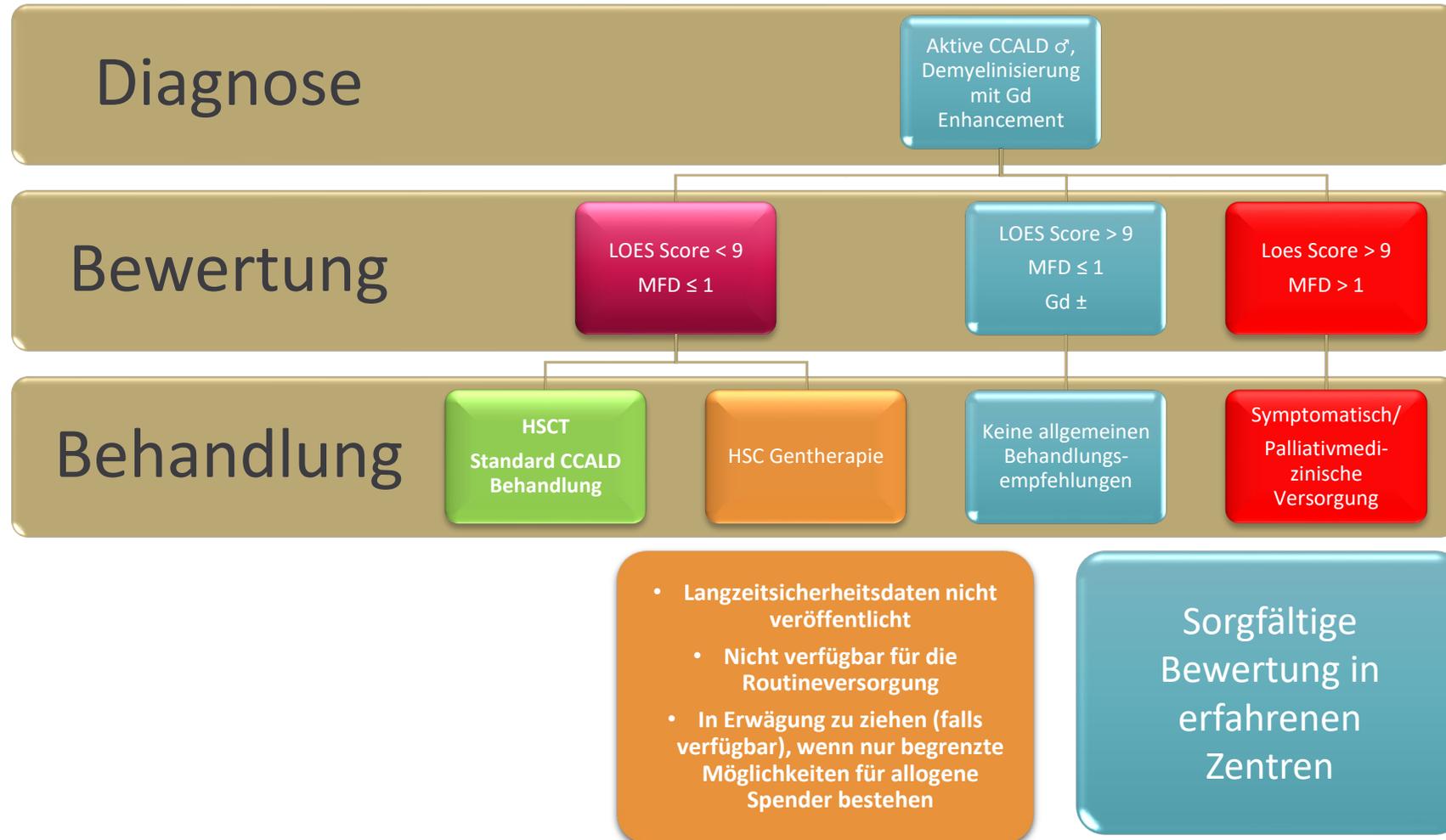


Gute Verträglichkeit von Enasidenib

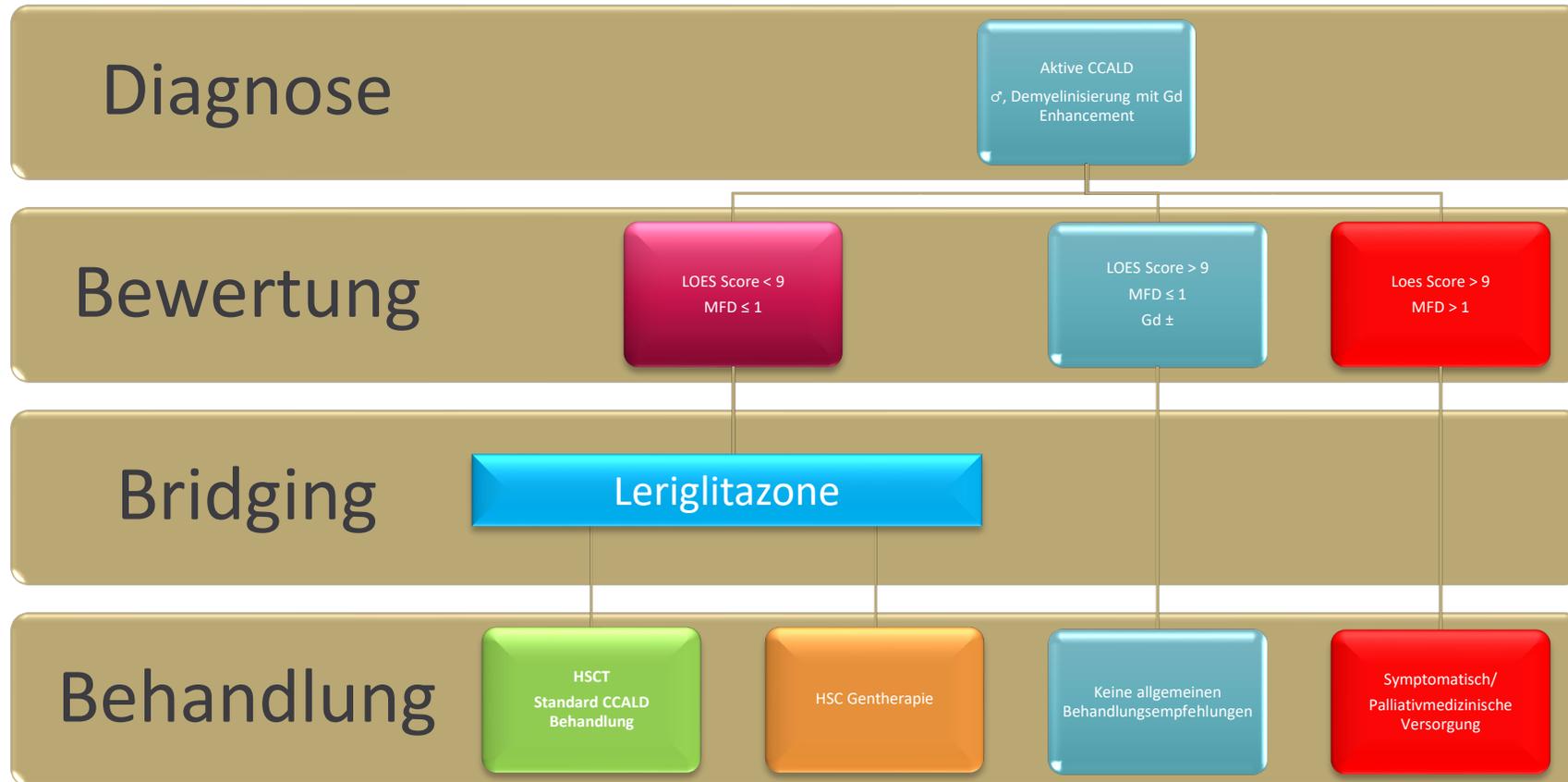
- ✓ D-2-HG Normalisierung nach 2 Wochen Behandlung (43/14 Monate Behandlung)
- ✓ Ohne behandlungsbedingten Nebenwirkungen
- ✓ Ohne Laboranomalien (Ausnahme Hyperbilirubinämie < 2ULN, Hemmung der Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase durch Enasidenib)

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

X-chromosomale Adrenoleukodystrophie – Therapie der cerebralen Verlaufsform



Möglicher Handlungsalgorithmus?



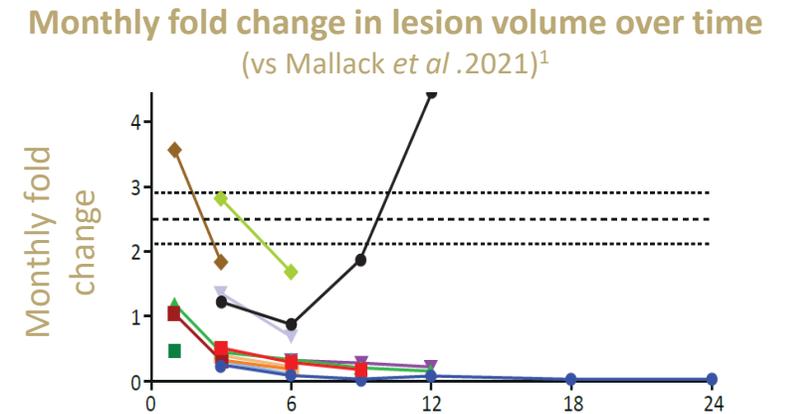
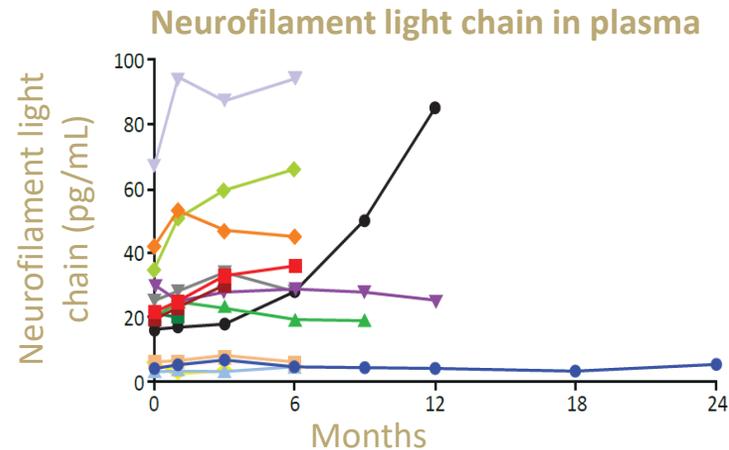
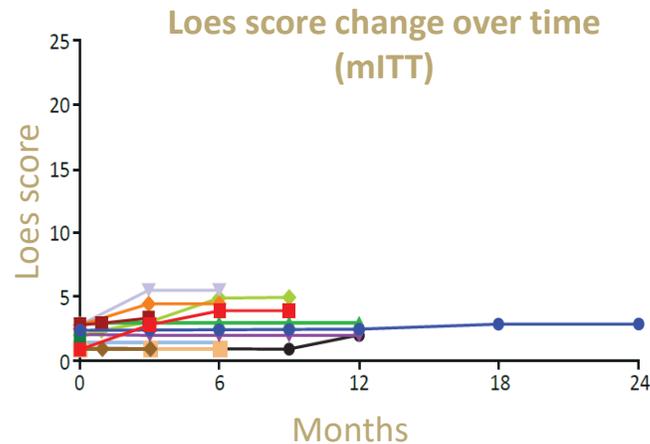
Offene Phase 2/3 Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Leriglitazon bei pädiatrischen Patienten mit CALD im Frühstadium



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

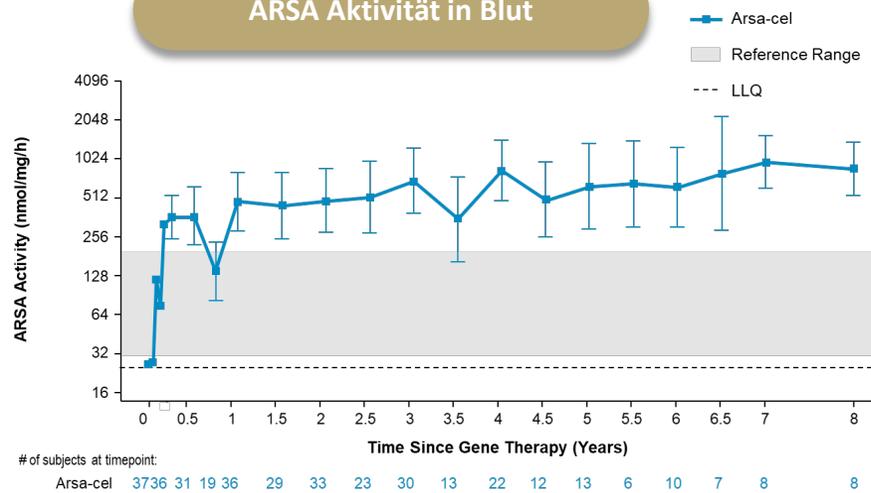
Francesca Fumagalli, MD * • Valeria Calbi, MD * • Maria Grazia Natali Sora, MD • Maria Sessa, MD • Cristina Baldoli, MD • Paola Maria V Rancoita, PhD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

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)

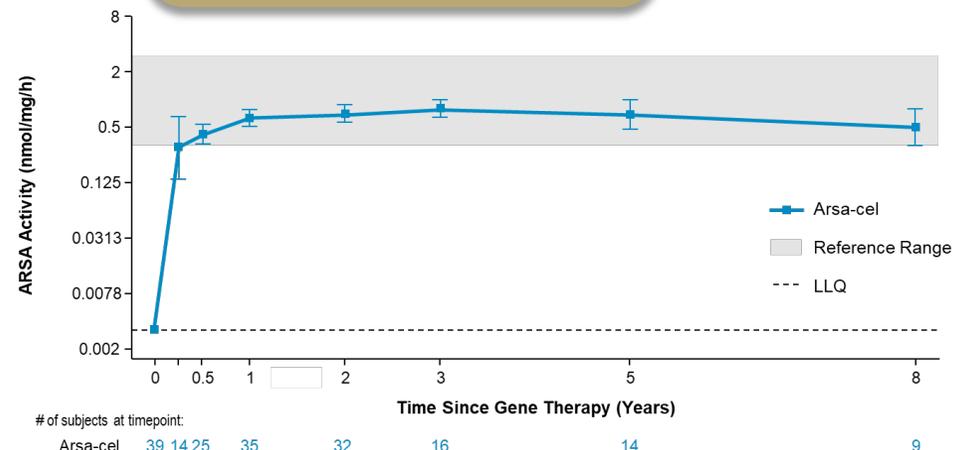
EMA-Zulassung 2020:

- 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

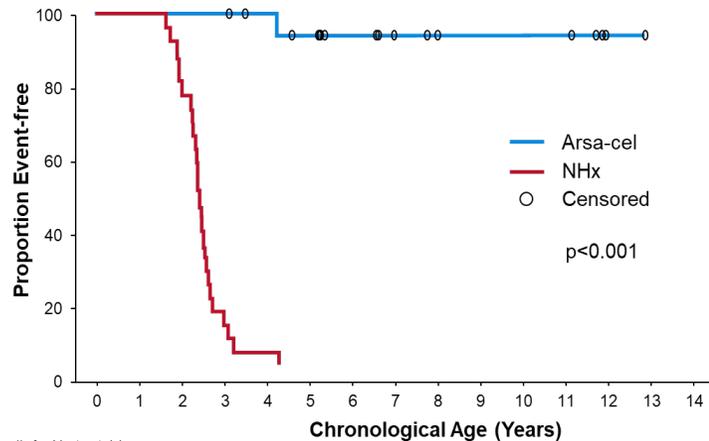
Francesca Fumagalli, MD * · Valeria Calbi, MD * · Maria Grazia Natali Sora, MD · Maria Sessa, MD · Cristina Baldoli, MD · Paola Maria V Rancoita, PhD · et al. Show all authors · Show footnotes

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 ≤ 1)
 - kein kognitiver Abbau (IQ > 85)

präsymptomatisch spät-infantil

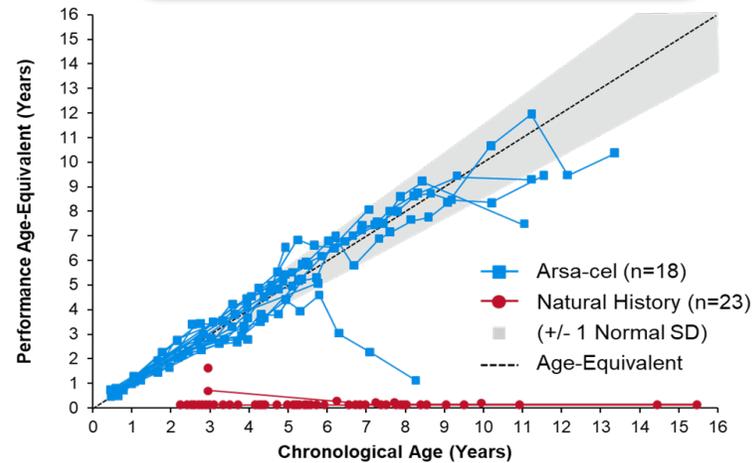


of subjects at risk:

	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 ≤ 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





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)



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)

