



Michael Beck

Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

# Lysosomale Speicherkrankheiten: Therapeutische Optionen

## Einleitung

Lysosomen haben unter anderem die Aufgabe, komplexe Makromoleküle in ihre einfachen Bausteine zu zerlegen. Dieser Abbau erfolgt mit Hilfe einer Vielzahl von Hydrolasen, die jeweils auf ein bestimmtes Substrat spezialisiert sind. Bei einem genetisch bedingten Defekt eines lysosomalen Enzyms reichern sich die Substanzen an, die nicht abgebaut werden können, es kommt zur Funktionsstörung verschiedener Organsysteme. Nicht nur unter den verschiedenen Speicherkrankheiten, sondern auch innerhalb eines GenDefektes besteht eine große klinische Variabilität, wodurch die Diagnosestellung erschwert wird. Die **Tab. 1** gibt einen Überblick über die häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten.

Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass sich die Funktion von Lysosomen nicht nur auf den Abbau von Makromolekülen beschränkt, sondern dass diese Zell-Organellen auch Teil eines komplexen Netzwerkes mit zahlreichen regulatorischen Mechanismen darstellen. So spielen Lysosomen eine Rolle bei der Lipid-Homöostase, dem Energiestoffwechsel, der Reparatur von Zellmembranen, der Apoptose und Knochen-Modellierung und der Phagozytose [25]. Aus diesem neuen Verständnis zur Funktion von Lysosomen lassen sich auch neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie von lysosomalen Speicherkrankheiten und damit auch neue therapeutische Konzepte ableiten.

## Enzymersatz-Therapie

Nach ihrer Synthese im endoplasmatischen Retikulum erhalten die lysosomalen Enzyme im Golgi-Apparat einen Mannose-6-Phosphat (M6P) Rest, der als

Marker für die Aufnahme in die Lysosomen über einen entsprechenden M6P-Rezeptor dient. Ein Teil der Hydrolasen gelangt jedoch nicht in die Lysosomen, sondern wird aus der Zelle in den Blutstrom ausgeschleust. Über den M6P-Rezeptor können die Enzyme wieder in die Zelle und damit auch in das Lysosom aufgenommen werden. Dieser physiologische Mechanismus ist die Voraussetzung zur erfolgreichen Therapie von lysosomalen Speicherkrankheiten mit gentechnisch hergestellten Enzym-Präparaten, die intravenös verabreicht und über den spezifischen Rezeptor in das Lysosom gelangen.

Die erste lysosomale Speicherkrankheit, die mit einer Enzymersatz-Therapie behandelt werden konnte, war der M. Gaucher. Die regelmäßige Infusion einer rekombinanten  $\beta$ -Glukozerebrosidase – derzeit sind drei Präparate zugelassen – führt zur Normalisierung der Thrombozyten- und Erythrozyten-Werte, einem Rückgang der Milz- und Leber-Größe und auch zur Verbesserung der Knochen-Struktur [30].

Zur Behandlung des M. Fabry stehen derzeit zwei Enzym-Präparate mit unterschiedlicher Dosierung zur Verfügung, die in der Lage sind, die Nieren- und Herzfunktion zu stabilisieren oder sogar zu verbessern, wenn die Behandlung vor Eintreten von schwerwiegenden Komplikationen begonnen wird [2, 23]. Auf zerebrovaskuläre Komplikationen des M. Fabry wie TIA oder Schlaganfall hat die Enzymersatz-Therapie keinen Einfluß.

Die klinische Wirksamkeit einer Enzymersatz-Therapie für den M. Pompe (Defekt der  $\alpha$ -Glukosidase) wurde zunächst in einer klinischen Studie bei Patienten mit der infantilen Form nachgewiesen: Säuglinge, die die rekombinante  $\alpha$ -Glukosidase erhielten, überlebten das kritische erste Lebensjahr und zeigten auch eine deutliche

Verbesserung ihrer Herzfunktion [1]. Spätere Studien zeigten einen positiven Effekt auf die Herz- und Lungenfunktion auch bei Jugendlichen und Erwachsenen mit der Late-Onset-Form [28]. Auf Grund dieser und anderer Studien ist das Enzym-Präparat sowohl für die infantile als auch für die Late-Onset-Form zugelassen.

Für die Mukopolysaccharidosen (MPS) Typ I, II, IVA und VI stehen jetzt Enzym-Präparate zur Verfügung. In klinischen Studien konnte eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit – gemessen an der Lungenfunktion und am 6-Minuten-Gehtest – nachgewiesen werden. Langzeit-Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen [8, 14, 17]. Für weitere lysosomale Speicherkrankheiten wird derzeit eine Enzymersatz-Therapie entwickelt oder befindet sich bereits in klinischer Prüfung (siehe **Tab. 2**). Die klinische Effektivität aller Enzymersatz-Therapien ist unter anderem dadurch begrenzt, dass – in individuell unterschiedlichem Maße – Antikörper gegen das zugeführte Präparat gebildet werden, die die Wirksamkeit herabsetzen können [4].

Enzympräparate haben keinen Einfluß auf das Skelett- und ZNS-System. Um diese Hürde zu überwinden, werden derzeit modifizierte Enzyme und andere Darreichungsformen entwickelt. Eine Möglichkeit, die Bluthirnschranke zu überwinden, besteht darin, ein lysosomales Enzym an einen Antikörper zu binden, so dass dieser Enzym-Antikörper-Komplex über einen entsprechenden Rezeptor in das ZNS aufgenommen werden kann. Durch die intravenöse Verabreichung eines sogenannten Fusions-Proteins, bestehend aus dem Enzym Iduronidase und einem Antikörper gegen den Transferin-Rezeptor, in eine MPS I-Maus konnte eine signifikante Abnahme der lysosomalen Speicherung im Gehirn nach-

**Tab. 1** Enzymdefekte und klinische Manifestation von lysosomalen Speicherkrankheiten (Auswahl)

Krankheit (OMIM)	Enzym-Defekt	Klinische Symptome
<b>Mukopolysaccharidosen</b>		
MPS I (607014, 607015, 697916)	$\alpha$ -Iduronidase	Disproportionierter Kleinwuchs, Hepato-Splenomegalie, oft mentale Retardierung
MPS II (Hunter) (309900)	Iduronate Sulfatase	Disproportionierter Kleinwuchs, Hepato-Splenomegalie, oft mentale Retardierung,
MPS IIIA (Sanfilippo A) (252900)	Heparan N-Sulfatase	Schwere mentale Retardierung, Hyperaktivität, wenig somatische Symptome
MPS IIIB (Sanfilippo B) (252920)	N-Azetylglukosaminidase	Schwere mentale Retardierung, Hyperaktivität, wenig somatische Symptome
MPS IIIC (Sanfilippo C) (252930)	Azetyl-CoA Transferase	Schwere mentale Retardierung, Hyperaktivität, wenig somatische Symptome
MPS IIID (Sanfilippo D) (252940)	N-Azetylglukosamin-6-sulfatase	Schwere mentale Retardierung, Hyperaktivität, wenig somatische Symptome
MPS IVA (Morquio A) (253000)	N-Azetylgalaktosamine-6-sulfatase	Schwere Skelett-Veränderungen, Stenose im kranio-zervikalen Übergang, Hörstörungen, normale Intelligenz
MPS IVB (Morquio B) (253010)	$\beta$ -Galaktosidase	Schwere Skelett-Veränderungen, Stenose im kranio-zervikalen Übergang, Hörstörungen, normale Intelligenz, kardiale Symptome
MPS VI (Maroteaux-Lamy) (253200)	N-Azetylgalaktosamine-4-sulfatase (= Arylsulfatase B)	Disproportionierter Kleinwuchs, Hepato-Splenomegalie, kardiale Symptome, normale Intelligenz
MPS VII (Sly) (253220)	$\beta$ -Glukuronidase	Breites phänotypisches Spektrum, reicht vom Hydrops fetalis bis zum fast völligen Fehlen von Symptomen
MPS IX (601492)	Hyaluronidase	Kleinwuchs, Gelenkschwellungen
<b>Sphingolipidosen</b>		
M. Fabry (301500)	$\alpha$ -Galaktosidase	Akroparästhesien, Angiokeratome, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, zerebrovaskuläre Symptome
M. Gaucher, Typ I (230800)	$\beta$ -Glukozerebrosidase	Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie, Skelett-Manifestation
M. Gaucher Typ II und III (230900, 231000)	$\beta$ -Glukozerebrosidase	Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie, ZNS-Manifestation
Niemann-Pick A/B (257200, 607616)	Sphingomyelinase	Hepatosplenomegalie, mentale Retardierung, kirschröter Makulafleck
Niemann-Pick C1 und C2 (257220, 607625)	Defekt des intrazellulären Cholesterin-Transportes	Hepatosplenomegalie, mentale Retardierung, vertikale Blickparese
M. Farber (228000)	Ceramidase	Hepatosplenomegalie, Hautknötchen, rauhe Stimme, mentale Retardierung
Metachromatische Leukodystrophie (250100)	Arylsulfatase A	Spastik, mentale Retardierung
M. Krabbe (245200)	$\beta$ -Galaktozerebrosidase	Neurodegeneration
<b>Andere Enzymdefekte</b>		
M. Pompe (Glykogenose II) (232300)	$\alpha$ -Glukosidase	Muskelschwäche, Lungenfunktionsstörung, Kardiomyopathie
M. Wolman, Cholesterinester-Speicherkrankheit (278000)	Saure Lipase	Hepatomegalie, Leberfunktionsstörung, Leberzirrhose, Hyperlipidämie
Zeroidlipofuszinose Typ II (Spät-infantile Form, 204500)	Tripeptidyl Peptidase 1	Epilepsie, Myoklonien, Erblindung, schwere allgemeine Entwicklungsstörung

gewiesen werden [5]. Zur Überwindung der Bluthirnschranke eignen sich auch Nanopartikel, kolloidale Substanzen mit einer Größe von 1 bis 300 nm, an die ein Enzym gebunden wird. Dieses therapeutische Verfahren wurde in einem Maus-Modell der Mukopolysaccharidose Typ I

untersucht: Nach einmaliger intravenöser Applikation eines Komplexes aus Iduronidase und Lipid-Nanopartikeln konnten hohe Aktivitäten in verschiedenen Organen, nicht jedoch im ZNS nachgewiesen werden, nach Meinung der Autoren

wohl auf Grund des Fehlens spezifischer Rezeptoren [18].

Dass auch durch eine intrathekale Infusion die Bluthirnschranke umgangen werden kann, wurde im Rahmen einer klinischen Studie gezeigt, in der 16 Patienten mit einem M. Hunter (MPS II), die

eine mentale Retardierung aufwiesen, in monatlichen Abständen über ein spezielles Port-System intrathekal das Enzym Iduronat-Sulfatase erhielten. Nach der Behandlung über ein halbes Jahr konnte ein Rückgang der Mukopolysaccharid-Konzentration im Liquor nachgewiesen werden, die kognitiven Fähigkeiten der Patienten verbesserten sich jedoch nicht [19].

Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen ist als therapeutische Option lediglich der schweren Form der MPS I (M. Hurler) vorbehalten, wobei die besten Ergebnisse – auch bezüglich der ZNS-Manifestation – erreicht werden, wenn sie vor dem 2. Lebensjahr durchgeführt wird [22]. Bei anderen MPS-Formen ist diese Behandlung nicht in gleicher Weise wirksam und daher auch nicht indiziert.

### Substrat-Reduktion und Chaperone

Das Prinzip der Substrat-Reduktion besteht darin, nicht den Abbau einer Speichersubstanz zu steigern, sondern stattdessen deren Neubildung zu hemmen. Eine für die Substrat-Hemmung geeignete Substanz stellt der Imino-Zucker Miglustat (N-butyldeoxynojirimycin) dar, der das Enzym Zeramid-Glukosyltransferase hemmt, das an der Synthese von Glykosylzeramid – der Speichersubstanz bei M. Gaucher – beteiligt ist. Miglustat ist zur Behandlung von Gaucher-Patienten mit leichter oder moderater Verlaufsform zugelassen. Miglustat dient auch zur Therapie des M. Niemann-Pick Typ C, da in der Pathogenese dieser Lipid-Speicherkrankheit nicht nur Cholesterin, sondern auch andere Glykolipide eine Rolle spielen, deren Neubildung ebenfalls durch den Iminozucker gehemmt wird.

In einem Zellkultur-System konnte nachgewiesen werden, dass ein Isoflavon-Extrakt aus Sojabohnen, das Genistein, in der Lage ist, die Synthese von Mukopolysacchariden zu hemmen. In einer offenen klinischen Studie wurde die Wirkung von Genistein auf die Mukopolysaccharid-Ausscheidung, die Haar-Morphologie und das Verhalten bei 10 Patienten mit MPS IIIA und MPS IIIB untersucht, wobei die Autoren aus ihren Ergebnissen einen positiven Effekt auf den Krank-

medgen 2015 · 27:276–281 DOI 10.1007/s11825-015-0057-z  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

M. Beck

## Lysosomale Speicherkrankheiten: Therapeutische Optionen

### Zusammenfassung

Für einige lysosomale Speicherkrankheiten steht eine Enzymersatz-Therapie zur Verfügung oder wird derzeit entwickelt. Um zu erreichen, dass intravenös applizierte Enzyme das Zentralnervensystem erreichen, werden Methoden entwickelt, durch Modifizierung der Enzyme oder durch Anwendung von Nanopartikeln die Bluthirnschranke zu überwinden. Eine andere Therapie-Option besteht in der Anwendung von Substrathemmern, die für den M. Gaucher und den M. Niemann-Pick Typ C eingesetzt werden. Derzeit werden Chaperone für verschiedene lysosomale Speicherkrankheiten entwickelt, die jedoch den Nachteil haben, dass sie nur bei bestimmten Mutationen eingesetzt werden können. „Read-Through“ Substanzen werden lediglich bei Vorliegen einer Nonsense-Mutation wirksam sein können. Auf dem Gebiet der lysosomalen Speicherkrankheiten wird eine Gentherapie derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt. Bevor dieses Behandlungs-Prinzip breite Anwendung finden kann, sollten jedoch noch Fragen zum Beispiel bezüglich der Langzeit-Sicherheit, der mögli-

chen Immun-Reaktion und der Organ-Spezifität des für die Insertion verwendeten Vektors beantwortet werden. Um eine Behandlung einleiten zu können, bevor irreversible Organschäden auftreten, ist in vielen Ländern ein Neugeborenen-Screening für lysosomale Speicherkrankheiten eingeführt worden. Da jedoch damit mehr Mutationsträger diagnostiziert wurden als auf Grund epidemiologischer Untersuchungen zu erwarten war, muß angenommen werden, dass auch sehr leicht betroffene Patienten damit erfaßt werden. Eine sichere Aussage über den zu erwartenden Schweregrad kann jedoch auch durch eine Gen-Analyse nicht gemacht werden, so dass eine Therapie-Entscheidung im Einzelfall eventuell sehr schwierig ist. Für dieses Dilemma ist bisher noch keine Lösung gefunden worden.

### Schlüsselwörter

Lysosomale Speicherkrankheit · Enzymersatz-Therapie · Substrathemmer · Chaperon · Gen-Therapie

## Lysosomal storage diseases: treatment options

### Abstract

For some lysosomal storage disorders enzyme replacement therapy is available or is under development. In order to ensure that intravenously applied enzymes reach the central nervous system, methods to overcome the blood-brain barrier by modification of the enzymes or by the use of nanoparticles are being developed. Substrate deprivation represents another therapeutic option that is available for Gaucher disease and Niemann-Pick disease type C. One disadvantage of chaperones is the fact that they are effective only for patients with specific mutations. „Read-through“ drugs will be useful only for patients who bear a nonsense-mutation. Presently gene therapy is being used as a therapeutic intervention for lysosomal storage disorders only in clinical trials. Before this treatment can be declared a routine therapeutic procedure, many questions have to be answered regarding, for example, long-term safety, immune reactions and organ specificity

of the vector used for insertion of the gene. In many countries, newborn screening for lysosomal storage disorders has been introduced to allow timely initiation of treatment before any clinical manifestation occurs. However, since by screening many more cases have been found than was expected from epidemiological studies, it must be assumed that also such patients are being detected who are very mildly affected and probably do not need any therapy. As the severity of a disease cannot be predicted precisely by mutation analysis, a decision as to when to start treatment may be difficult in individual cases. No solution has been found for this dilemma to date.

### Keywords

Lysosomal storage diseases · Enzyme replacement therapy · Substrate deprivation · Chaperone · Gene therapy

Tab. 2 Zugelassene Medikamente und Präparate in Entwicklung		
Lysosomale Speicherkrankheit	Zugelassene Therapie	Zellexperimente/Tiersuche/ Klinische Studien
M. Gaucher	EET, Substrat-Reduktion	Chaperone
M. Fabry	EET	Chaperone
M. Niemann-Pick B	Keine	EET
M. Niemann-Pick C	Substrat-Reduktion	Cyclodextrin, Heat Shock Protein
MPS IH (M. Hurler) MPS IS (M. Scheie)	HSCT, EET EET	Gen-Therapie, Fusions-Enzym, Nanopartikel Pentosan Polysulfat
MPS II (Hunter)	EET	Gen-Therapie, Fusions-Enzym, Intrathekale Applikation
MPS IIIA (M. Sanfilippo A)	Keine	Substrat-Reduktion, Gen-Therapie (intrathekal)
MPS IIIB (M. Sanfilippo B)	Keine	Substrat-Reduktion, Gen-Therapie (intrathekal)
MPS IIIC (M. Sanfilippo C)	Keine	Substrat-Reduktion, Chaperone
MPS IVA (M. Morquio A)	EET	Modifiziertes Enzym
MPS IVB (M. Morquio B)	Keine	Chaperon
MPS VI	EET	Gen-Therapie, „Read-Through“-Drugs
MPS VII	Keine	EET
Alpha-Mannosidose	Keine	EET
Morbus Farber	Keine	EET
Defekt der sauren Lipase (M. Wolman, Cholesterinester- Speicherkrankheit)	Keine	EET
M. Pompe	EET	Chaperon
Metachromatische Leukodystrophie	Keine	Intrathekale EET, Gen-Therapie
M. Krabbe	HSCT	EET
Neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2	Keine	Intrathekale EET

*EET* Enzymersatz-Therapie, *HSCT* Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

heitsverlauf ableiten [21]. In einer Placebo-kontrollierten Studie an 30 Patienten mit einer Mukopolysaccharidose Typ III konnten diese positiven Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden [9].

Um katalytisch aktiv zu werden, benötigen Enzyme eine spezifische dreidimensionale Konformation; und bestimmte Mutationen können zu einer gestörten Konformation führen, so dass die mutanten Enzyme inaktiv sind. Eine Konformations-Änderung von mutanten Enzymen kann jedoch durch bestimmte Hemmstoffe in niedriger Konzentration – sogenannte Chaperone – erreicht werden, so dass eine katalytische Aktivität ermöglicht wird. Bei verschiedenen lysosomalen Speicherkrankheiten wird die Wirksamkeit von Chaperonen im Rahmen klinischer Studien bereits getestet (■ Tab. 2). Chaperone haben jedoch den Nachteil,

dass sie nur bei Patienten wirksam sind, die eine Missense-Mutation tragen.

### Anti-inflammatorische Substanzen

Experimentelle und klinische Studien der letzten Jahre haben den Beleg erbracht, dass entzündliche Prozesse, insbesondere im Toll-like Rezeptor4/TNF $\alpha$  – System, eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie von Mukopolysaccharidosen, aber auch anderen lysosomalen Speicherkrankheiten spielen [26, 29]. In einem Tierversuch (MPS VI-Ratte) konnte gezeigt werden, dass eine Enzymtherapie in Verbindung mit einem Antikörper gegen TNF-alpha eine deutlich bessere Wirksamkeit zeigt als das Enzym allein [10].

Seit vielen Jahren ist die Substanz Pentosan Polysulfate (PPS) als anti-thrombotisches Medikament zugelassen, weist

aber auch eine anti-inflammatorische Wirkung auf. Bei MPS VI Ratten, die allein mit subkutanen Injektionen von PPS behandelt wurden, konnten ein Rückgang der Mukopolysaccharid-Ausscheidung und von Entzündungs-Markern, eine Normalisierung der Leber- und Milz-Größe und eine Verbesserung der Motilität beobachtet werden [11]. Auf Grund dieses erfolversprechenden Tierversuches, der deutlich zeigt, wie bedeutend inflammatorische Prozesse in der Pathophysiologie von Mukopolysaccharidosen sind, ist eine klinische Studie mit PPS – in Verbindung mit einer Enzymersatz-Therapie – bei MPS I-Patienten geplant.

### Substanzen zur Überwindung eines Stop-Codons („Read Through Drugs“)

Bei lysosomalen Speicherkrankheiten lassen sich häufig Nonsense-Mutationen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Translation und damit einem funktionslosen Protein führen, nachweisen; sie machen – je nach Erkrankung – etwa 5 bis 20 % der mutierten Allele aus [6]. Bestimmte Aminoglykoside, wie zum Beispiel Gentamycin, sind in der Lage, das Stop-Codon zu überlesen („read-through“) und damit zur Synthese eines teilweise funktionsfähigen Enzyms zu führen. In Experimenten mit Fibroblasten von MPS-I Patienten, die eine der beiden häufigen Mutationen Q70X oder W402X trugen, konnte gezeigt werden, dass Gentamycin in der Lage war, die Aktivität der Iduronidase signifikant zu erhöhen [13]. Da Gentamycin in der erforderlichen Dosis auf Grund seiner schweren Nebenwirkungen als „Read-Through“-Medikament nicht in Frage kommt, wurde nach weniger toxischen Präparaten mit gleicher Wirksamkeit gesucht. Welch und Mitarbeiter identifizierten Ataluren als eine Substanz, die in der Lage ist, selektiv nur vorzeitige Stop-Codons zu überlesen [31]. Eine Studie an gesunden Personen hat gezeigt, dass Ataluren bis zu einer Dosis von 200 mg/kg pro Tag gut verträglich ist [15]. Klinische Studien haben eine Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne und Cystischer Fibrose belegt [7, 16].



Neben Ataluren wurden verschiedene andere Aminoglykosid-Derivate synthetisiert und hinsichtlich ihrer „Read-Through“-Kapazität analysiert [20]. Die Wirksamkeit des Aminoglykosid-Derivates NB84 wurde an einem Mausmodell der Mukopolysaccharidose Typ IH, das eine Nonsense-Mutation – vergleichbar der W402X-Mutation bei Hurler-Patienten – trägt, untersucht: Nach einer Behandlung mit subkutanen Injektionen von NB84 über 38 Wochen konnte in verschiedenen Organen – einschließlich des Gehirns – eine signifikante Reduktion der Mukopolysaccharid-Konzentration nachgewiesen werden, auch verbesserten sich die Tiere in ihrer motorischen Aktivität [12]. Die Ergebnisse der Tierversuche sind ein Hinweis dafür, dass es möglich sein kann, durch Überwindung eines Stop-Codons bestimmte lysosomale Speicherkrankheiten zu behandeln, denen ein Nonsense-Mutation zugrunde liegt.

### Gen-Therapie

Lysosomale Speicherkrankheiten sind ideale Kandidaten für eine Gen-Therapie, da sie gut charakterisierte monogene Erkrankungen darstellen, die keinen komplexen Regulations-Mechanismen unterliegen, und da eine Enzym-Aktivität von nur 15 bis 20% der Norm für eine klinische Wirksamkeit ausreicht [24]. Für eine Gen-Therapie stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Die *ex-vivo* und *in-vivo* Technik. Die *ex-vivo* Technik kam in einer klinischen Studie zur Gen-Therapie bei Patienten mit einer metachromatischen Leukodystrophie zur Anwendung: In dieser Studie wurde in kultivierte hämatopoetische Stammzellen von drei präsymptomatischen Kindern mit Hilfe eines viralen Vektors die Arylsulfatase cDNA übertragen und die Zellen danach zurück infundiert. Zwei Jahre nach dieser Prozedur wurde keine klinische Progression der Erkrankung beobachtet, auch zeigten die MRT-Untersuchungen keine Veränderungen innerhalb dieses Zeitraumes [3]. Zur endgültigen Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch ein noch längerer Beobachtungs-Zeitraum erforderlich.

Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer *in-vivo* Gen-Therapie bei Patienten mit einer Mukopolysaccharidose Typ IIIA

(M. Sanfilippo A) zu testen, wurden drei betroffenen Kindern im Alter von zwei bis sechs Jahren ein AAV-Vektor mit der Sulfamidase cDNA in einer stereotaktischen Operation direkt in das Gehirn injiziert. Ein Jahr nach diesem Eingriff war kaum eine Besserung im Verhalten und den kognitiven Fähigkeiten zu beobachten, die MRT-Aufnahmen zeigten eine Zunahme der Hirn-Atrophie [27]. Weitere Studien an präsymptomatischen Patienten sind geplant.

### Ausblick

Derzeit steht für einige lysosomale Speicherkrankheiten eine kausale Therapie in Form der Enzymersatz-Therapie oder der Substrat-Reduktion zur Verfügung. Die therapeutischen Ergebnisse sind jedoch noch nicht befriedigend, eine Heilung ist nicht möglich, da bereits im Kindesalter Organschäden auftreten, die nicht mehr reversibel sind. Diese lassen sich wahrscheinlich auch durch andere therapeutische Optionen wie Chaperone oder eine Gen-Therapie nicht ganz verhindern. Aus diesen Überlegungen heraus wurde in vielen Ländern ein Neugeborenen-Screening für lysosomale Speicherkrankheiten ins Leben gerufen, eine Entscheidung, die unter Experten nicht unumstritten ist. Viele Studien belegen, dass durch ein Neugeborenen-Screening eine größere Zahl von Mutations-Trägern gefunden wird, als aus früheren epidemiologischen Untersuchungen zu erwarten gewesen wäre. Dies zeigt, dass durch das Screening auch viele Fälle mit sehr leichter Verlaufsform entdeckt werden, die erst sehr spät oder eventuell sogar niemals in ihrem Leben manifest erkranken werden und daher auch keine Therapie benötigen. Da auch bei lysosomalen Speicherkrankheit keine strenge Genotyp/Phänotyp-Beziehung besteht, kann es im Einzelfall schwierig sein, über die Notwendigkeit einer aufwendigen und auch kostenintensiven Behandlung eine Entscheidung zu treffen. Dieses Dilemma aufzulösen wird in Zukunft eine wichtige Aufgabe für Stoffwechsel-Spezialisten und Genetiker sein.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. M. Beck**  
Institut für Humangenetik  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstrasse 1  
55101 Mainz  
Michael.Beck@unimedizin-mainz.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Michael Beck hat Honorare, Reiseunterstützung und wissenschaftliche Förderung erhalten von Shire, Genzyme, Biomarin und Actelion.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP et al (2001) Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 3:132–138
2. Beck M, Hughes D, Kampmann C et al (2015) Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 3:21–27
3. Biffi A, Montini E, Lorioli L et al (2013) Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 341:1233158
4. Bigger BW, Saif M, Linthorst GE (2015) The role of antibodies in enzyme treatments and therapeutic strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29:183–194
5. Boado RJ, Hui EK, Lu JZ et al (2011) Reversal of lysosomal storage in brain of adult MPS-I mice with intravenous Trojan horse-iduronidase fusion protein. *Mol Pharm* 8:1342–1350
6. Brooks DA, Muller VJ, Hopwood JJ (2006) Stop-codon read-through for patients affected by a lysosomal storage disorder. *Trends Mol Med* 12:367–373
7. Bushby K, Finkel R, Wong B et al (2014) Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 50:477–487
8. Clarke LA, Wraith JE, Beck M et al (2009) Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 123:229–240
9. De Ruijter J, Valstar MJ, Narajczyk M et al (2012) Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial. *Ann Neurol* 71:110–120
10. Eliyahu E, Wolfson T, Ge Y et al (2011) Anti-TNF-alpha therapy enhances the effects of enzyme replacement therapy in rats with mucopolysaccharidosis type VI. *PLoS One* 6:e22447
11. Frohbergh M, Ge Y, Meng F et al (2014) Dose responsive effects of subcutaneous pentosan polysulfate injection in mucopolysaccharidosis type VI rats and comparison to oral treatment. *PLoS One* 9:e100882
12. Gunn G, Dai Y, Du M et al (2014) Long-term nonsense suppression therapy moderates MPS I-H disease progression. *Mol Genet Metab* 111:374–381

13. Hein LK, Bawden M, Muller VJ et al (2004) alpha-L-iduronidase premature stop codons and potential read-through in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Mol Biol* 338:453–462
14. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P et al (2013) Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis* 36:373–384
15. Hirawat S, Welch EM, Elfring GL et al (2007) Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 47:430–444
16. Kerem E, Hirawat S, Armoni S et al (2008) Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 372:719–727
17. Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK et al (2014) Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis* 37:823–829
18. Mayer FQ, Adorne MD, Bender EA et al (2015) Laronidase-functionalized multiple-wall lipid-core nanocapsules: promising formulation for a more effective treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Pharm Res* 32:941–954
19. Muenzer J, Hendriksz C, Stein MB et al (2014) Abstracts of free communications accepted for presentation at the 13th International Symposium on Mucopolysaccharidoses and Related Diseases, Sauipe, Bahia, Brazil, August 13–17, 2014. *J Inborn Errors Metab Screen* 2:67
20. Nudelman I, Glikin D, Smolkin B et al (2010) Repairing faulty genes by aminoglycosides: development of new derivatives of geneticin (G418) with enhanced suppression of diseases-causing nonsense mutations. *Bioorg Med Chem* 18:3735–3746
21. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tyłki-Szymanska A et al (2008) Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: an open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 69:166–179
22. Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML (2014) Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol* 76:747–753
23. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE et al (2014) Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 37:341–352
24. Sands MS, Davidson BL (2006) Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther* 13:839–849
25. Settembre C, Zoncu R, Medina DL et al (2012) A lysosome-to-nucleus signalling mechanism senses and regulates the lysosome via mTOR and TFEB. *EMBO J* 31:1095–1108
26. Simonaro CM, Ge Y, Eliyahu E et al (2010) Involvement of the Toll-like receptor 4 pathway and use of TNF-alpha antagonists for treatment of the mucopolysaccharidoses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:222–227
27. Tardieu M, Zerah M, Husson B et al (2014) Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial. *Hum Gene Ther* 25:506–516
28. Van Der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al (2010) A randomized study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 362:1396–1406
29. Vitner EB, Farfel-Becker T, Eilam R et al (2012) Contribution of brain inflammation to neuronal cell death in neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Brain* 135:1724–1735
30. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J et al (2013) Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 36:543–553
31. Welch EM, Barton ER, Zhuo J et al (2007) PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 447:87–91