

Neuronale Ceroid Lipofuszinosen (NCL, engl. Batten Disease)

Steckbrief

- Die Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) sind **genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen**. Sie stellen die häufigsten Formen der so genannten **lysosomalen Speicherkrankheiten** dar, bei denen die Nervenzellen (die Neuronen) beteiligt sind. Sie gehören zu den seltenen Erkrankungen.
In Deutschland leiden rund 700 Kinder an NCL, weltweit geht man von 70.000 Betroffenen aus. Jedes Jahr erkranken in Deutschland ca. 20 Kinder an den kindlichen Formen. NCL wird auch als **Kinderdemenz** bezeichnet, da **Demenz** neben **Epilepsie**, dem **Verlust der Sehfähigkeit** und **der motorischen Kontrolle** ein Leitsymptom der Erkrankung darstellt. NCL ist bisher nicht heilbar, kaum eines der betroffenen Kinder erreicht das 30. Lebensjahr.
- Derzeit sind **13 verschiedene NCL-Formen** bekannt, zu denen **Mutationen**, also genetische Veränderungen, in 13 verschiedenen Genen beschrieben wurden. Mutationen im selben Gen können zu unterschiedlichen klinischen Verläufen (Phänotypen) führen.
- Alle Formen von NCL sind histologisch durch die Anhäufung von autofluoreszierendem **zellulären Speichermaterial** charakterisiert, das der Krankheit ihren Namen gibt: dem **Ceroid** oder **Ceroid-Lipofuzin**.
- Das **Alter** bei Krankheitsbeginn kann je nach NCL-Form von der Geburt bis zum Erwachsenenalter reichen.
- Alle NCL-Formen haben gemeinsam, dass die Betroffenen **initial vollkommen gesund** erscheinen (Ausnahme: kongenitale Form CLN10).
- Die **internationale Nomenklatur** klassifiziert sowohl das defekte Gen - CLN1, CLN2, CLN3... (CLN9 ist nicht vergeben) - als auch das Alter bei Krankheitsbeginn (kongenital, infantil, spätinfantil...). So ist die **CLN3**-Erkrankung, die im Fokus unserer NCL-Stiftung steht, die juvenile NCL.
- Die NCL-Krankheiten sind **monogene Erkrankungen**; alle Formen werden **autosomal rezessiv vererbt**, mit Ausnahme der sehr seltenen adulten Form CLN4 (autosomal dominant).
- Die **häufigsten NCL-Formen** und Verläufe in Deutschland sind die infantile CLN1, die spätinfantile CLN2 und die juvenile CLN3.

Krankheits-Symptomatik

Klinisch ist eine ausgedehnte **Neuroinflammation** und **Neurodegeneration** im Zentralen Nervensystem (ZNS) zu beobachten.

Neuroinflammation: Entzündung von Nervengewebe

Neurodegeneration: Untergang von Nervenzellen

Zentrales Nervensystem: Gehirn, Rückenmark und Netzhaut

Alle NCL-Formen verursachen folgende **Symptome**:

- Schneller Verlust der Sehkraft durch fortschreitende Retinopathie (Schädigung der Netzhaut)
- Motorische und kognitive Entwicklungsrückschritte (Demenz)
- Plötzliches Auftreten epileptischer Krampfanfälle

Je nach NCL-Form treten die neurologischen Symptome in unterschiedlicher Reihenfolge auf. Nur wenige Patienten überleben das frühe Erwachsenenalter.

Die häufigsten Formen als klinische Beispiele:

- **Infantile NCL CLN1**: Erkrankungsbeginn im Krippenalter, 6 - 12 Monate;
Erste Symptome sind hier **Probleme in der psychomotorischen Entwicklung, Epilepsie** und voranschreitende **motorische Entwicklungsrückschritte**. Es zeigt sich möglicherweise bereits eine Abnahme der Hirnsubstanz im MRT.
- **Spätinfantile NCL CLN2**: Erkrankungsbeginn im Kindergartenalter, 2 - 4 Jahre;
Erste Symptome sind hier **Probleme in der Sprachentwicklung, Epilepsie** und voranschreitende **motorische Entwicklungsrückschritte**. Auch hier zeigt sich möglicherweise bereits eine Abnahme der Hirnsubstanz im MRT.
- **Juvenile NCL CLN3**: Erkrankungsbeginn im Einschulalter, 4 - 7 Jahre;
Erste Probleme sind typischerweise **Sehstörungen und/oder rascher Verlust der Sehkraft**. Später beginnt ein geistiger und motorischer Abbau, es entwickelt sich eine Epilepsie und auch andere Organsysteme sind betroffen.

Krankheitsmechanismus

Es werden bei NCL durch die jeweilige **Mutation** für den Körper wichtige Proteine nicht oder nur unvollständig hergestellt. Bei einigen der betroffenen Proteine handelt es sich um lösliche Enzyme, bei anderen um Proteine, die in der Membran von Zellorganellen verankert sind (so genannte membrangebundene Proteine oder Transmembranproteine).

In erster Linie sind das **Gehirn** und die **Netzhaut** (Retina) von Kindern oder jungen Erwachsenen betroffen.

Obwohl die genetische Grundlage für viele der NCL-Krankheiten klar ist und ein Teil der Biochemie der fehlenden bzw. betroffenen Proteine gut verstanden ist, sind die **zellulären Mechanismen**, durch die ein Mangel an diesen Proteinen die Nervenzellen zugrunde gehen lässt, nach wie vor unklar.

Obwohl alle NCL-Formen klinische und neuropathologische Gemeinsamkeiten aufweisen, stellt jede Form eine eigene genetische Einheit mit spezifischen pathophysiologischen Merkmalen dar.

Trotz der unterschiedlichen genetischen Ursachen und molekularen Krankheitsmechanismen sind jedoch alle Formen von NCL histologisch durch die Anhäufung von autofluoreszierendem **zellulären Speichermaterial** charakterisiert, dem **Ceroid** oder **Ceroid-Lipofuszin**. Diese Lipopigmente reichern sich in Gehirnzellen sowie in Haut, Muskeln und vielen anderen Geweben an. Gesunde Zellen würden diese Lipofusine normalerweise über spezialisierte Organellen, die **Lysosomen**, entsorgen, so wie sie auch andere zelluläre Abfälle recyceln oder abbauen. Bei NCL kann das Lipofuszin nicht mehr verwertet bzw. abgebaut werden.

Insgesamt erweist sich eine gestörte **Regulation** des intrazellulären Transports und der zellulären Organisation einschließlich der Zell-Zell-Signalübertragung als eine zentrale Komponente im ursächlichen Krankheitsgeschehen bei vielen NCL-Formen.

Hierbei führen **primäre Defekte** in den zellulären Signalwegen wiederum zu einer Vielzahl von **nachgelagerten Störungen**, die beobachtet werden. Dazu gehören die Beeinträchtigung der Autophagie (Abbau nicht benötigter oder krankhafter Zellbestandteile), der lysosomalen und auch der mitochondrialen Funktion sowie synaptische Defizite. Dies alles scheinen **universelle Merkmale** der NCL-Erkrankungen zu sein.

So wird in der Forschung intensiv daran gearbeitet, die Beiträge verschiedener Zelltypen und Subpopulationen des ZNS und die **Wechselwirkungen** zwischen ihnen zu klären, um das komplexe Krankheitsgeschehen besser zu verstehen.

Insgesamt deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass zumindest einige NCL-Proteine je nach zellulärem Kontext mehrere molekulare Funktionen erfüllen können. Diese **zelltypspezifischen Interaktionen**, beispielsweise zwischen NCL-Proteinen und den verschiedenen Zelltypen im Gehirn wie Neuronen oder Gliazellen (die Immunzellen des Gehirns) liefern wichtige Erkenntnisse über die Krankheitsursachen.

Eine weitere bisher offene Frage ist: Warum sind gerade die **Neuronen**, also die Nervenzellen, so stark betroffen? Denn viele Zellen im Körper enthalten z.B. das CLN3-Protein: Hautzellen, Muskelzellen, Nierenzellen, Leberzellen usw. Diese Zellen sterben jedoch nicht primär ab, wenn das CLN3-Protein missgebildet ist oder fehlt, und es ist unklar, ob sie von dem Material, das sich in den Zellen ansammelt, beeinträchtigt sind.

Für Neuronen ist charakteristisch, dass sie hoch entwickelte Kommunikationsfähigkeiten besitzen: Sie übermitteln Informationen sowohl durch chemische als auch durch elektrische Signale. Die zellulären Mechanismen, durch die ein Mangel an NCL-Protein die neuronale Lebensfähigkeit stört, ist nach wie vor unklar. Doch es ist bekannt, dass Nervenzellen besonders anfällig sind für Schäden, wenn ihre Recycling-Zentren nicht richtig funktionieren.

Schließlich ist es auch möglich, dass in dem Maße, in dem Erkenntnisse über die ZNS-Krankheitsursachen zu besseren Behandlungen führen und die Lebensspanne von Patient:innen verlängern, auch Probleme in **anderen Organsystemen** auftreten, wie es seit langem in der CLN3-Literatur beschrieben wird.

Therapie

Zugelassene Therapien

Cerliponase alfa (Brineura®), eine Enzymersatztherapie bei der CLN2-Erkrankung, war die erste zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie bei NCL und ist nach wie vor die einzige verfügbare Therapie dieser Art (s. auch unten, großmolekulare Wirkstoffe). Das bei CLN2 fehlende Enzym Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) wird hierbei als rekombinant hergestelltes Protein durch ein implantiertes intrazerebroventrikuläres Reservoir direkt in das Gehirn infundiert. Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, dass Cerliponase alfa die motorischen und sprachlichen Fähigkeiten über mehrere Jahre hinweg stabilisiert. Doch die anhaltende Abnahme des Volumens an grauer Hirnsubstanz lässt vermuten, dass die Wirkung und Dauerhaftigkeit der Behandlung begrenzt sein werden.

Die einzigen weiteren Mittel, die zur Behandlung zur Verfügung stehen, sind **palliativer** Art: Antiepileptika sind wirksam bei der Behandlung von Krampfanfällen, Antidepressiva werden häufig bei Angstzuständen und anderen Stimmungsstörungen eingesetzt.

Therapien in der Entwicklung

Gentherapien

Bei den Gentherapien für die NCL-Krankheiten wurden in den vergangenen zehn Jahren große Fortschritte erzielt.

Das ultimative Ziel der Gentherapie bei NCL ist die **Einführung eines funktionellen Gens** in eine ausreichend große Anzahl von Neuronen, um die Neurodegeneration zu verhindern. Um wirksam zu sein, muss die Genfähre (der so genannte Vektor) in der Lage sein, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden oder muss direkt in das zentrale Nervensystem eingebracht werden.

Da bei NCL ebenfalls die **Netzhaut** betroffen ist, könnte eine direkte Gentherapie auch am Auge erforderlich sein, um einen Sehverlust zu verhindern. Auch wenn NCL in erster Linie als Erkrankung des Nervensystems betrachtet wird, können auch andere Organsysteme oder auch Zelltypen betroffen sein und es wird wichtig sein zu überlegen, wie die Behandlung spezifisch hierauf ausgerichtet werden kann (z.B. welche Vektoren einsetzbar sind).

Das derzeitig bevorzugte Paradigma bei der Gentherapie ist das Verabreichen von **Adeno-assoziierten Viren (AAV)** in den Liquor (d.h. intrathekal oder intracisterna magna). Dies hat sich in präklinischen Modellen für diverse NCL-Formen als wirksam erwiesen. Gentherapien für CLN2, CLN3, CLN6 und CLN7 sind in der klinischen Entwicklung angekommen, einige mit ermutigenden ersten Ergebnissen.

Bei der autosomal-dominanten **CLN4**-Krankheit hat sich gezeigt, dass eine CRISPR/Cas9-Strategie die Expression des Krankheitsallels im ZNS von Zebrafischen erfolgreich unterbrechen kann, was den Weg für einen **Gen-Editing-Ansatz** ebnet könnte.

Im Fall von **CLN3** hat sich im präklinischen Maus-Modell gezeigt, dass ein **Antisense-Oligonukleotid (ASO)-Ansatz** ein sogenanntes *Exon-Skipping* induziert, um das korrekte genetische Leseraster wiederherzustellen. Dies deutet auf den Nutzen der ASO-basierten Leseraster-Korrektur als Ansatz zur Behandlung von CLN3 hin. Weitere Untersuchungen werden durchgeführt.

Eine ASO-Strategie hat sich ebenfalls in einer personalisierten Anwendung als vielversprechend erwiesen, in der ein maßgeschneidertes Oligonukleotid-Medikament (**Milasen**) für die Behandlung einer Patientin mit **CLN7** entwickelt und eingesetzt wurde.

Niedermolekulare Wirkstoffe

Das Symptom der **Neuroinflammation** ist zu einem beliebten Angriffspunkt für Medikamente gegen NCL geworden. Präklinische Arbeiten zeigen Vorteile für Medikamente, die die neuro-inflammatorische Kaskade stoppen können wie **Fingolimod** bei CLN3 (Fingolimod ist ein Wirkstoff, der zur Behandlung von Multipler Sklerose eingesetzt wird).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass **Trehalose** die Bildung von Lipofuszin sowohl in Zell- als auch in Mausmodellen reduziert. Die Beyond Batten Disease Foundation (BBDF) und die Firma Theranexus Inc. haben sich zusammengeschlossen, um eine klinische Studie mit **Miglustat** für CLN3 zu entwickeln. (Miglustat ist ein Medikament, das zur Behandlung anderer lysosomaler Speicherkrankheiten zugelassen ist).

Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-alpha (PPAR α)-Agonisten induzieren nachweislich die Autophagie, von der man annimmt, dass sie bei vielen Formen von NCL beeinträchtigt ist. Polaryx

Therapeutics erhielt die Genehmigung für ein neues Prüfpräparat, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines PPAR α -Agonisten bei CLN2 und CLN3 zu testen.

Großmolekulare Wirkstoffe

Der wichtigste großmolekulare Ansatz bei bestimmten Formen von NCL ist der **Enzymersatz** (s.o., Cerliponase alpha bei CLN2). Bei der Enzymersatztherapie (ERT) für NCL werden rekombinante Enzyme in das zentrale Nervensystem eingeführt, um das nicht funktionierende Enzym zu ersetzen. Große Moleküle wie Enzyme können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden und müssen daher direkt in das Gehirn oder den Liquor verabreicht werden.

Dies ist allerdings nur für die NCL-Formen relevant, die auf eine gestörte Funktion von **löslichen Enzymen** zurückzuführen sind (CLN1, CLN2, CLN10 und CLN13). Andere Formen wie CLN3 werden durch eine Mutation verursacht, die ein **Transmembranprotein** betrifft, und sind daher kein Kandidat für eine ERT.

Eine klinische Studie für eine ERT bei CLN1 ist in der Entwicklung.

Ausblick

Da bei NCL die betroffenen Gene jeweils in mehreren Zell- und Gewebetypen exprimiert werden und diverse pathobiologische Prozesse ablaufen, ist es unwahrscheinlich, dass eine einzige Therapieform signifikante Behandlungsergebnisse erzielen kann.

Letztlich könnte eine **Kombinationstherapie** auf der Grundlage sich ergänzender Wirkmechanismen die beste Möglichkeit für eine sinnvolle Behandlung der Krankheit bieten.

Zudem deuten Studienergebnisse daraufhin, dass therapeutische Strategien nicht nur auf das **Gehirn**, sondern auch auf das **Rückenmark**, die **Netzhaut** und eventuell auf **periphere Organe** abzielen müssen, um wirksame Therapien für NCL zu entwickeln.

Experten erwarten, dass in den kommenden Jahren **entscheidende Einblicke** erlangt werden in die Funktion von Proteinen in Neuronen und anderen Zelltypen und dass die zellulären Signalwege aufgeklärt werden, die von der Krankheit betroffen sind.

Neue Versuchsmodelle sollten weiterhin Licht bringen in die spezifischen Beiträge der verschiedenen ZNS-Zellpopulationen bei den verschiedenen NCL-Formen und gleichzeitig Aufschluss darüber geben, welche Zelltypen entscheidende Ziele für Gentechnologien und andere Therapien sind.

Erfreulicherweise ist eine Zunahme der Zusammenarbeit zwischen **Wissenschaft** und **Industrie** auf dem Gebiet der NCL-Erkrankungen zu beobachten, die dazu beitragen wird, neue therapeutische Entwicklungen besonders für die klinische Erprobung entscheidend voranzubringen.

Zudem wurde in den letzten Jahren durch ein europäisches und US-amerikanisches Konsortium das internationale NCL-Register **DEM-CHILD** eingerichtet. Der Zweck ist, die Instrumente zur Patientenbeurteilung kontinuierlich weiterzuentwickeln und zu verfeinern und das Auftreten jeder Form der NCL-Erkrankungen zu verfolgen. Weiterhin sollen detaillierte Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf betrieben werden, die Informationen über genetische Mutationen mit klinischen Daten verknüpfen.

Verwendete Literatur

Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials

Margaux C. Masten, Jonathan W. Mink & Erika F. Augustine Pages 1317-1322 | Received 31 Jul 2020, Accepted 12 Oct 2020, Published online: 01 Nov 2020

<https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1837110>

Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects

Tyler B. Johnson 1, Jacob T. Cain 1, Katherine A. White1, Denia Ramirez- Montealegre2, David A. Pearce 1,3* and Jill M. Weimer1,3* Published online: 19. February 2019

<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0138-8>

Therapeutic efficacy of antisense oligonucleotides in mouse models of CLN3 Batten disease

Jessica L. Centa1,2, Francine M. Jodelka1, Anthony J. Hinrich1, Tyler B. Johnson 3, Joseph Ochaba4, Michaela Jackson4, Dominik M. Duelli5, Jill M. Weimer3,6, Frank Rigo4 and Michelle L. Hastings, nature medicine Published online: 27. July 2020 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0986-1>

Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses

Alfried Kohlschütter1 · Angela Schulz1 · Udo Bartsch2 · Stephan Storch3 Published online: 15 March 2019 CNS Drugs (2019) 33:315–325 <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00620-8>

On the cusp of cures: Breakthroughs in Batten disease Research

Jon J. Brudvig1,2 and Jill M. Weimer1,2 Current Opinion in Neurobiology 2022, 72:48–54

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.08.003>

<https://beyondbatten.org/research/bbdf101/>, 7/12/2020

<https://www.theranexus.com/en/platform-and-products/drug-candidates.html>, 7/12/2020