

## Forschungsverbund Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL2TREAT)

*Der Verbund NCL2TREAT forscht zu Ursachen und Therapieansätzen bei lysosomalen Speichererkrankungen*

Der Forschungsverbund NCL2TREAT beschäftigt sich mit einer Gruppe von erblichen, progressiv neurodegenerativen Erkrankungen, den Neuronalen Ceroid-Lipofuscinosen (NCL, auch bekannt als Batten diseases). NCL sind die häufigste Ursache für Demenz im Kindesalter und sind von visuellen und motorischen Verlusten und Epilepsie begleitet. Klinisch werden die NCL nach dem Alter bei Auftreten der ersten Symptome in congenitale, infantile, spät-infantile, juvenile und adulte Formen unterteilt, denen bisher 13 verschiedene Gendefekte (CLN1-CLN14) zugeordnet werden konnten.

Die meisten dieser Gene codieren lösliche lysosomale Enzyme und lysosomale Membranproteine, Bestandteile der intrazellulär lokalisierten Lysosomen, die für den sequentiellen Abbau von Makromolekülen (Proteine, Lipide, Zuckerketten, Nucleinsäuren) in einem sauren Milieu bzw. für den Transport der Abbauprodukte aus den Lysosomen verantwortlich sind. Mutationsbedingte Funktionsverluste eines der 70 lysosomalen Enzyme oder der etwa 300 lysosomalen Membranproteine führen zur Akkumulation von spezifischen, nicht weiter umsetzbaren Zwischen- oder Endprodukten in den Lysosomen, die z. B. bei allen NCL aus Ceroid-Lipopigmenten und wenigen, spezifischen Proteinen bestehen.

Die chemische Zusammensetzung des Speichermaterials war namensgebend für die Klassifikation der derzeit etwa 60 bekannten lysosomalen Speichererkrankungen, als z. B. Mucopolysaccharidosen, Gangliosidosen, Cystinosen, oder NCL. Während die Inzidenz der einzelnen lysosomalen Speichererkrankungen zwischen 1:40.000 und 1:2.000.000 liegt, wird sie für alle lysosomalen Krankheiten zusammen derzeit auf 1:5.000 Neugeborene geschätzt. Die Verfügbarkeit verschiedenster Tiermodelle lysosomaler Speicherkrankheiten hat sowohl die Forschungen zum Verständnis der Pathogenese als auch die translationalen Aktivitäten wesentlich gefördert, die 1992 schließlich zur Entwicklung der ersten Enzyersatztherapie (EET) für Gaucher-Patienten führte.

Am Netzwerk NCL2TREAT, das im Februar 2016 seine Arbeit aufnahm, beteiligen sich



**Prof. Thomas Braulke**  
Koordinator NCL2TREAT  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Ärzte und Naturwissenschaftler der Universitäten Hamburg, Kiel und Bonn sowie aus dem Steinbeis-Transfer-Zentrum Rüsselsheim. Das Konsortium wird aus der Sektion Biochemie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) koordiniert.

Basierend auf der weltweit ersten intracerebroventrikulären EET bei CLN2-betroffenen Kindern am UKE, die zu einer deutlichen Stabilisierung des Krankheitsverlaufes führt, sollen im NCL2TREAT-Projekt mit Hilfe neuer apparativer Messmethoden (longitudinale Hirnvolumetrie) klinische Ergebnisparameter generiert werden, um die Entwicklung von Therapien für andere NCL-Formen zu beschleunigen. Dazu werden die Daten in einem internationalen NCL-Patientenregister in Zusammenarbeit mit den verschiedenen Patientenorganisationen in Hamburg erfasst. Die Kieler Forschergruppe etabliert eine EET am Mausmodell der CLN10-Krankheit, für deren großtechnische Enzymproduktion bereits verschiedene pharmazeutische Firmen Interesse zeigen.

Ein weiteres Projekt ist auf die Entwicklung und Synthese neuer Enzymsubstrate fokussiert, die eine schnellere und genauere Diagnostik für unterschiedliche NCL-Krankheiten auf Basis einer Multiplex-Massenspektroskopie aus Trockenblutproben ermöglicht, um die Patienten so früh wie möglich einer Therapie zuzuführen. Schließlich widmen sich Grundlagen-orientierte Projekte dem CLN6-Membranprotein, dessen Funktion nicht bekannt ist, bzw. dem Verständnis adaptiver Signalwege von dysfunktionalen Lysosomen zum Zellkern.

Die Arbeiten des NCL2TREAT-Netzwerkes fügen sich in die Aktivitäten eines europäi-

schen NCL-Forschungsverbundes (BATCure; [http://www.batcure.eu/home\\_page](http://www.batcure.eu/home_page)) und der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten deutsch-niederländischen Forschergruppe 2625 (Mechanisms of Lysosomal Homeostasis; <http://for2625-lysosomes.de/>) ein und profitieren voneinander.

### Aktuelle Publikationen

Volumetric description of brain atrophy in neuronal ceroid lipofuscinosis 2: Supratentorial gray matter shows uniform disease progression.

Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, Kohlschütter A, Schulz A. Am J Neuroradiol 2016; 37: 1938-43

Intraventricular Cerliponase Alfa Attenuates Neurologic Decline in CLN2 Disease. Schulz A, Specchio N, Gissen P, de los Reyes E, Cahan H, Slasor P, Kohlschütter A, Ajayi T, Jacoby J and the CLN2 Study Group. eingereicht

Natural history of late infantile CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 140 patients.

Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich O, Kosofsky B, Yohay K, Down M, Wittes J, Slasor P, Aiayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. eingereicht

### Kontakt:

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Braulke  
Kinderklinik des Universitätsklinikums  
Hamburg-Eppendorf,  
Sektion Biochemie  
Martinistr. 52, N27  
20246 Hamburg

Tel. +49 (0) 40 7410 – 54493

E-Mail: [braulke@uke.de](mailto:braulke@uke.de)

Website des Internationalen Centrums für lysosomale Speicherkrankheiten:

<http://www.icld-hamburg>