Neue Erkenntnisse zu angeborenen Epilepsien bei Kindern

Erfolgreich abgeschlossen: Projekt „Identifizierung und Klassifizierung molekulargenetischer Veränderungen bei Kindern mit therapieschweren, strukturellen und genetischen Epilepsien" wurde über vier Jahre von der Dietmar Hopp Stiftung mit insgesamt 310.000 Euro gefördert. Förderung erlaubte Einrichtung einer neuen Arbeitsgruppe und Professur am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg. Zahlreiche Artikel zu genetischen Ursachen von Entwicklungsstörungen mit Epilepsie veröffentlicht. Folgeprojekte, Studien und Patientenregister in Planung oder bereits angelaufen.

Die Bilanz kann sich sehen lassen: Im Rahmen eines nun abgeschlossenen, von der Dietmar Hopp Stiftung geförderten Projektes zu schwer behandelbaren, angeborenen Epilepsien bei Kindern hat die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Steffen Syrbe nachhaltig die Expertise im Bereich der kindlichen Epilepsien am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) ausgebaut. Mit Hilfe der Fördersumme von 310.000 Euro wurden unter anderem eine Sektion mit Professur für pädiatrische Epileptologie sowie ein grundlagenwissenschaftliches Labor eingerichtet, Patientenregister zu genetischen Ursachen angeborener Epilepsie-Syndrome aufgebaut und mehrere Studien durchgeführt. Aus den so gewonnenen Erkenntnissen sind insgesamt 32 Publikationen in namhaften Fachzeitschriften hervorgegangen.

Zuletzt erschienen ist ein Artikel im Journal *Neurology*, zu einem Epilepsie-Syndrom, das auf die Veränderung eines einzigen Gens (STXBP1) zurückgeht. „Dieses Grundlagenwissen um die genetischen Ursachen angeborener Epilepsien ist essentiell für die Durchführung von Therapiestudien bei diesen seltenen Erkrankungen. Nur wenn wir den Defekt kennen, können wir an zielgerichteten Therapien forschen. Bisher lassen sich nur die Symptome mehr oder weniger gut behandeln", sagt Prof. Syrbe, Leiter der Sektion für Pädiatrische Epileptologie an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie und Nephrologie des UKHD. Im Rahmen des Projekts untersuchte er mehrere Gene, die schon als Verursacher der Epilepsien bekannt waren, sowie neue Kandidaten, bei denen eine Beteiligung vermutet oder neu beschrieben wurde. Dazu sammelte das Team Daten von Patienten mit gleichen Epilepsieformen und nahm genetische Abgleiche vor. Auf dieser Basis charakterisierten die Heidelberger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Funktion von zahlreichen Genen, deren Veränderungen zu jeweils vergleichbaren Entwicklungsstörungen und überlappenden Krankheitsbildern führen.

Rund 2.500 Kinder unter fünf Jahren erkranken jährlich in Deutschland an Epilepsie. Einem Drittel dieser Kinder kann derzeit mit Medikamenten nicht ausreichend geholfen werden und von diesen entwickelt ebenfalls etwa ein Drittel weitere neurologische Störungen wie eine geistige Behinderung oder Autismus. „Wir kennen Kinder mit schweren genetischen Epilepsien, die mehrere Hundert epileptische Anfälle am Tage erleiden. Das beeinträchtigt die Lebensqualität der Kinder massiv und macht eine gesunde Entwicklung unmöglich. Zudem ist es eine schwere Belastung für die ganze Familie. Wir benötigen dringend neue Therapieansätze, die an den häufig genetischen Ursachen ansetzen", so Prof. Syrbe.

Das Wissen um die Genetik ist zwar ein maßgeblicher, allerdings nur ein erster Schritt, um die Fehlsteuerung im Gehirn zu verstehen. Die Arbeitsgruppe entwickelte und züchtete daher sogenannte Hirn-Organoide, Miniorgane aus menschlichen Zellen. An diesen Modellen können zukünftig die molekularen Mechanismen der jeweiligen Epilepsieform an sich entwickelnden menschlichen Nervenzellen erforscht und geeignete Wirkstoffkandidaten getestet werden. Ebenfalls unerlässlich und ohne genetische Charakterisierung nicht möglich, ist der Blick auf die Entwicklung der jungen Patientinnen und Patienten über mehrere Jahre, ihr Krankheitsverlauf, Begleitsymptome, Erfolge und Misserfolge der eingesetzten Therapien. Dazu war ebenfalls Pionierarbeit nötig: Das Team baute elektronische Datenbanken für die Registrierung von Patientengruppen mit angeborenen Epilepsien, wie dem Aicardi-Syndrom, auf. Auf dieser Grundlage schlossen die Forschenden weitere Syndrome, die auf Veränderungen eines einzelnen Gens zurückgehen – u.a. der Gene *STXBP1, ATP7A, CDKL5* und *WDR45* – ein und starteten in Kooperation mit Selbsthilfegruppen erste Registerstudien zu diesen Krankheitsbildern. Die in renommierten Fachzeitschriften veröffentlichten Erkenntnisse dienen nun wiederrum als Grundlage für weitere Forschungsaktivitäten.

Das Team nahm außerdem genetische Analysen an Hirngewebe von mehr als 70 Patientinnen und Patienten vor. Die Gewebeproben waren bei epilepsie-chirurgischen Eingriffen entnommen worden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wiesen nach, dass im betroffenen Gewebe zum Teil ein Mosaik von Nervenzellen mit einer Epilepsie verursachenden genetischen Veränderung und solchen ohne entsprechende Veränderung vorliegt. „Dieses Ergebnis bedeutet, dass die ursächliche Genveränderung nicht von Anfang an in den Keimzellen vorhanden war, sondern erst später während der

Embryonalentwicklung auftrat und somit nur bestimmte Zellen im Gehirn betrifft. Sie kann damit durch die genetische Analyse anderer Körperzellen nicht nachgewiesen werden“, erläutert Prof. Syrbe. Einige Patientinnen und Patienten konnten aufgrund der Ergebnisse in Studien zu zielgerichteten Therapien eingeschlossen werden. Eine eigene Therapiestudie für betroffene Kinder mit angeborenen Veränderungen in sogenannten Onkogenen, die das Risiko für Krebserkrankungen erhöhen und zunehmend mit schweren Epilepsien in Verbindung gebracht werden, ist in Vorbereitung.

„Insgesamt hat unsere Arbeit im Rahmen der Unterstützung durch die Dietmar Hopp Stiftung und der daraus entstandenen Studien das Wissen um angeborene schwere Epilepsien enorm erweitert und Wege für zukünftige passgenaue Therapien aufgezeigt“, so der Neuropädiater Prof. Syrbe. Die Ergebnisse überzeugten zudem im Wettbewerb um weiterführende Förderungen beispielsweise durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Publikation:

Syrbe, Steffen. "Developmental and epileptic encephalopathies – therapeutic consequences of genetic testing" Medizinische Genetik, vol. 34, no. 3, 2022, pp. 215-224. DOI: https://doi.org/10.1515/medgen-2022-2145.

Krey I, von Spiczak S, Johannesen KM, Hikel C, Kurlemann G, Muhle H, Beysen D, Dietel T, Møller RS, Lemke JR, Syrbe S. L-Serine Treatment is Associated with Improvements in Behavior, EEG, and Seizure Frequency in Individuals with GRIN-Related Disorders Due to Null Variants. Neurotherapeutics. 2022 Jan;19(1):334-341. DOI: 10.1007/s13311-021-01173-9. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34997442; PMCID: PMC9130352.

Thalwitzer KM, Driedger JH, Xian J, Saffari A, Zacher P, Bölsterli BK, Ruggiero SM, Sullivan KR, Datta AN, Kellinghaus C, Althaus J, Wiemer-Kruel A, van Baalen A, Pampel A, Alber M, Braakman HMH, Debus OM, Denecke J, Hobbiebrunken E, Breitweg I, Diehl D, Eitel H, Gburek-Augustat J, Preisel M, Schlump JU, Laufs M, Mammadova D, Wurst C, Prager C, Löhr-Nilles C, Martin P, Garbade SF, Platzer K, Benkel-Herrenbrueck I, Egler K, Fazeli W, Lemke JR, Runkel E, Klein B, Linden T, Schröter J, Steffeck H, Thies B, von Deimling F, Illsinger S, Borggraefe I, Classen G, Wieczorek D, Ramantani G, Koelker S, Hoffmann GF, Ries M, Helbig I, Syrbe S. Natural History and Developmental Trajectories of Individuals With Disease-Causing Variants in STXBP1. Neurology. 2023 Aug 29;101(9):e879-e891. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207550. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37407264.

Pressemitteilung

17.10.2023
Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg

Weitere Informationen

- Universitätsklinikum Heidelberg
- Dietmar Hopp Stiftung