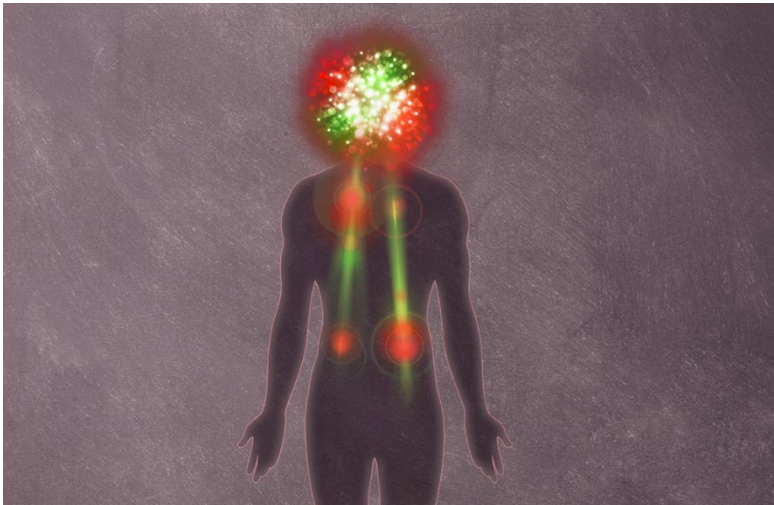




Neurowoche 2018  
Berlin  
30. Okt. 03. Nov. 2018

Symposium  
TSC Ein Leben lang erfolgreich behandeln

# TSC eine facettenreiche Herausforderung



Dr. Christoph Hertzberg

**Vivantes**

# Disclaimer

- Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg unterstützt das Referat.

Novartis Pharma GmbH ist jedoch nicht für den Inhalt des Referates verantwortlich. Thema und Inhalt des Referates obliegen der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

- Dr. Hertzberg erhielt Förderungen, persönliche Zuwendungen und nicht finanzielle Unterstützung von Novartis
- Er beteiligte sich
  - An EXIST Phase 3 Studien und
  - der internationalen prospektiven TOSCA-Registerstudie

# Geschichte der Tuberösen Sklerose

## Erstbeschreibungen

### 1880 Bourneville<sup>1</sup>

Zusammenhang neurologische Symptome & kortikale „Knollen“ (*Sclérose tubéreuse*)

### 1908 Vogt<sup>2</sup>

„*Adenoma sebaceum*“, gehäuft bei mental retardierten Patienten mit epileptischen Anfällen

## Anerkennung als eigenständige Krankheit mit multipler Organbeteiligung

### 1913 Berg<sup>3</sup>

erkennt Vererbbarkeit

### 1990er Jahre<sup>2</sup>

Entdeckung zweier beteiligter Genloci  
Chr. 9q34 : *TSC1*-Gen  
→Hamartin  
Chr.16p13.3: *TSC2*-Gen  
→Tuberin

## Aufklärung des von TSC1-TSC2 regulierten Signalwegs

Folge: Entwicklung molekularer zielgerichteter Therapien, wie Everolimus

spätes 19. Jahrhundert

20. Jahrhundert

frühes 21. Jahrhundert

<sup>1</sup>Bourneville DM 1880, *Arch Neurol (Paris)* 1:81-91; <sup>2</sup>Curatolo P 2008; *Handbook of Clinical Neurology* 87 (3rd series) Chapter 9 129-51;

<sup>3</sup>Berg H 1913, *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 19 (1) 528-539

# Tuberöse Sklerose (TSC) – Häufigkeit und Ursache

- Seltene autosomal-dominante Systemerkrankung
- Die Prävalenz von TSC liegt bei 1/6.000 bis 1/10.000.<sup>1-4</sup> Weltweit sind etwa 1,5 Millionen Menschen betroffen.<sup>4</sup>
- In Deutschland leben ca. 8.000 TSC-Betroffene
- Ursache sind inaktivierende Mutationen im *TSC1*- und/oder *TSC2*-Gen. *TSC1* und *TSC2* codieren für zwei Tumorsuppressorproteine, die im Komplex als physiologischer Inhibitor des mTOR-Signalwegs fungieren.<sup>5,6</sup>
- Genmutation im *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC1/2)
  - 70% spontane Neumutation, v.a. *TSC2* (Chr. 16p13.3) → Tuberin
  - 30% autosomal-dom. vererbt, v.a. *TSC1* (Chr. 9q34) → Hamartin<sup>7</sup>
- Ein Funktionsverlust dieses natürlichen Inhibitors führt zur konstitutiven Aktivierung des mTOR-Signalwegs.<sup>7</sup>

TSC = tuberöse Sklerose.

1. Franz DN et al. *Neuropediatrics*. 2010;41:199-208. 2. Dixon BP et al. *Nephron Exp Nephrol*. 2011;118:e15-e20. 3. Dabora SL et al. *Am J Hum Genet*. 2001;68:64-80. 4. Franz DN, Capal JK. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):51. 5. Laplante M, Sabatini DM. *J Cell Sci*. 2009;122:3589-3594. 6. Inoki K, Guan KL. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R94-100. 7. Curatolo P 2008, *Lancet* 372:657-68. 8. Kwiatkowski DJ, Manning BD. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec No. 2:R251-8.

# Klinische Präsentation

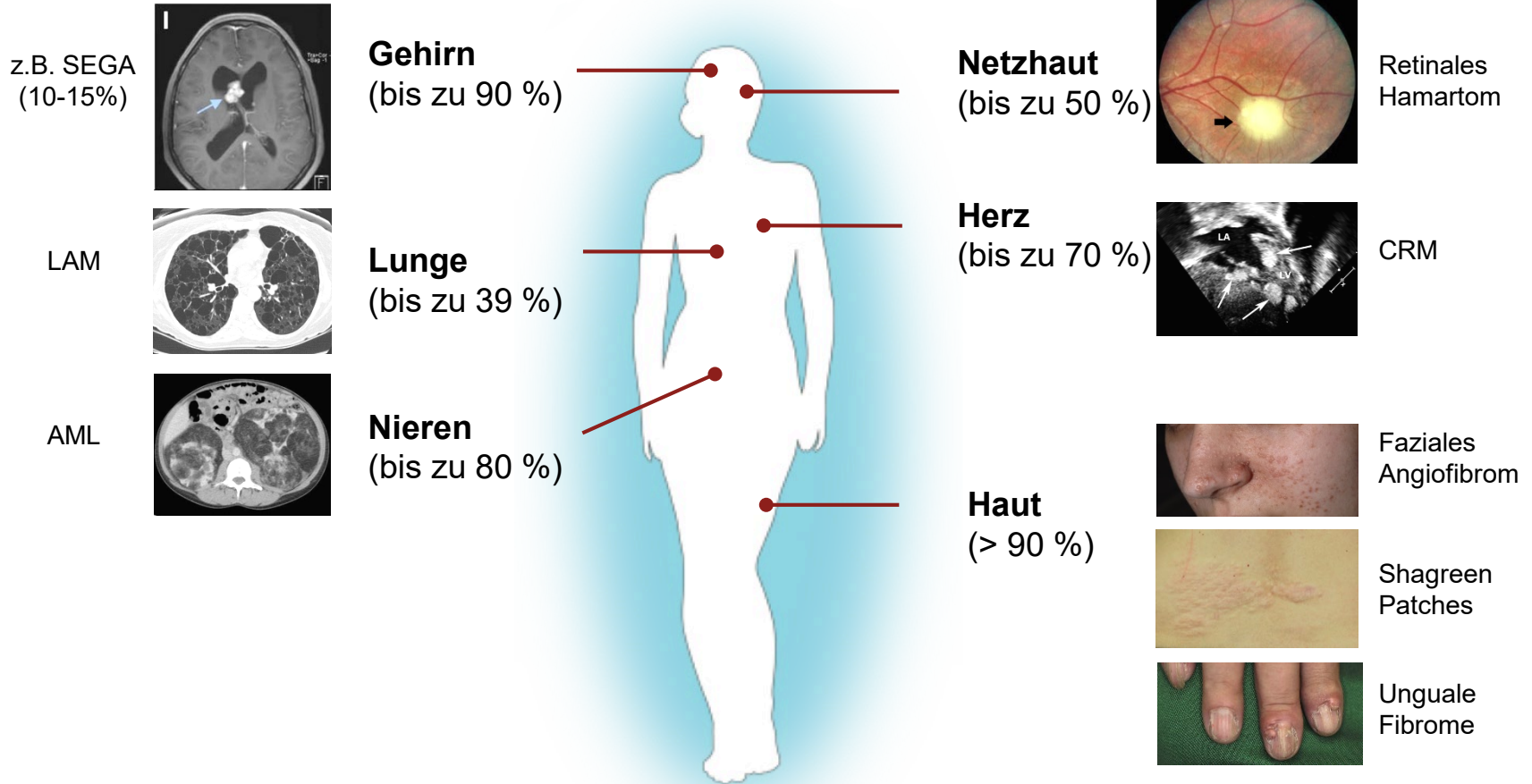
- Bildung von Hamartomen in multiplen Organsystemen<sup>1</sup>
- Nahezu alle Organe können betroffen sein, die meisten Patienten zeigen vor allem
  - neurologische Manifestationen (einschließlich Krampfanfällen)
  - neurologische Entwicklungsstörungen (z.B. intellektuelle Behinderung und Autismus)
  - Läsionen im Gehirn (z.B. subependymale Riesenzellastrozytome)
  - Tumoren der Nieren (Angiomyolipome und renale Zysten)
  - Tumoren der Haut (z.B. faziale Angiofibrome)
- Multiple bilaterale Angiomyolipome sind die führende Ursache der Mortalität bei TSC-Patienten.<sup>2</sup>

Hamartome = benigne Tumoren aus normalen reifen Gewebezellen.

1. Franz DN, Capal JK. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):51.

2. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1184:87-105.

# Häufigkeit klinischer Manifestationen

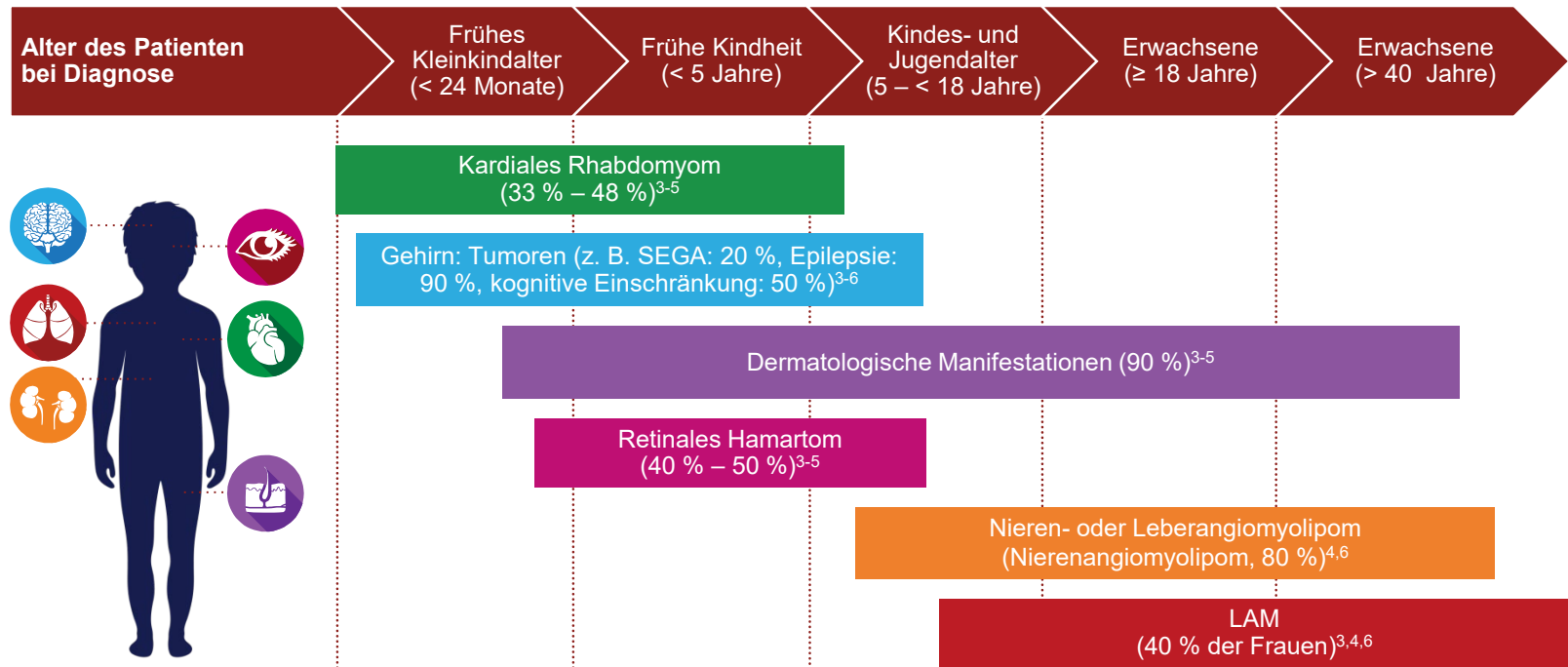


AML = Angiomyolipom; CRM = kardiales Rhabdomyom; LAM = Lymphangiomyomatose; SEGA = subependymales Riesenzellastrozytom; TSC = tuberöse Sklerose.

Bildquelle: Northrup H, et al *Pediatr Neurol* 2013;49:243-254.

# Einsetzen der TSC-Manifestationen im Laufe eines Patientenlebens

TSC ist eine Erkrankung mit einer hohen Morbiditätsrate und einem  $\approx$  5-fach erhöhten Sterberisiko.<sup>1,2</sup>



LAM = Lymphangioliomyomatose; SEGA = subependymales Riesenzellastrozytom; TSC = Tuberöse Sklerose.

1. Eijkemans MJC et al. Am J Kidney Dis. 2015;66:638-645. 2. Webb DW et al. Dev Med Child Neurol. 1996;38:146-155. 3. Franz DN. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11:1181-1192. 4. Crino PB et al. N Engl J Med. 2006;355:1345-1356. 5. Chu-Shore CJ et al. Epilepsia 2010;51:1236-1241. 6. Budde K, et al. Am J Kidney Dis. 2012;59:276-283.

# Diagnostik der Tuberösen Sklerose

## Diagnose anhand Diagnose-Kriterien (überarbeitete Gomez-Kriterien)<sup>1</sup>

- Ein einzelnes Kriterium reicht **nicht** für die Diagnose aus.
- Gesicherte Diagnose TSC nur bei Vorliegen mehrerer Kriterien (siehe nachfolgende Tabelle).

## Mutationsnachweis von *TSC1* oder *TSC2* („Superkriterium“)<sup>1</sup>

- Die Identifizierung einer pathogenen Mutationen im Gen *TSC1* oder *TSC2* in normalem Gewebe ist für die definitive Diagnose ausreichend
- Definition pathogene Mutation: Sequenzvariante, die definitiv die Bildung von *TSC1* oder *TSC2* verhindert (z.B. *missense* Mutationen), andere Varianten können mit der klinischen Diagnose konsistent sein, sind aber **nicht** diagnostisch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Northrup H et al 2013, *Pediatr Neurol* 49:243-54



# Überarbeitete Gomez-Kriterien<sup>1</sup>

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Hypomelanotische Flecken ( $\geq 3$ , $\geq 5$ mm)	Konfertiläsionen
Faziale Angiofibrome ( $\geq 3$ ) oder Kopfplaques	Intraorale Fibrome ( $\geq 2$ )
Chagrinfleck	Zahnschmelzgrübchen ( $\geq 3$ )
Unguale Fibrome ( $\geq 2$ )	Retinale achromatische Flecken
Multiple retinale Hamartome	Multiple renale Zysten
Kortikale Dysplasien ( $\geq 2$ )*	Nicht-renale Hamartome
Subependymale Knötchen (SEN) ( $\geq 2$ )	
Kardiale Rhabdomyome ( $\geq 1$ )	
Lymphangioliomyomatose (LAM)**	
Renale Angiomyolipome ( $\geq 2$ )**	
Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) ( $\geq 2$ )	

\* Einschließlich kortikaler Tubera oder Veränderungen der weißen Substanz

\*\* Bei gemeinsamem Vorliegen von AML und LAM zählen diese zusammen als 1 Hauptkriterium

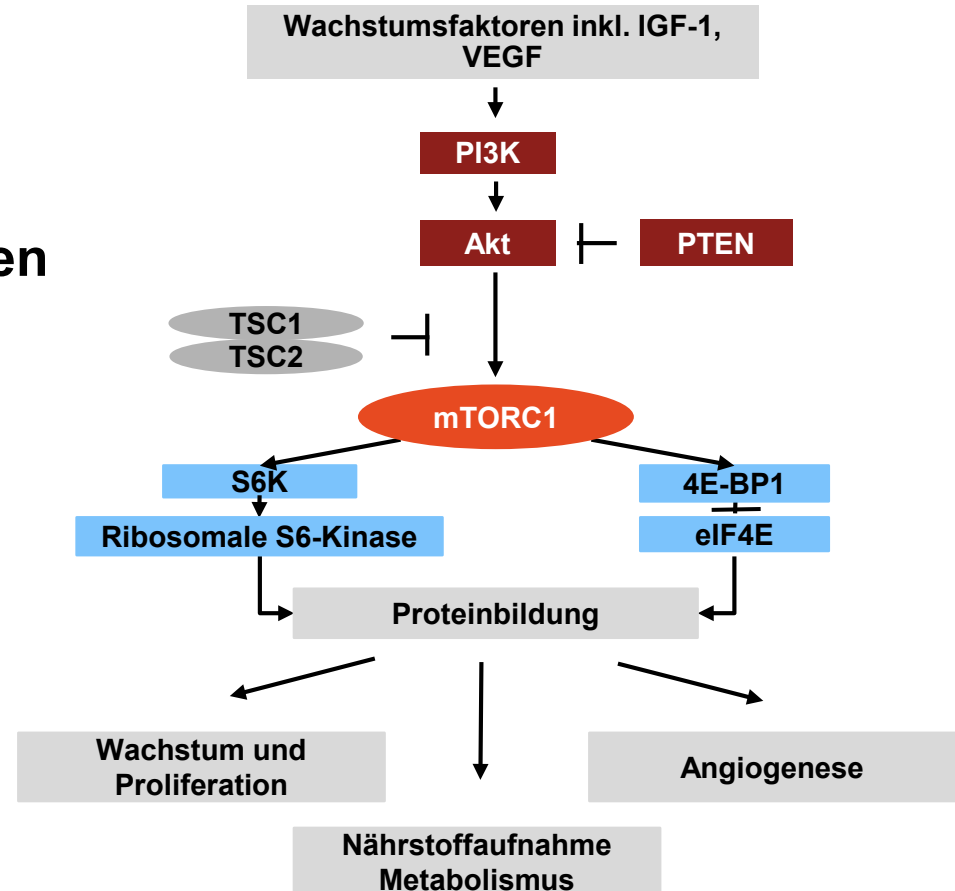
**TSC definitiv:** 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium +  $\geq 2$  Nebenkriterien

**TSC Verdacht:** 1 Hauptkriterium oder  $\geq 2$  Nebenkriterien

# Genetik – Der mTOR-Signalweg

**Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg reguliert verschiedene Zellfunktionen wie:**

- Wachstum, Proliferation
- Metabolismus und
- Angiogenese<sup>1-5</sup>



AKT = Proteinkinase B; (eIF-)4E = eukaryotic translation initiation factor 4E; IGF = Insulin like Growth Factor; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; PI3K = Phospholinosityl-3-Kinase; PTEN = Phosphatase and TENSin Homologue; S6K1 = Kinase, die ribosomale Untereinheit S6 aktiviert; TSC = Tuberous Sclerosis Complex; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; 4E-BP1 = 4E-Binding Protein.

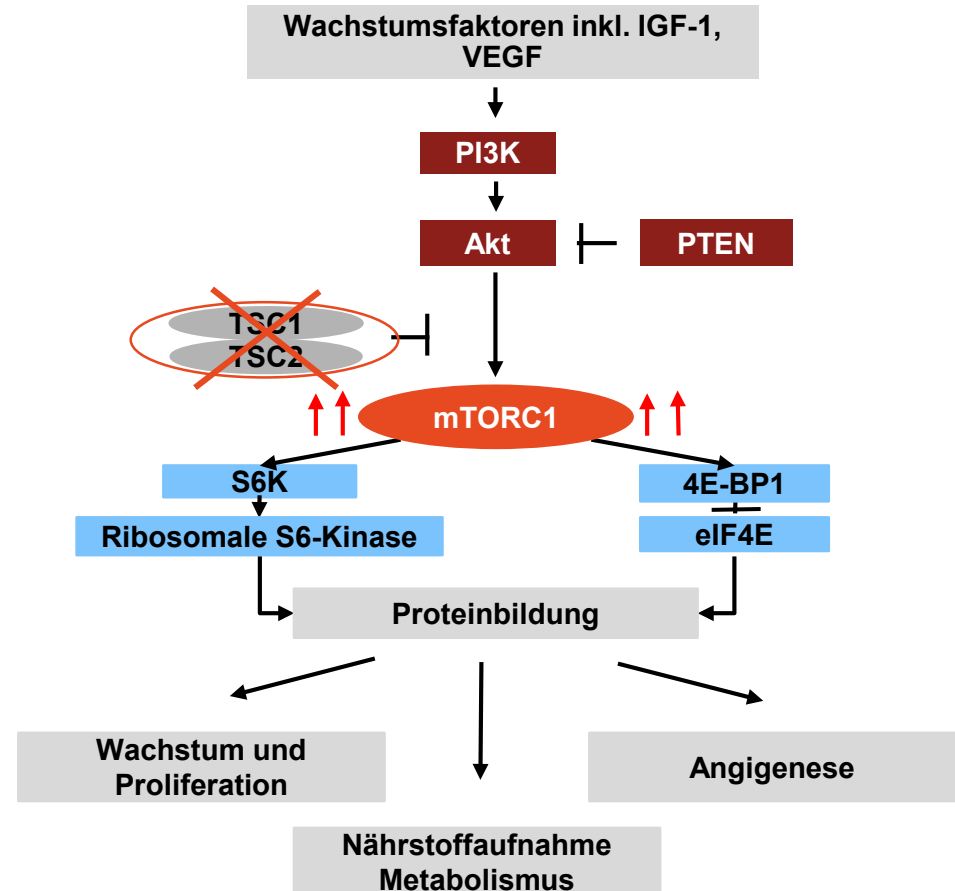
**Abbildung modifiziert nach:**

1. Curatolo P et al. 2008, Lancet, 372:657-68. 2. Burstein HJ 2011, Semin Oncol; 38:Suppl2:S17-S24. 3. Johnston et al. 2006, Clin Cancer; 12: 1061S-1068S. 4. Schiff et al. 2004, Clin Cancer Res; 331S-336S. 5. Fang et al. 2011, Swiss Med Wkly; 141: W13231.

# Genetik – Tuberoöse Sklerose

## Bei Tuberöser Sklerose Funktionsverlust von TSC1/2<sup>1</sup>:

- Ausfall natürlicher mTOR-Inhibition
- Überaktivierung von mTOR
- Unkontrolliertes Zellwachstum und Tumorentstehung



AKT = Proteinkinase B; (eIF-)4E = eukaryotic translation initiation factor 4E; IGF = Insulin like Growth Factor; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; PI3K = Phospholinosityl-3-Kinase; PTEN = Phosphatase and TENsin Homologue; S6K1 = KInase, die ribosomale Untereinheit S6 aktiviert; TSC = Tuberous Sclerosis Complex; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; 4E-BP1 = 4E-Binding Protein.

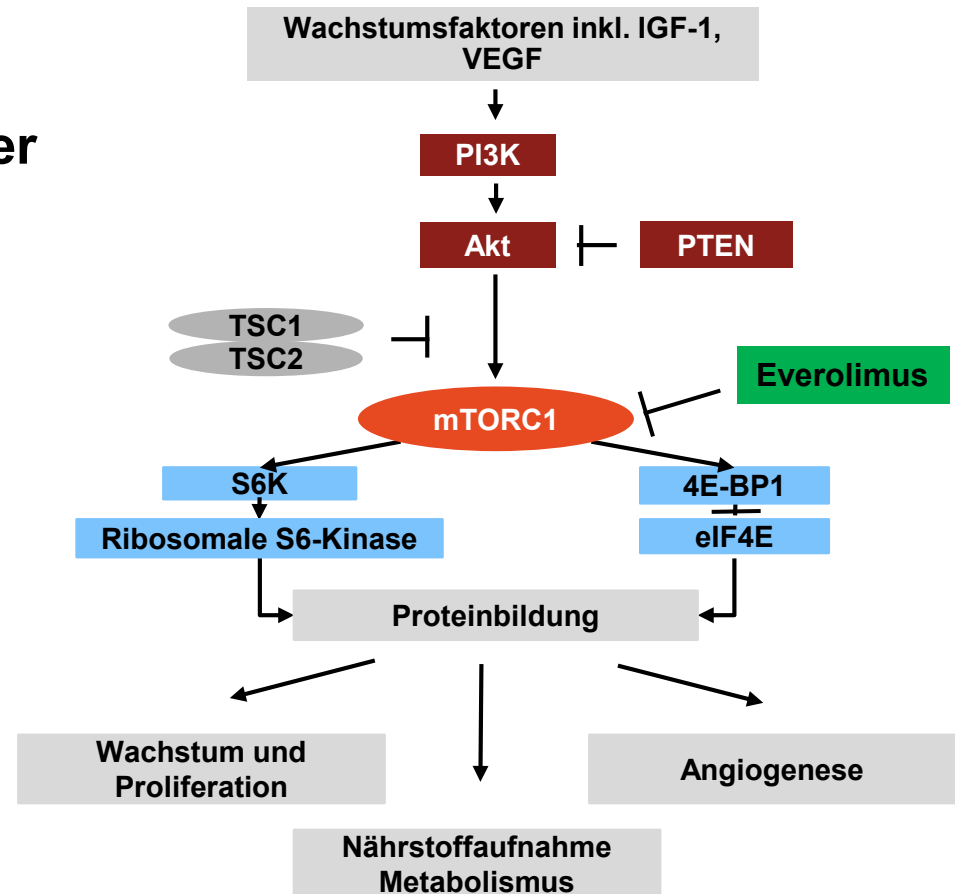
Abbildung modifiziert nach:

1. Curatolo P et al. 2008, Lancet, 372:657-68. 2. Burstein HJ 2011, Semin Oncol; 38:Suppl2:S17-S24. 3. Johnston et al. 2006, Clin Cancer; 12: 1061S-1068S. 4. Schiff et al. 2004, Clin Cancer Res; 331S-336S. 5. Fang et al. 2011, Swiss Med Wkly; 141: W13231.

# Zielgerichtete Therapie mit Everolimus

## Regulierung unkontrollierter mTOR-Aktivität durch den externen mTOR-Inhibitor Everolimus<sup>2-4</sup>

- Kompensation des Funktionsausfalls von TSC1/2
- Antiproliferative und antiangiogene Wirkung
- Ursachenorientierte Therapie



AKT = Proteinkinase B; (eIF-)4E = eukaryotic translation initiation factor 4E; IGF = Insulin like Growth Factor; mTOR = mammalian Target Of Rapamycin; PI3K = Phospholinosityl-3-Kinase; PTEN = Phosphatase and TENsin Homologue; S6K1 = Kinase, die ribosomale Untereinheit S6 aktiviert; TSC = Tuberous Sclerosis Complex; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; 4E-BP1 = 4E-Binding Protein.

Abbildung modifiziert nach:

1. Curatolo P et al. 2008, Lancet, 372:657-68.
2. Burstein HJ 2011, Semin Oncol; 38:Suppl2:S17-S24.
3. Johnston et al. 2006, Clin Cancer; 12: 1061S-1068S.
4. Schiff et al. 2004, Clin Cancer Res; 331S-336S.
5. Fang et al. 2011, Swiss Med Wkly; 141: W13231.

# Everolimus Anwendungsgebiete bei TSC

Everolimus ist ein oraler mTOR-Inhibitor, der indiziert ist zur Behandlung von

- TSC-assoziiertem subependymalem Riesenzellastrozytom (**SEGA**) bei Kindern und Erwachsenen<sup>1,2</sup>
- TSC-assoziiertem renalem Angiomyolipom (**AML**) bei Erwachsenen<sup>1</sup>
- TSC-assoziierten **refraktären Krampfanfällen** bei Patienten ab 2 Jahren<sup>2</sup>

1. Fachinformation Votubia® Tabletten, Stand Juli 2017.

2. Fachinformation Votubia® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Stand Oktober 2017.