

- ▶ Bei der hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie führt ein genetisch bedingter **Mangel am Signalprotein Ektodysplasin A1** dazu, dass sich während der Entwicklung im Mutterleib die Schweißdrüsen und andere Hautanhangsgebilde sowie die Anlagen der Zähne nicht richtig bilden.
- ▶ Wer **keine Schweißdrüsen** hat, der ist unfähig zu schwitzen, was im Sommer oder bei fieberhaften Infekten lebensgefährlich sein kann.
- ▶ In allen Fällen, in denen **das fehlende Protein** zu Beginn des letzten Schwangerschaftsdrittels **ins Fruchtwasser verabreicht** wurde, kam es zur Normalisierung der Schweißdrüsenbildung mit dauerhafter Schwitzfähigkeit.



Vorgeburtlicher Proteinersatz zur Behandlung der ektodermalen Dysplasie

Sigrun Wohlfart, Ralph Meiller, Johanna Hammersen, Jung Park, Johannes Menzel-Severing, Volker O Melichar, Kenneth Huttner, Ramsey Johnson, Florence Porte, Holm Schneider, **Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study.** Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1):7

Iris Körber, Ophir D Klein, Patrick Morhart, Florian Faschingbauer, Dorothy K Grange, Angus Clarke, Christine Bodemer, Silvia Maitz, Kenneth Huttner, Neil Kirby, Caroline Durand, Holm Schneider, **Safety and immunogenicity of Fc-EDA, a recombinant ectodysplasin A1 replacement protein, in human subjects.** Br J Clin Pharmacol 2020; 86(10):2063–9

Autor: Univ.-Prof. Dr. med. Holm Schneider, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

Am Beispiel der X-chromosomalen hypohidrotischen ektodermalen Dysplasie (XLHED) haben wir in den letzten Jahren eine völlig neue Behandlungsmöglichkeit für Malformationen untersucht: die medikamentöse Stimulation der Entwicklung anatomischer Strukturen, die in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft angelegt werden, speziell der Schweißdrüsen und der bleibenden Zähne.

XLHED, die häufigste ektodermale Dysplasie, wird durch einen umschriebenen Gendefekt auf dem X-Chromosom verursacht. Dieser bewirkt das Fehlen des Signalproteins Ektodysplasin A1 (EDA1), weshalb sich Haare, Zähne, aber auch die Schweißdrüsen nicht richtig ausbilden: Viele männliche Betroffene haben nirgendwo am Körper Schweißdrüsen und können folglich überhaupt nicht schwitzen.¹ Deshalb kommt es bei Hitze, banalen Infekten oder körperlicher Anstrengung leicht zu einem Wärmestau – bis hin zum lebensbedrohlichen Hitzschlag. XLHED ist

bislang nicht heilbar. Fehlende Zähne lassen sich durch Prothesen ersetzen, fehlende Haare durch eine Perücke. Eine Überhitzung jedoch ist nur dann vermeidbar, wenn die Patienten sich selbst helfen können und zum Beispiel rechtzeitig mit kaltem Wasser ihren Körper kühlen. Für betroffene Säuglinge und Kleinkinder, die dazu noch nicht imstande sind, besteht an warmen Sommertagen, aber auch bei banalen fieberhaften Infekten jedes Mal Lebensgefahr.

Entscheidend: der Zeitpunkt

XLHED kann schon viele Wochen vor der Geburt durch eine Ultraschalluntersuchung der Zahnanlagen zuverlässig festgestellt werden, was frühzeitige Behandlungsoptionen eröffnet. Deshalb haben wir ein EDA1-Ersatzprotein, gekoppelt an die Fc-Komponente humaner Antikörper, zunächst in einer multizentrischen Studie an betroffenen Neugebo-

renen getestet. Dabei zeigte sich, dass das Medikament gut vertragen wird², nach der Geburt aber leider zu spät kommt. Aus unseren Untersuchungen an Tiermodellen der XLHED (Maus, Hund)^{3, 4} wissen wir jedoch, dass eine einzige Gabe des Proteins zum richtigen Zeitpunkt vor der Geburt genügt, um eine normale Schweißdrüsenbildung sowie eine Mehrung der Zahnanlagen zu bewirken. Erfolgreiche Heilversuche an betroffenen Kindern, die nun eine normale Zahl an Schweißdrüsen aufweisen und dauerhaft schwitzen können⁵, haben dies bestätigt. Dabei wurde das Protein ab der 26. Schwangerschaftswoche ein- oder mehrfach ins Fruchtwasser injiziert, von wo es – da Feten regelmäßig Fruchtwasser schlucken – über die Darmwand ins Blut und so zu den Wirkorten gelangt (**Abb.**). Das Besondere an der neuen Behandlungsmethode ist das Vehikel, mit dem das Ersatzprotein in den fetalen Blutkreislauf transportiert wird: die Fc-Komponente

von Antikörpern. Für diese existiert im kindlichen Darm ein spezieller Aufnahme-mechanismus über den neonatalen Fc-Rezeptor, der im Säuglingsalter Antikörper aus der Muttermilch ins Blut des Kindes befördert und schon vorgeburtlich nutzbar ist.

Alle präklinischen Daten und die Ergebnisse unserer Heilversuche *in utero* an fünf Patienten weisen darauf hin, dass es sich um eine Behandlung mit besonderer Effektstärke handelt: Wenn im passenden Zeitfenster verabreicht, führte sie bisher in jedem Fall zu einer ausreichenden Zahl funktionstüchtiger Schweißdrüsen. So aussichtsreich wie wissenschaftlich geboten ist deshalb die Prüfung des Therapieverfahrens an einer größeren Gruppe von XLHED-Patienten: eine Phase-II/III-Studie mit dem Ziel, das weltweit erste Medikament zur vorgeburtlichen Therapie eines Gendefektes zur Zulassung zu bringen. Diese Studie soll im Sommer 2021 beginnen.

Weitere Anwendungsgebiete

Unser Konzept der pränatalen Gabe eines Fc-gekoppelten therapeutischen Proteins ins Fruchtwasser kommt aber auch für die Behandlung anderer Krankheiten und Entwicklungsstörungen in Frage. Zu denken wäre da zum Beispiel an jene Spaltbildungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbe-

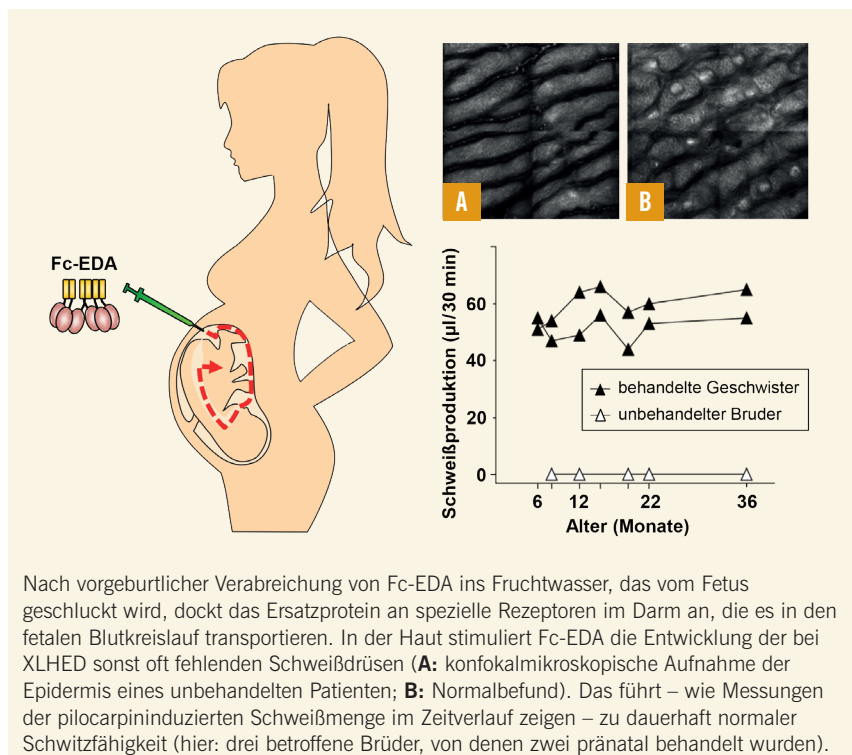


Abb.: Ektodysplasie A1-Proteinersatz als Therapie bei ektodermaler Dysplasie

reich, die genetisch bedingt sind und durch Aktivierung einer bestimmten Signalkaskade vorgeburtlich geschlossen werden könnten, ebenso wie an frühmanifeste lysosomale Speicherkrankheiten, um zu verhindern, dass schon *in utero* Organe irreversibel geschädigt werden, oder an

angeborene Ichthyosen, bei denen das perinatale Zustandsbild eines Kollodiumbabys so vielleicht vermeidbar wäre. ■

- 1 Wohlfart S et al., Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1):7
- 2 Körber L et al., Br J Clin Pharmacol 2020; 86(10):2063–69
- 3 Hermes et al., J Invest Dermatol 2014; 134:2985–87
- 4 Margolis et al., J Pharmacol Exp Ther 2019; 370:806–13
- 5 Schneider et al., N Engl J Med 2018; 378(17):1604–10

Holm Schneider ist Professor für Kinder- und Jugendheilkunde, Neonatologe und Leiter des interdisziplinären Zentrums für Ektodermale Dysplasien (ZEDER) am Universitätsklinikum Erlangen. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt in der Aufklärung genetisch bedingter Entwicklungsstörungen, die sich schon vor der Geburt manifestieren, sowie in der Erforschung kausaler Therapieansätze insbesondere für Genodermatosen wie die Epidermolysis bullosa, konnatale Ichthyosen und ektodermale Dysplasien.

