



## **D313Y**

**– Ein Beispiel für eine umstrittene Fabry-Variante**

Dr. Berthold Wilden & Natascha Sippel-Schönborn  
MFSH e.V. (Deutschland)

# Patientengeschichten

## - wie wir dazu kamen



- mein 1. MFSH-Treffen in März 2019
- traf eine Patientin, die zur gleichen Zeit wie ich diagnostiziert wurde
- wie ich ein Jahr in Therapie
- Aussage dieser Patientin  
„Einige Ärzte sagen, dass ich nicht wirklich an Morbus Fabry erkrankt bin.“

# Patientengeschichten

## - wie wir dazu kamen



- traf im Nov 2019 Patientin, die nur kleine Strecken gehen konnte
- war lange Zeit an den Rollstuhl gebunden
- Schmerzen begannen im Alter von 4 Jahren
- Herzschrittmacher mit 19, Behinderung mit 29, Diagnose mit 30
- ohne Rollstuhl nach 4 Jahren Therapie
- Mutter eines Sohnes, dessen Symptome begannen, als er 3 Jahre alt war!

Ihre Geschichte hat mich tief berührt

# Patientengeschichten

## - wie wir dazu kamen



- nächstes MFSH-Jahrestreffen im März 2020
- beide Frauen wieder getroffen
- beide haben von ihren Ärzten erfahren, dass ihre Variante nicht die echte Fabry-Krankheit ist
- Wie ist das möglich!?!?
- Ich wollte wissen:
  - Gibt es noch mehr Patienten?
  - Wie erklären sich die Ärzte das?

Wir haben eine Umfrage gestartet ...

# Die häufigsten Argumente der Ärzte



- hohe Restaktivität des Enzyms
- keine oder fast keine Gb3- oder Lyso-Gb3-Despositen
- hohe Allelfrequenz in der Population
- keine kranken Männer
- eine andere Krankheit muss der Auslöser sein

Wir wollten überprüfen, ob ...

# Recherche zu Veröffentlichungen



- gründeten ein Literatur-Rechercheteam
- wollten sehen, wo steht, dass D313Y keine Fabry-Krankheit verursacht
- begannen Veröffentlichungen zu lesen
- führten umfangreiche Recherchen durch

## Weitere Patienten



- weiblich, 20 Jahre, Schmerz beginnen im Alter von 10 Jahren
- wandernde Schmerzen, hauptsächlich in den Gelenken
- im Alter von 17 Jahren konnte sie wegen der Schmerzen kaum noch schreiben
- die Finger wurden manchmal tiefblau oder durchscheinend weiß, begann oft zu kollabieren
- Diagnose: Fibromyalgie

## Ein betroffener Mann?



- Herzbiopsie bei Ihrem Vater zur gleichen Zeit
- Herzschmerzen seit dem Alter von 20 Jahren
- dickes Herz trotz 10-jähriger Therapie
- neben D313Y wurden 3 monogenetische Herzvarianten festgestellt, die allein keine Probleme verursachen konnten
- da es keine Therapie für die Herzvarianten gab, blieb nur die Fabry-Therapie
- nach mehreren Jahren der Therapie arbeitet er wieder vollzeitig

Ein wichtiger Patient ...



## Die gleiche Krankheit?



- ja, Fabry-Krankheit D313Y
- Die Tochter wurde auch behandelt
- es ging ihr auch immer besser
- sie studiert nun und wohnt im 2. Stock
- heute kann sie die Treppe hochspringen

## Diese Patienten sollten motivieren, genauer hinzuschauen



- weiblich, Anfang 40 - eine der kränksten Patientinnen, die ich kenne
- Schmerzen seit früher Kindheit
- starke Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen
- hat viele ihrer Fähigkeiten verloren, Schwierigkeiten beim Lesen und beim Finden von Worten
- musste die meiste Zeit im Bett liegen und brauchte eine Krankenschwester
- nach 4 Jahren Therapie hat sie bereits viele Fähigkeiten wiedererlangt und ihre Lebensqualität verbessert sich

Wunder oder Placebo-Effekt ...

# Niemals spätes Auftreten



- männlich, 10 Jahre - Durchfall von Geburt an
- starke brennende Schmerzen in den Füßen seit dem Alter von 3 Jahren
- Beginn der EET im Alter von 4 Jahren
- rasche Besserung aller Symptome
- nach 3 Jahren EET, plötzliches Wiederauftreten aller Symptome - morgendliches Erbrechen, Durchfall, brennende Schmerzen in den Füßen
- nach Wechsel der Heimtherapie-Firma nach 4 Monaten, keine Symptome mehr, was ist passiert?

Wunder oder Placebo-Effekt ...

# Meine abschließenden Gedanken



- Ich kann nicht glauben, dass eine für M. Fabry spezifische Therapie eine ursächlich andere Grunderkrankung heilen kann
- Es ist kein Kunstfehler, einen Patienten mit der Fabry-Therapie zu behandeln, der eine Mutation im GLA-Gen, also dem Fabry-Gen, hat
- Berthold zeigt Ihnen nun, was wir in unserer Umfrage und in den Publikationen sehen und welche Hypothesen weiter verfolgt werden sollten

# Ergebnisse unserer Umfrage

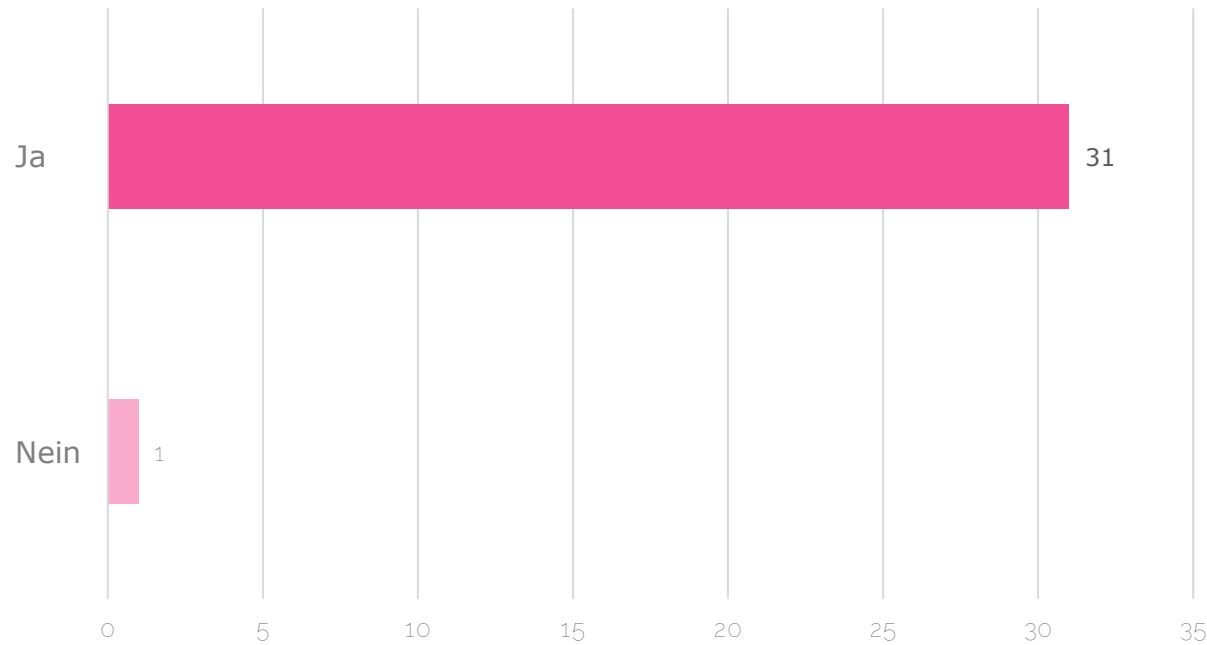


- Online-Umfrage ab Juni 2021
- Link zur Umfrage in den sozialen Medien
- keine demografischen Angaben
- 32 Teilnehmer mit D313Y  
10 Teilnehmer mit A143T
- Ergebnisse werden für die D313Y-Variante präsentiert

# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie neurologische Symptome?



# Ergebnisse unserer Umfrage



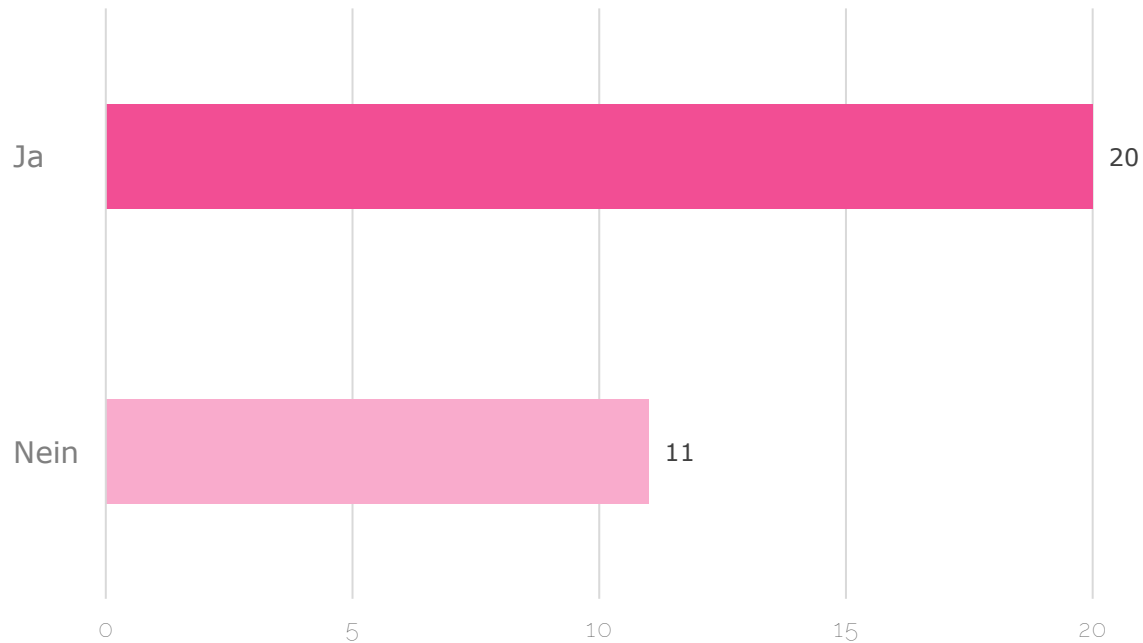
- Haben Sie neurologische Symptome?

Schmerzen	19
Erschöpfung	17
Verdauungsprobleme	9
Schlaganfall/TIA	7
Schwindel	5
Hitze-/Kälte-Intoleranz	5

# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie kardiologische Symptome?





# Ergebnisse unserer Umfrage



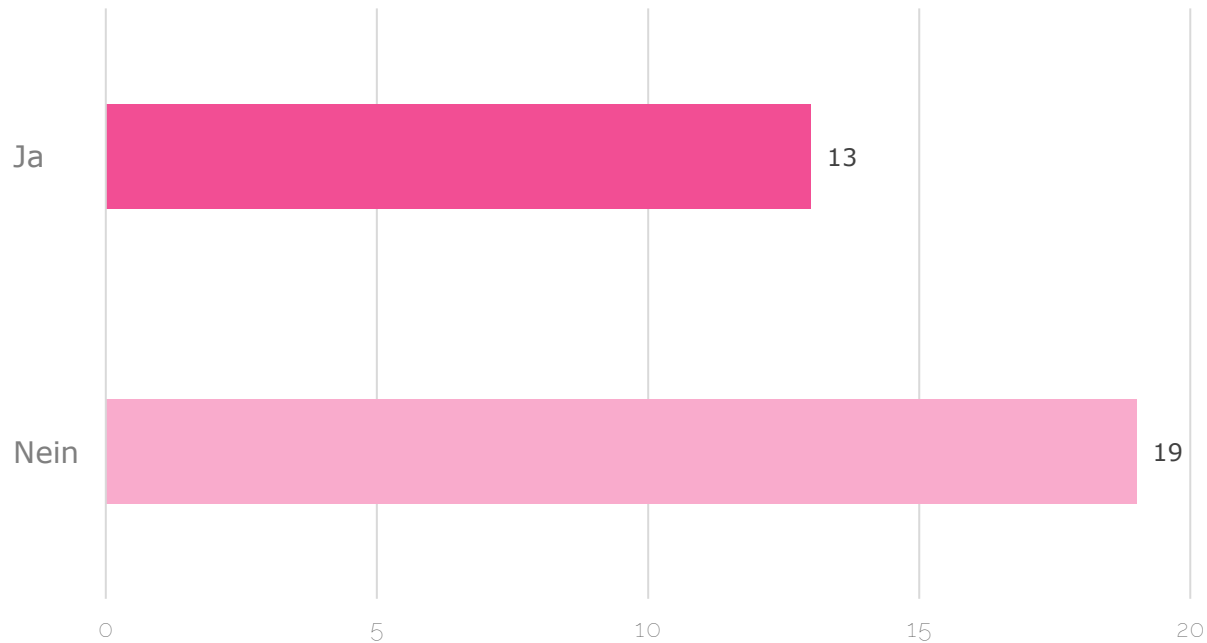
- Haben Sie kardiologische Symptome?

Herzrhythmusstörungen	8
Tachykardie (Herzrasen)	4
Herzklappeninsuffizienz	3
Hypertrophie	1

# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie nephrologische Symptome?



# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie nephrologische Symptome?

Proteinurie 7

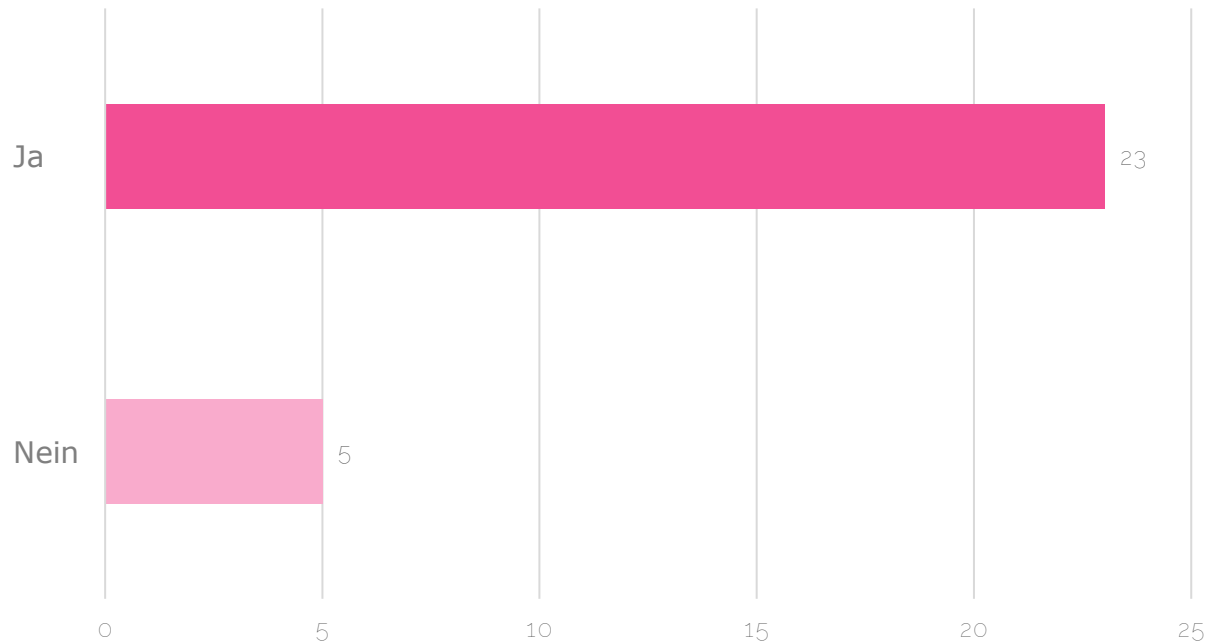
Niereninsuffizienz 3

Erhöhte Nitritwerte 2

# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie andere Symptome?



# Ergebnisse unserer Umfrage



- Haben Sie andere Symptome?

Verwachsungen/Knochenwucherungen/  
Gelenkveränderungen (kein Rheumatismus) 3

Zahnprobleme 2

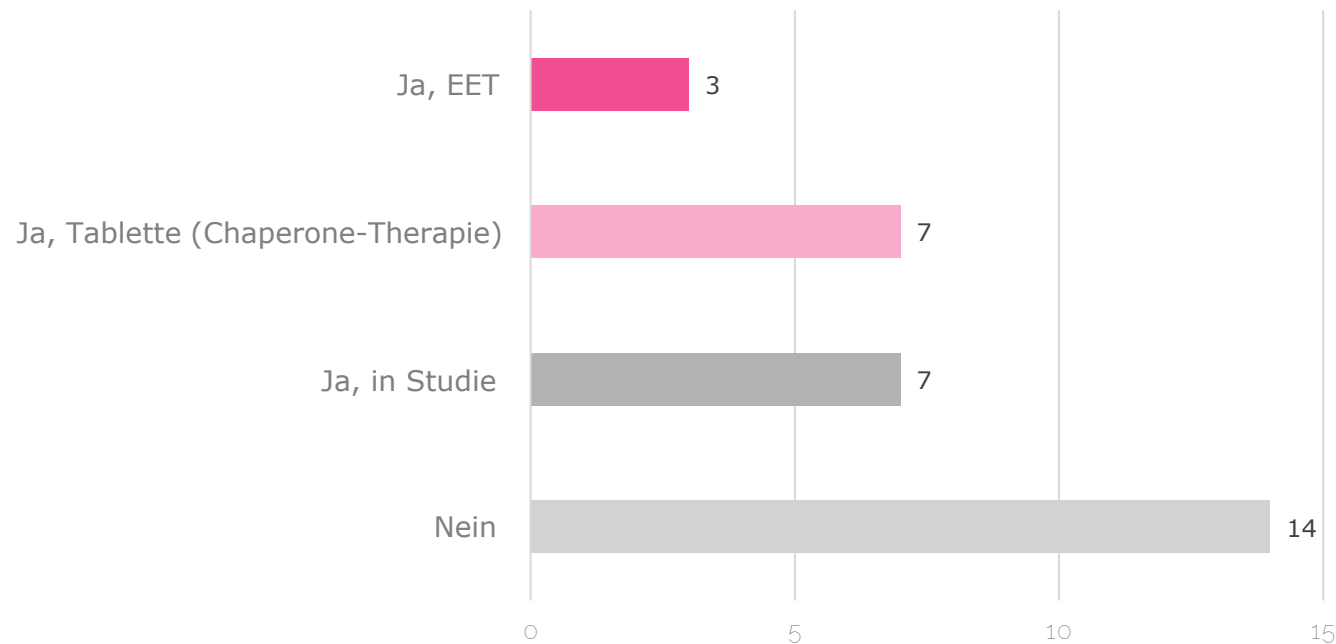
kognitive Probleme 2

Angiokeratome, Ödeme, Schlafstörungen, ...

# Ergebnisse unserer Umfrage



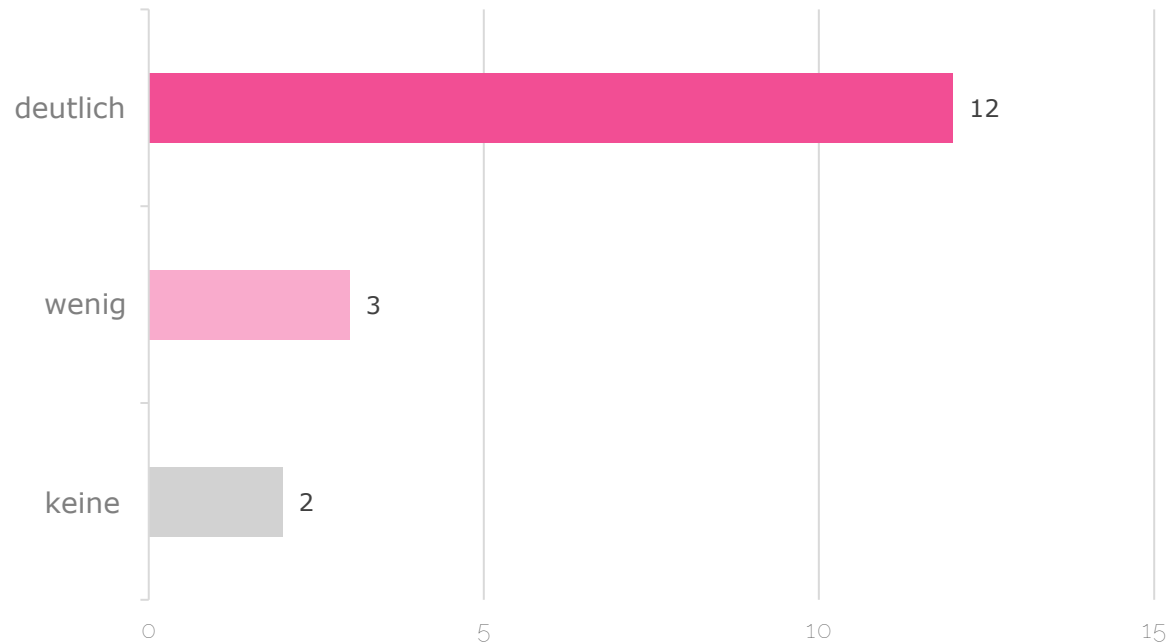
- Erhalten Sie eine Therapie gegen Morbus Fabry?  
(Mehrfachnennungen waren möglich)



# Ergebnisse unserer Umfrage



- Spüren Sie eine Verbesserung durch die Therapie?



# Unsere Recherche zu Veröffentlichungen



## Lenders M et al. (2013)

- Patient (58, M) mit D313Y-Variante
- Schmerzen und Parästhesien in beiden Händen und Füßen
- Läsionen der weißen Substanz (White Matter Lesions, WML)
- Neuropathie der kleinen Fasern (Small Fiber Neuropathy, SFN)
- WML auch bei 6 Verwandten (34, 41, 49, 58, 71, 76) mit D313Y-Variante
- keine WML bei 2 Söhnen



# Unsere Recherche zu Veröffentlichungen



## du Moulin et al. (2017)

- Retrospektive Analyse von Krankenakten
- 14 Patienten mit D313Y-Variante in 5 Familien (ein Zentrum)
- 7 mit Schmerzen und Akroparästhesie in Händen, Füßen usw.
- 4 mit Schlaganfall
- 8 mit Augenbeeinträchtigung
- 2 mit kardialer Hypertrophie
- ...

# Unsere Recherche zu Veröffentlichungen



## Godel et al. (2019)

- 11 D313Y-Variante, 16 Gesunde, 10 klassische Fabry-Varianten
- Volumina der Spinalganglien erhöht, aber weniger als bei Patienten mit klassischer Fabry-Variante
- keine Veränderung der vaskulären Durchlässigkeit der Spinalganglien, die bei Patienten mit klassischer Fabry-Variante verringert war
- "Dies deutet darauf hin, dass die GLA-Genvariante p.D313Y einen potenziell behandelbaren Zustand verursacht, der einem frühen Stadium der Fabry-Krankheit ähnelt."

# Unsere Recherche zu Veröffentlichungen



## Von Cossel et al. (2021)

- 9 Frauen mit D313Y-Variante, die durch Hautstanzbiopsien untersucht wurden
- 7 hatten eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN)
- 6 Hypo-/Hyperhidrosis
- 4 akrale Parästhesien und neuropathische Schmerzen

# Unsere Recherche zu Veröffentlichungen



- Schmerz
- Parästhesien
- Schlaganfall
- Läsionen der weißen Substanz (White Matter Lesions, WML)
- Neuropathie der kleinen Fasern (Small Fiber Neuropathy, SFN)
- Wärmeunverträglichkeit
- Andere ...

# Veröffentlichungen in Antworten



## Effraimidis et al. (2020)

### For and against the p.Asp313Tyr classification as neutral variant

High frequency in the general population	✓
High residual enzyme activity (>50%)	✓
Non-elevated lysoGb <sub>3</sub> /Gb <sub>3</sub> concentrations	✓
Lack of intracellular Gb <sub>3</sub> accumulation in biopsies	✓
Co-occurrence with additional variants with known pathogenicity in severe affected patients	✓
Possible association between the variant and the brain	?
Characterized as damaging in silico	✗

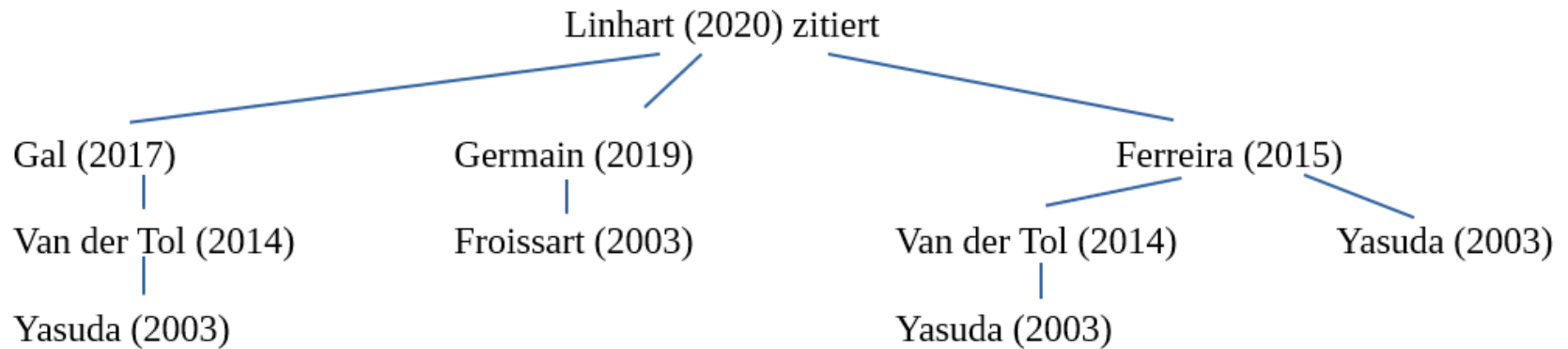
Gb<sub>3</sub>: globotriaosylceramide, lysoGb<sub>3</sub>: globotriaosylsphingosine

**FIGURE 2** Main findings of the systematic review

# Veröffentlichungen in Antworten



## Linhart et al. (2020)



# Veröffentlichungen in Antworten



Yasuda et al. (2003), Froissart et al. (2003)

- Aktivität von D313 in Zell-Lysat: 60% (Yasuda) bzw. 76% (Froissart)
- Aktivität stabil bei pH 4,6, aber instabil bei pH 7,4
- "Pseusodefizienz"
- Enzym mit D313Y erreicht Lysosomen, aber verzögert (nur Froissart et al.)
- Austausch von Aspartat mit Tyrosin auf der Enzymoberfläche hat keinen Einfluss

# Unsere Interpretation



Yasuda et al. (2003), Froissart et al. (2003)

- Instabilität bei pH 7,4 + verzögerter Transport zu den Lysosomen
  - Enzym mit D313Y wirkt im ER, wo es gefaltet wird, anders als unveränderte Enzym
- Austausch von Aspartat gegen Tyrosin hat Einfluss auf den Faltungsprozess



# Alternativer Pathomechanismus



Braunstein et al. (2020)

- in Fliegen
- A156V + A285D (krankheitverursachend) werden im ER zurückgehalten
- führte zur Aktivierung der sogenannten Unfolded Protein Response (UPR) und des ER-assoziierten Abbaus (ERAD)
- UPR kann durch Migalastat abgeschwächt werden
- Zelltod in der dopaminergen Zelle der Fliege (verbesserbar durch Migalastat)

# Alternativer Pathomechanismus



Bonapace et al. (2022)

- Poster präsentiert auf dem SSIEM-Jahressymposium 2022
- Ex-vivo-Modell
- S126G (als nicht-pathogen eingestuft) löst Verbleib im ER aus + reduziert Enzymaktivität im Lysosom

# Alternativer Pathomechanismus



## Hypothese

- Bestimmte GLA-Varianten (z. B. D313Y, aber auch A143T) erfordern Aufwand, um im ER richtig gefaltet zu werden
- abhängig von der zelltypspezifischen Genexpression
  - geringer ER-Stress durch andere Proteinbiosynthese
    - Enzym landet im Lysosom
  - Hoher ER-Stress durch andere Proteinbiosynthese
    - der Transport des Enzyms zum Lysosom ist reduziert



# MFSH

Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V.