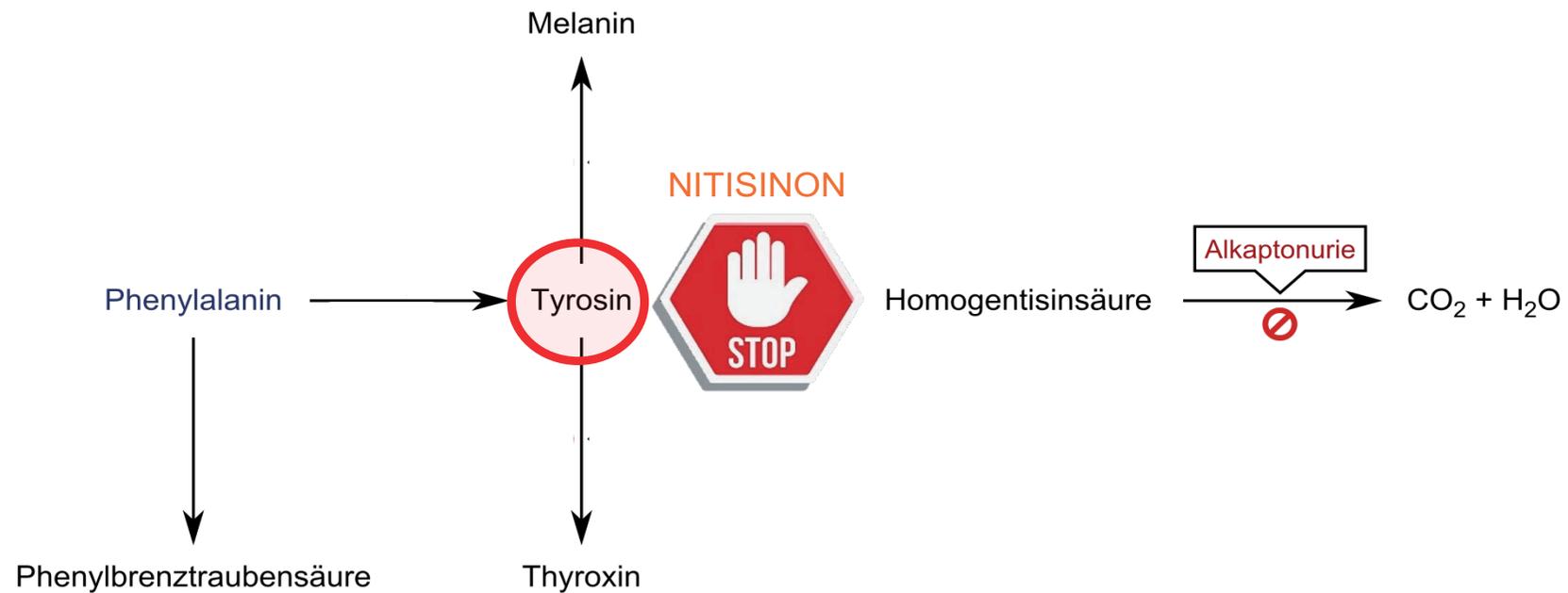


## ***Alkaptonurie – was ist bekannt*** ***Eine kurze Information für Betroffene***



**Dr. med. Thomas J. Henke, MHBA**  
2. Vorsitzender DSAKU

## Das Dilemma der Nitisonontherapie: TYROSINÄMIE



## Bratislava 2023

Dietary regulation of tyrosinaemia in mice – Juliette Hughes  
(University of Liverpool, UK)

Strategies that **prevent tyrosine/phenylalanin absorption** would allow a protein intake to be consumed, increasing quality of life for patientents treated with nitisinone.

Normal protein meal +  
enzyme

Enzymatic  
**degradation** of  
ingested tyrosine in  
digestive tract before  
absorption into the  
blood.

Normal protein meal +  
binder

**Binding** of ingested  
tyrosine to another  
molecule to prevent  
absorption into the  
blood

Normal protein meal +  
drug

**Inhibition of  
transport** of ingested  
tyrosine from the  
digestive tract into  
the blood

## Bratislava 2023

Development of an SLC6A19 inhibitor for disorders of amino acid metabolism and the urea cycle  
Gulayse Ince Dunn (Sanofi, France)

- Blockade des SLC6A19-Transporter
- Senkt Plasmatyrosin (Maus)
- Aktuelle Forschung: Kann hierdurch auch **Homogentinsäure** gesenkt werden

## Bratislava 2023

Current state of the art and future challenges –  
 Lakshminarayan Ranganath (University of Liverpool, UK)

**Algorithm for managing tyrosinaemia during nitisinone in AK** Talking: L. Ranganath

Fasting serum tyrosine ( $\mu\text{mol/L}$ )	Classification of tyrosinaemia	Action
<500	Minimal	No further action on 1g/kg body weight intake
501-700	Mild	Reduce dietary protein to 0.9/kg body weight
701-900	Moderate	Reduce dietary protein to 0.8/kg body weight
>900	Severe/Extreme	Consider phenylalanine/tyrosine-free amino acid supplements
Corneal keratopathy		Stop nitisinone, and intensify dietary phenylalanine/tyrosine restrictions

## Bratislava 2023

Dietetic approaches to managing hypertyrosinaemia in AKU on 10mg of Nitisinone – Clare Soulsby (National AKU Centre, UK)

- Mit höherer Nitisinondosis steigt das Hypertyrosinämierisiko
- Enge Serumtyrosinkontrollen
- Hohe Diätcompliance
- Protein Swaps and apps
- Gute Proteinaufteilung und Bewegung/Sport
- Tyrosin-freie Proteinprodukte

Bratislava 2023

Dietetic approaches to managing hypertyrosinaemia in AKU  
on 10mg of Nitisonone – Clare Soulsby (National AKU  
Centre, UK)

### **Aktueller Therapiestandard AKU (NAC-GB)**

- 2mg Nitisonon
- Protein-restriktive Diät (0,75g/kg)
- 70% hochwertiges Protein (7g Protein Swaps)
- 30% schwachwertiger Protein (2g Protein Swaps)
- Obst & Gemüse nicht limitiert
- Tyrosin-freie Proteindrinks

**ZIEL:** Serum Tyrosin <700µmol/L

Bratislava 2023

Dietetic approaches to managing hypertyrosinaemia in AKU on 10mg of Nitisinone – Clare Soulsby (National AKU Centre, UK)

**Aktueller Therapiestandard AKU (NAC-GB)**

**7g Protein Swaps**

25g Fleisch/Geflügel  
40g Fisch  
25g Käse  
200ml Milch  
125ml Joghurt  
100-125ml Hülsenfrüchte

**2g Protein Swaps**

½ Scheibe Brot  
30g Nudeln, gekocht  
125 Kartoffeln, gekocht  
60g Pommes frites  
75g Reis, gekocht  
20g Haferflocken

Bratislava 2023

Cataracts in AKU – Victoria Kearns (University of Liverpool,  
UK)

- Kataraktentwicklung bei AKU-Patienten
- Katarakte treten eher auf und die Sehkraft verschlechtert sich schneller
- Nitisonon hat fraglich einen positiven Einfluss

## Bratislava 2023

Assessing and monitoring cognitive abilities in adult AKU patients on low-dose nitisonone therapy: A longitudinal safety study – Pam Clarke (University of Liverpool, UK)

- Low dose Nitisonon hat keinen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten

## Bratislava 2023

Phe-Tyr restricted diet and Plasma Tyrosine levels  
experience in Turkey – Pelin Teke Kisa (Dokuz Eylül  
Üniversitesi Hastanesi, Turkey)

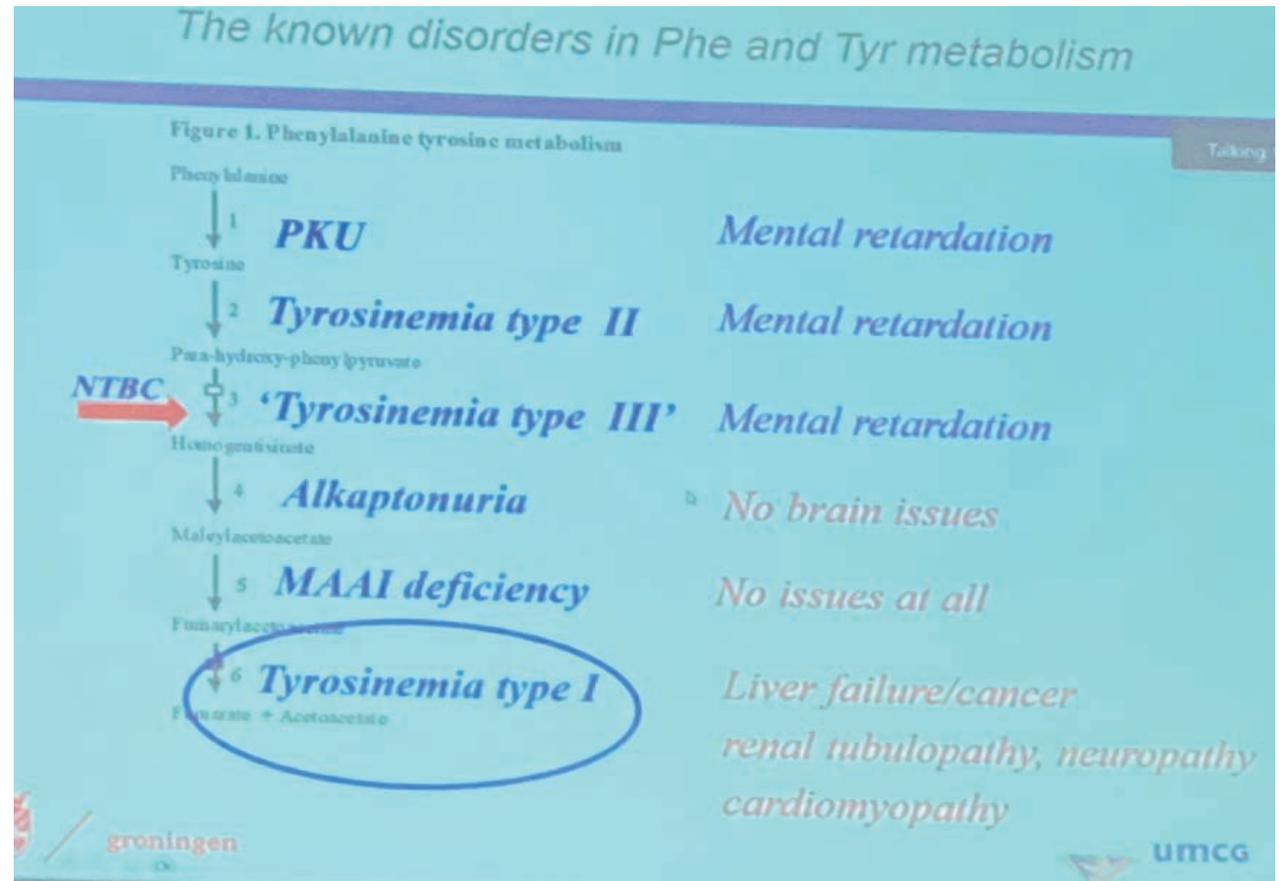
- 2mg Nitisonon
- 8 Patienten (47-62 Jahre alt)
- 0,84g Protein/kg/Tag
- Plasmatyrosin 582 +/- 194µmol/L
- u-HGA vorher 1429 +/- 1073
- u-HGA nachher 33,6 +/- 9,5

**Ergebnis:** Reduktion u-HGA um 96% und Tyrosin <700µmol/L

Bratislava 2023

Virtual Presentation: Current State Of The Art And Future Challenges – Francjan Van Spronsen (UMC Groningen, Netherlands)

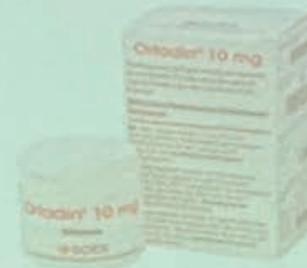
- Tyrosinämie Typ I



## Bratislava 2023

Overview of genetics of AKU – implications for gene therapy  
– Andrea Zatkova (Biomedical Research Centre Bratislava, Slovakia)

- september 2020 – EMA approval of Orfadin® for the treatment of adult patients with AKU
- nitisinone can only treat, not cure the disease



**Gene/enzyme replacement therapy in AKU?**

## Bratislava 2023

Overview of genetics of AKU – implications for gene therapy  
– Andrea Zatkova (Biomedical Research Centre Bratislava,  
Slovakia)

- Bei 735 AKU Patienten fand man 254 HGD Genvarianten
- Alkaptonurie ist nicht gleich Alkaptonurie
- Krankheitsverlauf ist abhängig von der nicht ausgeschiedenen Menge HGA
- Die HGA Akkumulation ist u.a. abhängig von Diät und Nierenfunktion

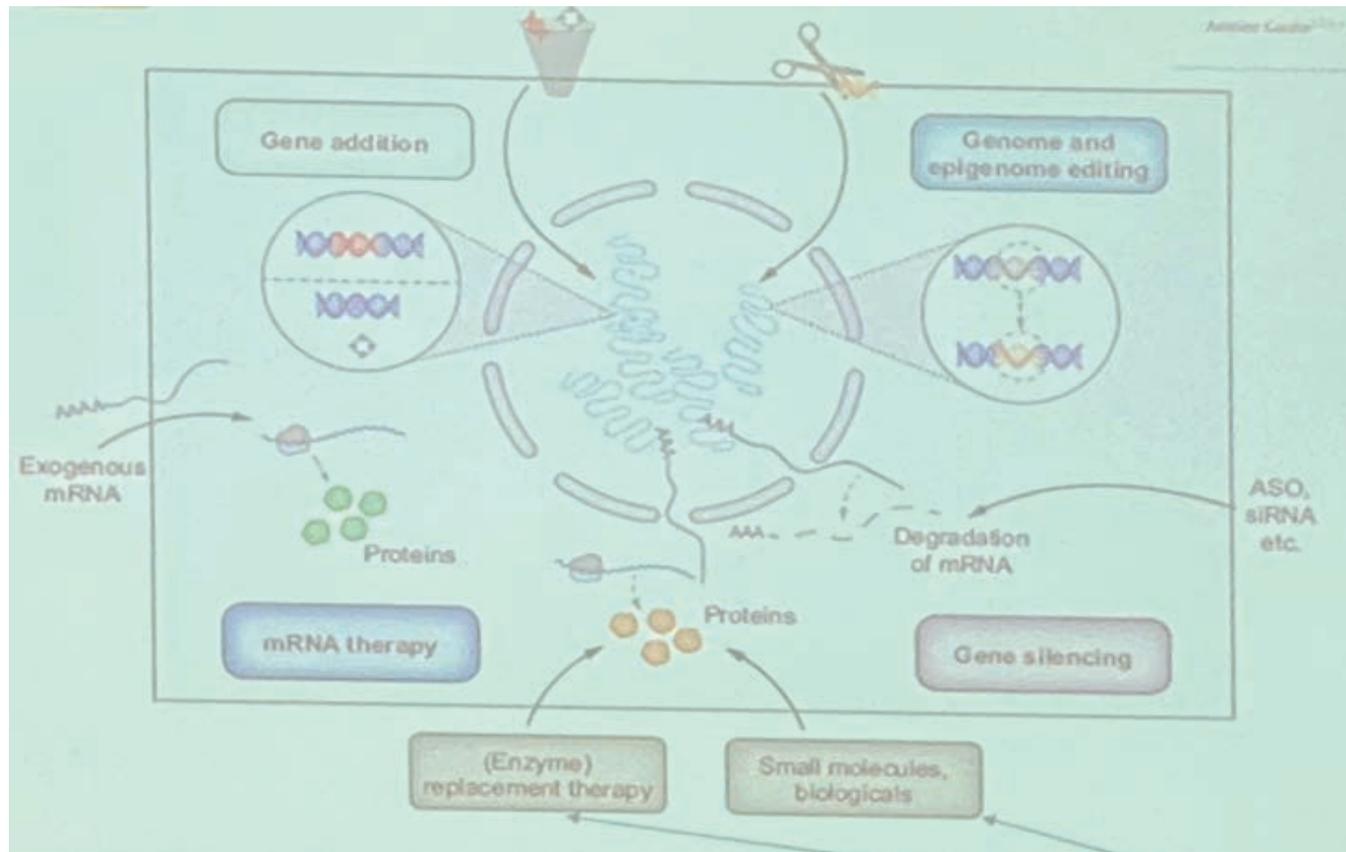
## Bratislava 2023

AAV experience in delivering gene therapy to the liver –  
Rajvinder Karda (University College London, UK)

- mRNA Therapie für Homogentinsäure-1,2-Desoxygenase (HGD)
- Viren als Transportvektoren in die Leber
- Ein mRNA HGD-Level von 25-40% (im Vergleich zum Nicht-AKU-Patienten) reicht für eine Heilung aus

## Bratislava 2023

AAV experience in delivering gene therapy to the liver –  
Rajvinder Karda (University College London, UK)



## Bratislava 2023

Dietary regulation of tyrosinaemia in mice – Juliette Hughes  
(University of Liverpool, UK)

- Tyrosinkontrolle unter Nitisinone ist eine Herausforderung
- Um Serum Tyrosin zu senken:  
Proteinrestriktion um die Zufuhr von Tyrosin/Phenylalanine zu senken (HT-1)  
Tyr/Phe-freie Proteinsubstitution
- Fragestellung am Maus-Modell:  
Wirkungskontrolle
- Antwort:  
Funktioniert. Tyr und Phe müssen reduziert werden

## Bratislava 2023

Development of a robust high-throughput screenings assay for the evaluation of bacterial tyrosine ammonia lyases in the context of tyrosinemia type 1 and alkaptonuria- Ine Nulmans (Vrije Universiteit Brussel, Belgium)

- Alternative Tyrosin-Degradation mit Tyrosine ammonia lyase (TAL)
- Problem 1: Bakterielle Herkunft (Immunreaktion)
- Problem 2: Geringe Enzymaktivität bei physiologischen pH
- Entwicklung eines genetisch veränderten TAL zur parenteralen Therapie der Hypertyrosinämie bei AKU