

Empfehlungen für Diagnostik und Nukleosid-Therapie bei Erkrankungen mit
Beeinträchtigung von Instandhaltung und Reparatur der mitochondrialen DNA (mtDNA)

Nummer: 232

Datum: **16. Juni 2017**

Ort: Heemserk

232nd ENMC International Workshop: Recommendations for Diagnosis and Nucleoside
Treatments of Mitochondrial DNA Maintenance Disorders

Übersetzung:

Prof. Dr. Thomas Klopstock, Frau Dr. Florentine Radelfahr (beide München),
Rüdiger Schlagowski

Organisation:

Ramon Martí (Barcelona, Catalonia, Spain) and Michio Hirano (New York, NY, U.S.A.)

Beschreibung:

Vom 16.-18. Juni 2017 trafen sich 15 Kliniker, Grundlagenforscher, Verwandte von Patienten sowie Vertreter der pharmazeutischen Industrie in Heemskerck, Niederlande. Die Delegierten arbeiten in vier ENMC-Mitgliedsstaaten, einem assoziierten Mitgliedsstaat und vier Nicht-Mitgliedsstaaten. Das Treffen war der 3. ENMC-Workshop, der sich dem Thema „Erkrankungen mit Beeinträchtigung der „maintenance“ (Instandhaltung und Reparatur) der mitochondrialen DNA (mtDNA) widmete. Die zwei früheren Workshops zu diesem Thema fanden im September 2007 als Workshop 155 „Polymerase gamma und Störungen der mitochondrialen DNA-Synthese“ und im Dezember 2008 als Workshop 163 „Mitochondriale DNA-Erkrankungen“ statt.

Hintergrund und Ziele des Workshops:

Winzige Strukturelemente, Mitochondrien genannt, die in nahezu jeder menschlichen Zelle zu finden sind, erzeugen Energie, die chemische Reaktionen in den Zellen unterstützt und somit das reguläre Funktionieren der Zellen. Deswegen werden sie mitunter als die Kraftwerke der Zellen bezeichnet. Mitochondrien enthalten ihr eigenes „Genmaterial“ (DNA), das mitochondriale DNA, kurz mtDNA, genannt wird. Diese mtDNA ist essentiell dafür, dass die Mitochondrien normal funktionieren, weil auf der mtDNA der „Bauplan“ für einige mitochondriale Proteine gespeichert ist. Eine wichtige Gruppe von mitochondrialen Erkrankungen, als mtDNA-Maintenance-Erkrankungen bezeichnet (ungefähr zu übersetzen als Erkrankungen mit Beeinträchtigung von Instandhaltung und Reparatur der mtDNA), ist ursächlich durch Veränderungen (Mutationen) bei den Genen entstanden, die Proteine für die Replikation und Reparatur der mtDNA kodieren. Dies führt zu Schäden an der mtDNA. Da viele wichtige Proteine und andere Elemente, die eine korrekte Funktion der Mitochondrien gewährleisten anhand der auf der mtDNA vorliegenden „Baupläne“ hergestellt werden, resultiert die mangelhafte Wiederherstellung und Reparatur dieser Moleküle in mitochondrialen Funktionsstörungen, was zu unterschiedlichen Beschwerden und Symptomen führt, die sich stark auf die Patienten auswirken können. Abhängig von dem einzelnen betroffenen Gen und anderen Faktoren, treten unterschiedliche Symptome auf. Bei einigen

Fällen betrifft die Krankheit hauptsächlich die Muskelfunktion, einschließlich der Atemmuskulatur, was zu Atemversagen und einem frühen Tod bereits im Säuglings- oder Kindesalter führen kann. Darüber hinaus kann es zu einer Dysfunktion der Leber, des Gastrointestinaltrakts und des zentralen Nervensystems kommen – oft ebenfalls mit tödlichem Ausgang in jungem Alter.

Dieser Workshop hatte die Verbesserung von Früherkennung, Diagnose und Therapiekonzepten zum Ziel, wobei die Diskussion sich auf zwei Erkrankungen fokussierte: Thymidinkinase- 2 (TK2)-assoziiertes mitochondriales Depletionssyndrom, sowie mitochondriale neurogastrointestinale Encephalomyopathie (MNGIE).

Ziele des Workshops

- (a) Die Präsentation und Diskussion der neuesten Erkenntnisse und das Vorgehen bei der Diagnose und Behandlung von mtDNA-Maintenance-Erkrankungen, einschließlich einer Zusammenstellung neuer Genmutationen und Forschungsergebnisse zu Mechanismen der Krankheitsentstehung und –manifestation .Darüber hinaus wurden präklinische und klinische Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit neuartiger Behandlungsformen vorgestellt.
- (b) Die Erarbeitung von übereinstimmenden Empfehlungen zur Behandlung des (TK2)-assoziierten mitochondrialen Depletionssyndroms und anderen mtDNA-Maintenance-Erkrankungen
- (c) Die Entwicklung einer Strategie, Patienten mit (TK2)-assoziiertem mitochondrialem Depletionssyndrom für eine internationale Therapiestudie auszuwählen, da beim Workshop Neurologen, Kinderneurologen sowie Patientengruppenvertreter zugegen waren

Ergebnisse des Workshops:

Der Workshop begann mit den Präsentationen der biologischen Grundlagen der mtDNA-Reproduktion (Drs. Copeland, Rampazzo und Chan) sowie menschlicher Erkrankungen, die durch die Störung der mtDNA-Reparatur- und Instandhaltungsmechanismen verursacht werden (Drs. Rahman und Marti). Dieser Einleitung mit Hintergrundinformationen folgten Diskussionen über Hauptsymptome, biochemische und genetische Veränderungen, sowie den klinischen Verlauf der Erkrankungen. Es wurden Ansätze bezüglich einer schnelleren und präziseren Diagnostik erörtert und die Feststellung von möglichst verlässlichen Parametern, um diese als objektive Indikatoren für die Wirksamkeit von Therapien und für die Verbesserung von klinischen Studien zu nutzen (Drs. Lombès, Garone und Saada). Weil präklinische Untersuchungen an Tieren für das Verständnis von Krankheitsmechanismen und therapeutischen Ansätzen unerlässlich sind, beschrieben die Forscher ihre Ergebnisse zu Untersuchungen mit Mäusen und Zebrafischen (Drs. Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola, and Horvath). Einige wissenschaftliche Studien an Mäusen und in Zellkultur veranschaulichen die Bedeutung ausgeglichener Mengen der vier für die mtDNA-Synthese notwendigen Desoxynukleosidtriphosphate: dATP, dGTP, dCTP und dTTP. Diese vier Moleküle, zusammengefasst als „dNTPs“ bekannt, stellen die Bausteine für Reparatur und Wiederherstellung der mtDNA dar. Einige der genannten Krankheiten betreffen Gene und Proteine, die an der dNTP-Synthese beteiligt sind. Zum Beispiel wird das Protein Thymidinkinase 2 (TK2) für die Synthese von dTTP und dCTP innerhalb der Mitochondrien benötigt und das Protein Desoxyguanosinkinase (dGK) ist für die Synthese von dATP und dCTP ebenso in den Mitochondrien erforderlich. Es gibt Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Desoxynukleosiden und Desoxynukleotiden – dies sind Moleküle, die für die dNTP-Synthese notwendig sind – möglicherweise therapeutische Wirkung erzielen kann.

In Zellkulturen (*in vitro*) und auch in Tierversuchen (*in vivo*) konnte mit der Gabe von Desoxynukleotiden und Desoxynukleosiden die Dysfunktionen der TK2 und der dGK überbrückt und die dNTP-Balance wiederhergestellt werden.

Zusätzliche Studien *in-vivo* und *in vitro* werden erforderlich sein, um zu klären, ob die Behandlung potentiell übertragbar ist auf andere mtDNA-Maintenance-Erkrankungen (Drs. Horvath, López, Cámara and Saada). Auf Basis dieser Laborstudien wurden Patienten mit TK2-assoziiertem mitochondrialem Depletionssyndrom mit Desoxynukleosiden- und Desoxynukleotiden im Rahmen eines individuellen Heilversuchs (*compassionate use*) mit vielversprechenden Resultaten behandelt. (Drs Hirano and Paradas und Mr. Arturo Estopiñán und Mr. Lander Nogués). Um eine Zulassung von der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) für die Therapie mit Desoxynukleosiden bei Patienten mit TK2-assoziiertem mitochondrialem Depletionssyndrom zu erhalten, muss die Wirksamkeit in mehreren klinischen Studien nachgewiesen werden. Daher diskutierten Kliniker, Vertreter der Industrie und ein Experte für Studiendesign die einzelnen Schritte und auch Risiken, die bei der Planung einer solchen klinischen Studie beachtet werden müssen. (Peter Barber, Curtis Cui, John Thompson). Im Gegensatz zu dem TK2-assoziierten mitochondrialen Depletionssyndrom existieren bei MNGIE bereits mehrere Therapieansätze (Drs. Hirano, Carelli, Martí, and De Coo). Es wurden Empfehlungen für die Therapieoptionen bei MNGIE zusammengetragen.

Wie dieses Patienten zugutekommen wird:

Ein wesentliches Augenmerk dieses Workshops wurde auf die Planung von klinischen Studien mit der Desoxynukleosidtherapie für TK2-assoziiertes mitochondriales Depletionssyndrom gelegt. Falls die Studien die Wirksamkeit dieser vielversprechenden Therapie bestätigen sollten, wird die Zustimmung der regulatorischen Behörden zu der Zulassung der ersten spezifischen und effektiven Behandlung für diese Krankheit führen. Andere Themen, die den Patienten zugutekommen sollten, umfassten:

- 1) schnellere Diagnosestellung bei TK2-assoziiertem mitochondrialem Depletionssyndrom;
- 2) konkrete Empfehlungen um Ärzten bei der Wahl der angemessensten Therapieoption unter den multiplen innovativen Therapieformen für MNGIE zu helfen;
- 3) zukünftige klinische Studien mit Desoxynukleosidtherapien in Bezug auf andere mtDNA-Maintenance-Erkrankungen.