

## **232:s kansainvälinen ENMC työpaja: suositukset mitokondrio-DNA:n ylläpitotautien diagnostiikkaan ja nukleosidi-hoitoihin**

**Järjestäjät:** Ramon Martí (Barcelona, Katalonia, Espanja) ja Michio Hirano (New York, NY, USA)

### **Työryhmän kuvaus**

Viikonloppuna 16.-18.6.2017 viisitoista lääkäriä, tutkijaa, potilaiden edustajaa ja lääketehaiden edustajaa tapasi Heemskerkissä, Hollannissa. Osallistujat työskentelevät neljässä ENMC jäsenmaassa, yhdessä assosioituneessa maassa, ja neljässä ei-jäsenmaassa. Kokous oli kolmas ENMC työpaja, joka käsitteli mitokondrioiden DNA:n (mtDNA:n) ylläpitotauteja. Kaksi aikaisempaa työpajaa pidettiin syyskuussa 2007, työpaja 155, ”polymeraasi gamma ja mtDNA:n synteessin taudit” ja joulukuussa 2008, työpaja 163, ”mtDNA taudit”.

### **Tausta ja tavoitteet**

Pienet solunosat, joita kutsutaan mitokondrioiksi, ovat läsnä lähes kaikissa ihmissoluissa, ja tuottavat soluille kemiallista energiaa joka ajavat ja säätelevät solun toimintoja. Siitä syystä niitä kutsutaan joskus solujen voimalaitoksiksi. Mitokondriot sisältävät omaa geneettistä materiaalia, DNA:ta, jota kutsutaan mitokondrioiden DNA:ksi (mtDNA). MtDNA on välttämätön mitokondrioiden toiminnalle. MtDNA:n ylläpitotaudit ovat tärkeä mitokondriotautien ryhmä, ja niitä aiheuttavat muutokset eli mutaatiot geeneissä, jotka tuottavat sellaisia proteiineja, jotka kahdentavat ja ylläpitävät mtDNA:ta. Nämä mutaatiot aiheuttavat mtDNA:han vaurioita. Koska monet tärkeät proteiinit ja toimintaan tarvittavat osat mitokondrioissa tehdään mtDNA:n ohjeiden mukaan, mtDNA:n ylläpidon viat aiheuttavat mitokondrioiden toimintavikoja ja useita vaikeita sairauksia. Se, millainen tauti potilaalle puhkeaa, riippuu siitä, mikä geeni taudin aiheuttaa ja millainen geenivirhe siinä on. Joissain tapauksissa tauti vaikuttaa lihasten toimintaan, joka voi vaikeimmillaan aiheuttaa jo aikaisella lapsuusiällä lihasten, mukaan lukien hengityslihasten, heikkoutta, joka voi johtaa kuolemaan jo jopa ensimmäisten elinvuosien aikana. Toiset oireistot vaikuttavat maksaan, suolistoon tai aivoihin, jotka ovat myös kuolemaan johtavia lapsuusiällä. Tämän työpajan tavoite oli parantaa näiden tautien tunnistamista, diagnostiikkaa ja hoitoa, keskittyen erityisesti kahden taudin hoitoon: tymidiini kinaasi 2:n (TK2) puutukseen ja mitokondriaaliseen aivo-suolisto-hermosto—lihastautiin (neuro-gastrointestinaalinen enkefalomyopatia, MNGIE).

### **Tavoitteet**

- 1) Esittää ja keskustella viimeisimmistä löydöksistä mtDNA:n ylläpitotautien diagnostiikasta ja hoidosta. Tämä sisälsi uudet geenit, ja uudet löydökset siitä miksi ja kuinka nämä vialliset geenit ja proteiinit johtavat vaikeisiin oireistoihin, ja myös tutkimukselliset ja kliiniset löydökset uusista hoidoista.
- 2) Luoda yksimielinen suositus TK2 puutoksen hoidosta ja sen käyttökelpoisuudesta muissa mtDNA ylläpitotaudeissa.
- 3) Luoda strategia jolla TK2-puutos potilaita voitaisiin rekrytoida kansainvälisiin hoitokokeiluihin, sillä työpajan osanottajissa oli kaikkien tärkeiden ryhmien edustajia: neurologeja, lastenneurologeja ja potilaiden edustajia.

## **Työpajan tulokset**

Työpaja alkoi tieteellisillä esityksillä, jossa kerrottiin mtDNA:n kahdentumisen mekanismeista (Tri:t Copeland, Rampazzo, Wang) ja taudeista, jotka johtuvat mtDNA:n ylläpidosta (Tri:t Rahman ja Marti). Tätä taustaosiota seurasi keskustelu pääoireista ja taudin merkeistä, sekä niiden biokemiallisista ja geneettisistä löydöksistä, tautien kehityksestä oireettomasta tilasta vaikeaan lopputilaan, sekä tavoista päästä nopeasti oikeaan diagnoosiin. Keskustelussa olivat myös ne objektiiviset testit ja löydökset joiden perusteella voitaisiin arvioida hoitojen tehoa (Tri:t Lombès, Garone, Saada). Koska tautien eläinmallit ovat tärkeitä, jotta ymmärrettäisiin miten tautiprosessi johtaa oireisiin, tutkijat jakoivat kokemuksiin ja löydöksiin useista tautiryhmästä mallintavista hiiri- ja seeprakalamalleista (Tri:t Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola ja Horvath). Kiinnostava löydös on, että useat tutkimukset ovat löytäneet samansuuntaisia tuloksia siitä, että solujen DNA-rakennusaineiden, nukleotidien, tasapaino on järkkynyt. Neljää erilaista nukleotidia (dATP, dGTP, dCTP ja dTTP) tarvitaan mtDNA:n rakentamiseen. Niitä kutsutaan yhteisnimellä dNTP. Osa mtDNA:n ylläpitotaudeista vaikuttaa suoraan geneihin jotka hoitavat dNTP-synteesiä. Esimerkiksi TK2-geeniä ja proteiinia tarvitaan dTTP:n ja dCTP:n synteesiin mitokondrioissa, ja deoxyguanosiini kinaasi (dGK) proteiinia tarvitaan dATP:n ja dGTP:n tekemiseen mitokondrioissa.

Lisääntyvää tutkimustietoa on kertynyt hoidosta, jossa annetaan deoksinukleotidejä ja deoksinukleosidejä potilaille. Nämä aineet ovat esiasteita dNTP:iden synteesille. Näiden aineiden antaminen soluille tai koe-eläimille ohitti virheelliset TK2 ja dGK proteiinit, mikä saattaa parantaa dNTP tasapainon.

Lisätutkimuksia eläinmalleilla tarvitaan selvittämään sitä, onko nukleotidi-ohitushoito käyttökelpoista potilaille, joilla on muita mtDNA:n ylläpitotauteja (Tri:t Horvath, López, Cámara ja Saada). Perustuen kokeellisten tutkimuksien tuloksiin ja ns armeliaisuusperiaatteeseen (kun muuta ei ole tehtävissä ja perustutkimuksen tulokset ovat lupaavia), TK2-potilaita Euroopassa, Pohjois-, Keski- ja Etelä-Euroopassa on hoidettu deoksinukleotidi ja -nukleosidi-hoidolla. Lupaavia tuloksia esittivät Tri:t Hirano ja Paradis sekä Mr Arturo Estopinan ja Mr Lander Nogués.

Jotta voitaisiin saada USA:n viranomaisten (FDA) ja Euroopan Lääkelaitoksen (EMA) hyväksyntä TK2-potilaiden hoitoon nukleotidi/nukleosidi-aineilla, kliininen koe tulee pystyttävä, jossa osoitetaan hoidon teho. Lääkärit, teollisuuden edustajat ja biolaskennan ja hoitojen statistinen asiantuntija keskustelivat niistä toimenpiteistä joita tarvitaan tavoitteen saavuttamiseen (Tri:t Hirano, Carelli, Martí, DeCoo). Ohjeistoa MNGIE-taudille kehitettiin myös.

## **Kuinka tämä hyödyttää potilaita?**

Työpajan tärkeä tavoite oli se, kuinka TK2 potilaiden hoitokokeita voidaan jatkaa. Jos hoitokokeet edelleen osoittavat hoidon hyötyjä, viranomaisten hyväksyntä tukisi hoidon leviämistä yleisesti käytettäväksi, jolloin hoito olisi ensimmäinen tehokas hoito TK2-puutostaudille.

Muut aiheet, jotka hyödyttivät potilaita olivat seuraavat: 1) nopea TK2-puutoksen diagnostiikka; 2) selvät ohjeistot jotka auttavat lääkäreitä valitsemaan oikean useista mahdollisista ja osittain kokeellisista hoidoista; 3) mahdolliset uudet hoitokokeilut deoksinukleosidihoidosta muille mtDNA-ylläpitotaudeille.

### **Osanottajalista**

Ramon Martí, PhD, Vall d'Hebron Research Institute and CIBERER, Barcelona, Spain

Michio Hirano, MD, Columbia University Medical Center, New York, USA

Peter H. Barber, Meves Pharmaceutical, Inc., New York, USA

Yolanda Cámara, PhD, Vall d'Hebron Research Institute and CIBERER, Barcelona, Spain

Valerio Carelli, MD, PhD, University of Bologna, Italy

René de Coo, MD, PhD, Neuromuscular and Mitochondrial research center (NeMo), Rotterdam, The Netherlands

William C. Copeland, PhD, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Curtis Cui, Hongene Biotechnology USA, Morrisville, NC, USA

Arturo Estopiñán, Baltimore, MD, USA

Caterina Garone, MD, PhD, Medical Research Council Mitochondrial Biology Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK

Rita Horvath, MD, PhD, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK

Anna Karlsson, MD, PhD, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Juan Cruz Landoni, BSc, University of Helsinki, Finland.

Anne Lombès, MD, PhD, Inserm UMR 1016, Institut Cochin, Paris, France

Carlos López, PhD, Columbia University Medical Center, New York, USA

Lander Nogués, Donostia, Spain

Carmen Paradas, MD, PhD, University Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain

Shamima Rahman, FRCP, PhD, University College, London, UK

Chiara Rampazzo, PhD, Department of Biology, University of Padova, Italy

Ann Saada, PhD, Hadassah-Hebrew Medical Center, Jerusalem, Israel

Antonella Spinazzola, MD, PhD, University College London, London, UK

Anu Suomalainen Wartiovaara, MD, PhD, Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki, Finland.

John LP (Seamus) Thompson, PhD, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, USA

Liya Wang, PhD, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden



*232:n ENMC työpajan osallistuja. Aiheena mtDNA:n ylläpitosairaudet.*

Täysimittainen raportti tästä ENMC työpajasta julkaistaan *Neuromuscular Disorders* lehdessä.

Kokousta tuki MDA USA.