

232. Internationale ENMC Workshop: Anbefalinger for diagnosticering og nukleosid-behandling af mitokondrielle DNA-sygdomme

Heemskerk, Holland, 16.-18. juni 2017

Arrangører

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

Beskrivelse

I weekenden 16. til 18. juni mødes femten klinikere, grundforskere, pårørende og repræsentanter for medicinalindustrien i Heemskerk i Holland. De delegerede repræsenterede fire ENMC-medlemslande, et associeret medlemsland og fire ikke-medlemslande. Mødet var den tredje ENMC-workshop om sygdomme, der skyldes mtDNA-defekter. De to tidligere workshops om emnet blev holdt i henholdsvis september 2007, workshop 155, "Polymerase gamma og mitokondrielle DNA-syntese sygdomme" og i december 2008, workshop 163, "Mitokondrielle DNA-sygdomme".

Baggrund og mål med workshoppen

I alle menneskeceller findes der bittesmå strukturer, der kaldes mitokondrier, som producerer den energi, der driver cellernes kemiske reaktioner og dermed cellernes funktion. Derfor kaldes de ofte cellens kraftværk. Mitokondrier indeholder deres eget genmateriale (DNA), som kaldes "mitokondriel DNA" og forkortes mtDNA. Denne mtDNA er uundværlig, for at mitokondrierne kan fungere normalt. En gruppe mitokondriesygdomme kaldet "mtDNA-sygdomme", er forårsaget af ændringer (mutationer) i de gener, der koder for de proteiner, som er nødvendige for at kopiere og vedligeholde mtDNA'et, og dette skader mtDNA'et. Mange vigtige proteiner og andre af de elementer, der kræves, for at mitokondrierne fungerer korrekt, fremstilles på baggrund af en skabelon, der findes i mtDNA'et. Hvis dette molekyle ikke vedligeholdes, resulterer det i en mitokondriel dysfunktion, der forbindes med en lang række kliniske problemer, som giver alvorlige sygdomme. Afhængig af hvilket gen der er ramt og en række andre faktorer, ses der forskellige symptomer. I nogle tilfælde rammer sygdommen hovedsageligt musklernes evne til at fungere, og dette kan medføre respirationssvigt og tidlig død hos spædbørn og børn. Andre kliniske symptomer kan være alvorlige problemer med lever, mave-tarmkanal eller centralnervesystemet, som også kan være livstruende i en tidlig alder.

Formålet med workshoppen var at forbedre klinikerens evne til at genkende symptomer, stille diagnose og behandle patienter med disse sygdomme, særligt de som lider af mangel på thymidinkinase 2 (TK2) og mitokondriel neurogastrointestinal encefalomyopati (MNGIE).

Workshoppens formål

- (i) At præsentere og diskutere den seneste udvikling og højeste standard for diagnosticering og behandling af mtDNA-sygdomme, herunder sammensætningen af nye gener og nye opdagelser af, hvorfor og hvordan disse dysfunktionelle gener og proteiner giver de alvorlige symptomer, der er forbundet med sygdommene, samt prækliniske og klinisk evidens for den sandsynlige virkning af nye behandlinger.
- (ii) At udvikle konsensusprogrammer og retningslinjer for behandling af TK2-mangel og andre mtDNA-sygdomme.
- (iii) At udvikle en strategi for rekruttering af patienter til et internationalt klinisk forsøg, der skal teste behandling af patienter med TK2-mangel. Dette kunne lade sig gøre, da workshoppen havde deltagelse af både neurologer, børneneurologer og repræsentanter for patientforeningerne.

Workshoppens resultater

Workshoppen blev indledt af præsentationer af den grundlæggende biologi for mtDNA-replikation (Copeland, Rampazzo og Wang) og af humansygdomme forårsaget af svækket mtDNA (Rahman og Martí). Denne baggrundsviden efterfulgtes af en diskussion af de hyppigste symptomer og tegn, biokemiske og genetiske forandringer, udviklingen fra præsymptomatisk til afsluttende klinisk manifestation, metoder til hurtig og korrekt diagnosticering og fastlæggelse af kliniske effektmål, der kan bruges som indikatorer for, om kliniske forsøg viser forbedring af tilstanden (Lombès, Garone og Saada). Dyremodeller er værktøjer til

at forstå, hvordan mutationer forårsager sygdomme og til at teste behandlinger, og erfaringer fra forsøg med forskellige mutantmus og zebrafisk blev fremlagt (Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola, og Horvath). Det var spændende at høre, hvordan flere videnskabelige studier på mus og cellemodeller har vist vigtigheden af et afbalanceret forhold mellem de fire deoxynukleosider (dATP, dGTP, dCTP og dTTP), som til sammen kaldes trifosfater, og som er nødvendige for mtDNA-syntesen. Disse fire molekyler, der samlet kaldes dNTP'er, er byggestenene for vedligeholdelsen af mtDNA. Nogle af sygdommene rammer de gener og proteiner, der er involveret i dNTP-syntesen. For eksempel er proteinet thymidinkinase (TK2) nødvendigt for dTTP- og dCTP-syntesen i mitokondrierne, og proteinet deoxyguanosinkinase (dGK) er ligeledes nødvendigt for dATP- og dGTP-syntesen i mitokondrierne. Der er samlet set evidens for, at behandling med deoxynukleosider og deoxynukleotider har en mulig terapeutisk virkning. Disse er forstadier eller intermediære molekyler for dNTP-syntese. Når disse substanser administreres i celler (*in vitro*) eller dyremodeller (*in vivo*), ledes de udenom TK2 og dGK's dysfunktion og kan måske reparere dNTP-balancen.

Andre studier i *in vivo*-modeller er nødvendige for at opklare, om behandlingen også vil kunne bruges i andre mtDNA maintenance-sygdomme (Horvath, López, Cámara og Saada). På baggrund af resultaterne fra laboratoriestudier har man behandlet patienter i Europa samt Nord-, Central- og Sydamerika med deoxynukleosid- og deoxynukleotid-præparater med lovende resultater. Behandlingen er sket i henhold til loven om "compassionate use" (Hirano og Paradis samt Arturo Estopiñán og Lander Nogués). For at opnå fuld godkendelse fra de amerikanske og europæiske medicinagenturer (Food and Drug Administration (FDA) og European Medicines Agency (EMA)), til at anvende deoxynukleosider til behandling af TK2-mangel, er der behov for, at et kliniske forsøg understøtter virkningen af produktet. Klinikere, repræsentanter for industrien og biostatistikere/eksperter i kliniske forsøg fortalte, hvordan nye typer medicin forberedes til kliniske forsøg, og hvilke faldgruber, man skal undgå (Peter Barber, Curtis Cui, John Thompson). Modsat TK2-mangel findes der mange behandlinger for MNGIE (Hirano, Carelli, Martí, og De Co). Der blev udformet retningslinjer for disse behandlinger.

Hvordan kommer workshoppen patienterne til gode

Et af workshoppens store fokusområder var at planlægge, hvordan man fortsat kan teste behandling med deoxynukleosider mod TK2-mangel. Hvis forsøg med den lovende behandling bekræfter de foreløbigt gode resultater, vil en godkendelse fra medicinagenturerne gøre denne første effektive behandling tilgængelig for flere.

Andre emner, der forventes at komme patienterne til gode, var: 1) hurtigere diagnosticering af TK2-mangel; 2) klarere retningslinjer, der kan vejlede læger i at vælge blandt de mange nye behandlinger for MNGIE; og 3) mulige kliniske forsøg med deoxynukleosider for andre mtDNA-sygdomme.

Deltagerliste

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

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, Spanien

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

René de Co, MD, PhD, Neuromuscular and Mitochondrial research center (NeMo), Rotterdam, Holland

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, Sverige

Juan Cruz Landoni, BSc, University of Helsinki, Finland

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

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

Lander Nogués, Donostia, Spanien

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

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

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

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, Sverige



Deltagere i den 232. ENMC workshop om mtDNA-sygdomme

Et fuld rapport fra denne ENMC workshop vil blive publiceret i Neuromuscular Disorders.

Workshoppen blev til med støtte fra MDA USA