

Europees Neuromusculair Centrum

232e ENMC Internationale workshop: “Aanbevelingen voor diagnose en nucleoside behandelingen van mitochondriële DNA-onderhoudsziekten”

Heemskerk, Nederland, 16-18 juni 2017

Organisatie: Ramon Marti (Barcelona, Catalonië, Spanje) en Michio Hirano (New York, NY, USA)

In het weekend van 16 t/m 18 juni 2017 zijn vijftien klinici, basiswetenschappers, patiëntenverwanten en vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie samengekomen in Heemskerk in Nederland. De afgevaardigden werken in vier ENMC-lidstaten, in één land dat geassocieerd lid is en in vier niet-leden landen. De vergadering was de 3^e ENMC-workshop gewijd aan aandoeningen van het mitochondriële DNA (mtDNA)-onderhoud. De twee voorgaande workshops die aan dit onderwerp zijn gewijd, werden gehouden in september 2007, namelijk workshop nr. 155, “Polymerase gamma en aandoeningen van mitochondriële DNA-synthese”, en in december 2008, workshop nr. 163, “Mitochondriële DNA-stoornissen”.

Achtergrond en doel van de workshop

Kleine structuren genaamd mitochondriën zijn aanwezig in bijna alle menselijke cellen. Deze mitochondriën produceren energie die chemische reacties in de cellen veroorzaakt waardoor de cel regulier functioneert. Omdat de mitochondriën energie produceren, worden ze soms de ‘powerhouses’ of ‘energiefabriekjes’ van de cel genoemd. Mitochondriën bevatten hun eigen “genetisch materiaal” (DNA) dat het “mitochondriële DNA” wordt genoemd, afgekort mtDNA. Het mtDNA is essentieel voor het normaal functioneren van de mitochondriën. Een belangrijke groep mitochondriële aandoeningen genaamd “mtDNA-onderhoudsverstoringen” wordt veroorzaakt door veranderingen (“mutaties”) in genen die coderen voor eiwitten die nodig zijn om mtDNA te repliceren en te onderhouden, hetgeen resulteert in mtDNA-schade. Omdat veel belangrijke eiwitten en andere elementen die nodig zijn voor de juiste mitochondriële functie, worden vervaardigd op basis van blauwdrukken van het mtDNA, leidt dit defecte onderhoud van het molecuul tot mitochondriële dysfunctie geassocieerd met veel klinische problemen met ernstige gevolgen voor de patiënten. Afhankelijk van het specifieke aangetaste gen en andere factoren ontstaan er verschillende symptomen. In sommige gevallen heeft de ziekte hoofdzakelijk invloed op de spierfunctie, waarbij de ademhaling verstoord kan worden en zelfs tot de dood kan leiden. Andere klinische presentaties zijn bijvoorbeeld ernstige dysfunctie van de lever, het maagdarmkanaal of het centraal zenuwstelsel, die ook op jonge leeftijd vaak fataal kunnen zijn.

Het doel van deze workshop is om de klinische herkenning, diagnose en behandeling van deze patiënten te verbeteren. Hierbij is met name gefocust op behandelingen voor twee ziektebeelden: ziekte door een tekort aan thymidine kinase 2 (TK2) en mitochondriële neurogastrointestinale encefalomyopathie (MNGIE).

Doelen van de workshop

1. Het presenteren en bespreken van de laatste vorderingen en stand van zaken omtrent de diagnose en behandeling van “mtDNA-onderhoudsziekten”. Inclusief de betrokkenheid van recent ontdekte genen, nieuwe bevindingen over waarom en hoe deze dysfunctionele genen en gerelateerde eiwitten deze ernstige symptomen veroorzaken, evenals het preklinische en klinische bewijs over de plausibiliteit van nieuwe behandelingen.
2. Het ontwikkelen van consensus in richtlijnen voor de behandeling van TK2-deficiëntie en andere mtDNA-onderhoudsziekten.
3. Een strategie ontwikkelen om patiënten te werven voor een internationale klinische studie om patiënten met TK2-tekort te behandelen. Gebruikmakend van de workshop deelnemers bestaande uit neurologen, kinderneurologen en vertegenwoordigers van patiëntengroepen.

Uitkomsten van de workshop

De workshop begon met presentaties over de basisbiologie van mtDNA-vermeerdering (Copeland, Rampazzo en Wang) en over de menselijke ziekten veroorzaakt door verminderd mtDNA-onderhoud (Rahman en Martí). Deze sessie over de achtergrond van de ziekten werd gevolgd door discussies over de belangrijkste symptomen en signalen, biochemische en genetische veranderingen, de evolutie van presymptomatische klinische verschijnselen in het eindstadium, benaderingen om een snelle en correcte diagnose te stellen van deze stoornissen en identificatie van klinische uitkomsten om te gebruiken als objectieve indicatoren voor het verbeteren van de werkzaamheid en behandelingen voor klinische trials (Lombès, Garone en Saada). Omdat diermodellen met de stoornissen belangrijke onderzoeksinstrumenten zijn om te begrijpen hoe de mutaties de ziektes veroorzaken en om de therapieën te testen, hebben de onderzoekers hun ervaringen beschreven met onderzoek bij verschillende gemuteerde muizen- en zebrafismodellen (Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola en Horvath). Interessant is dat diverse wetenschappelijke studies van de muis- en cellijn modellen het belang van gebalanceerde samenstellingen van de vier deoxynucleoside triphosphaten hebben aangetoond die nodig zijn voor mtDNA synthese: dATP, dGTP, dCTP en dTTP. Deze vier moleculen, gezamenlijk bekend als “dNTP’s”, zijn de hoekstenen voor het onderhoud van het mtDNA. Sommige van deze ziekten beïnvloeden genen en eiwitten die betrokken zijn bij de synthese van dNTP. Bijvoorbeeld, het eiwit thymidine kinase (TK2) is nodig voor de synthese van dTTP en dCTP binnen mitochondriën, waar het proteïne deoxyguanosine kinase (dGK) nodig is voor de synthese van dATP en dGTP in mitochondriën. Er is een opeenstapeling van bewijs van de mogelijke therapeutische voordelen van toediening van deoxynucleoside en deoxynucleotide, die precursors of tussenmoleculen zijn die nodig zijn voor de dNTP-synthese. Bij toediening van deze stoffen aan cellen (*in vitro*) of diermodellen (*in vivo*) wordt de dysfunctie van TK2 en dGK omzeild en kan de dNTP-balans hersteld worden.

Aanvullende studies in *in vivo*-modellen zijn nodig om te verduidelijken of de behandeling ook mogelijk kan worden vertaald naar andere mtDNA-onderhoudsziekten (Horvath, López, Cámara en Saada). Op basis van deze laboratoriumstudies zijn TK2-deficiënte patiënten in Europa, Noord-, Centraal- en Zuid-Amerika behandeld met deoxynucleoside- en deoxynucleotide-therapieën. Hierbij is gebruik gemaakt van gezamenlijke protocollen met opvallende en bemoedigende resultaten (Hirano, Paradas, Estopiñán en Nogués). Voor het verkrijgen van volledige wettelijke

goedkeuringen van de “Food and Drug Administration” (FDA) en het “European Medicines Agency” (EMA) om deoxynucleosides te gebruiken om TK2-deficiëntie te behandelen, moet een klinische test de werkzaamheid van het product ondersteunen. Ter voorbereiding en als opmaat voor dit doel rapporteerden klinici, vertegenwoordigers uit de industrie en een biostatisticus/klinische trial deskundige de vele stappen en mogelijke valkuilen die nodig zijn bij het implementeren van een nieuw medicijn in klinische trials (Barber, Cui, Thompson). In tegenstelling tot TK2-deficiëntie, zijn er verschillende beschikbare therapieën voor MNGIE (Hirano, Carelli, Martí en De Co). Richtlijnen voor de MNGIE-therapieën werden gegenereerd.

Wat zijn de voordelen voor de patiënt?

Het belangrijkste richtpunt van deze workshop was het plannen van verder onderzoek naar deoxynucleoside-therapie voor TK2-deficiëntie. Als dit onderzoek de voordelen van deze veelbelovende therapie verder bevestigt, zal goedkeuring van de therapie leiden tot een grotere beschikbaarheid van de eerste specifieke en effectieve behandeling van deze ziekte. Andere onderwerpen die van nut voor de patiënt zijn:

1. Het sneller vaststellen van de diagnose TK2-deficiëntie.
2. Duidelijke richtlijnen als hulpmiddel voor de arts om de meest geschikte optie te kiezen uit de innovatieve therapieën voor MNGIE.
3. Mogelijk nieuwe toekomstige klinische onderzoeken naar deoxynucleoside-therapieën voor andere mtDNA-onderhoudsziekten.

Lijst met participanten

Ramon Martí, PhD, Vall d’Hebron Research Institute and CIBERER, Barcelona, Spanje

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 en CIBERER, Barcelona, Spanje

Valerio Carelli, MD, PhD, Universiteit van Bologna, Italië

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

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, Universiteit van Cambridge, Cambridge, Verenigd Koninkrijk

Rita Horvath, MD, PhD, Universiteit van Newcastle, Newcastle Upon Tyne, Verenigd Koninkrijk

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

Juan Cruz Landoni, BSc, Universiteit van Helsinki, Finland

Anne Lombès, MD, PhD, Inserm UMR 1016, Institut Cochin, Parijs, Frankrijk

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

Lander Nogués, Donostia, Spanje

Carmen Paradas, MD, PhD, University Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spanje

Shamima Rahman, FRCP, PhD, University College, Londen, Verenigd Koninkrijk

Chiara Rampazzo, PhD, Department of Biology, Universiteit van Padova, Italië

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

Antonella Spinazzola, MD, PhD, University College London, Londen, Verenigd Koninkrijk

Anu Suomalainen Wartiovaara, MD, PhD, Research Programs Unit, Molecular Neurology, Universiteit van 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, Zweden



De deelnemers van de 232^e ENMC-workshop over mitochondriële onderhoudsziekten

Een volledig verslag van deze workshop zal worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders*

Deze workshop werd mede gefinancierd door MDA USA.

Info: rene.decoo@mitochondrialmedicine.org www.mitochondrialmedicine.org