



243e ENMC Internationale Workshop:

Titel: Het ontwikkelen van richtlijnen omtrent reproductieve opties voor families met een via de moederlijke lijn overervende mitochondriële (mt)DNA ziekte

Datum: 22 – 24 Maart 2019

Organisatoren: Jo Poulton, Julie Steffann, Joerg Burgstaller, Robert McFarland.

Achtergrond

Genetische counseling is complex voor de specifieke groep spierziekten die veroorzaakt worden door een energietekort; de mitochondriële ziekten. Mitochondriën zijn kleine onderdelen van de cel en produceren energie. Zij zijn afhankelijk van hun eigen unieke 'blauwdruk', het mitochondriële DNA (mtDNA, het genetisch materiaal dat codeert voor de energiefabriekjes in iedere cel). MtDNA wordt uitsluitend geërfd van de moeder, en meestal zijn alle mtDNA-kopieën van een gezond persoon hetzelfde. Patiënten met een mitochondriële ziekte kunnen zowel normaal als afwijkend mtDNA bij zich dragen (een situatie die heteroplasmie wordt genoemd), waardoor kinderen zowel normaal als afwijkend mtDNA kunnen erven van hun moeders. Heteroplasmie maakt het moeilijk om voor een moeder met een mitochondriële ziekte de kans te voorspellen dat zij afwijkend mtDNA aan haar kinderen overdraagt. Bovendien is het zo, dat als het heteroplasmie gehalte wordt gemeten bij een ongeborn kind, het moeilijk kan zijn om te voorspellen in hoeverre het kind ziekteverschijnselen zou kunnen krijgen.

Er zijn verschillende genetische mogelijkheden die als doel hebben de geboorte van een ernstig ziek kind te voorkomen, door de overdracht van afwijkend mtDNA te verminderen of te voorkomen.

De 'simpelste' optie is het doneren van een gezonde eicel door een vrouw zonder de mitochondriële ziekte.

Een tweede optie is preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Bij PGD worden de eicellen van een vrouw verzameld en in een reageerbuis bevrucht met spermacellen van haar partner. In een vroeg stadium van de ontwikkeling wordt een cel van het embryo afgenomen en onderzocht op afwijkend mtDNA, en het gezondste embryo wordt in de baarmoeder van de vrouw geplaatst. PGD vermindert het risico op een ziek kind, maar sluit het niet volledig uit. Verder kan PGD niet worden aangeboden aan vrouwen die uitsluitend afwijkend mtDNA hebben (homoplasmie).

PGD is de gangbare preventieve procedure in de meeste landen. In Engeland is er nog een derde optie beschikbaar, namelijk mitochondriële vervangingstherapie (mitochondrial replacement therapy, MRT). In Australië worden stappen gezet om deze optie ook daar te kunnen gaan aanbieden. In Nederland is MRT volgens de wet toegestaan, maar de daadwerkelijke uitvoering wordt beperkt doordat de huidige wet niet toestaat embryo's te genereren voor wetenschapsdoeleinden. Dit laatste is wel nodig om de methode te kunnen opzetten. Bij MRT wordt de kern verwijderd uit ofwel een embryo in een zeer vroeg ontwikkelstadium, ofwel een eikel, van de vrouw met het afwijkende mtDNA. De kern wordt vervolgens geplaatst in een gezonde donorcel die zich in hetzelfde stadium bevindt als het embryo/de eikel waar de kern uit was verwijderd.

Onze doelstelling was om richtlijnen te ontwikkelen voor de nieuwe reproductieve opties die beschikbaar komen voor families met een via de moederlijke lijn overervende mtDNA ziekte.

Wat is er bereikt?

De wetenschappelijke, sociale en ethische achtergronden die geleid hebben tot de introductie van MRT werden besproken. De patiënten die aanwezig waren op de bijeenkomst vonden de discussies over het algemeen nuttig. Er kwam naar voren dat in sommige regio's weinig informatie over de beschikbare opties werd gegeven aan de mitochondriële families. De patiëntvertegenwoordigers die deelnamen aan de workshop zijn enthousiast over MRT en zijn van mening dat de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de onzekerheden rondom deze nieuwe methoden. Een enquête onder volwassen patiënten in Engeland over de nieuwe technologieën wees uit dat de legalisering breed ondersteund werd. Dit ondanks het feit dat de debatten met name over ernstige ziekten op de kinderleeftijd gingen, terwijl dit niet overeen kwam met de op latere leeftijd ontstane ziekte van deze ondervraagde patiënten zelf. Er werd ook aangegeven dat sommige van de termen die in de Engelse media gebruikt werden, wat ongelukkig gekozen waren.

De noodzaak tot doorlopend wetenschappelijk onderzoek werd benadrukt en deelnemers aan de workshop hebben plannen gemaakt om samen te werken in toekomstige projecten. Een volledig verslag van deze ENMC workshop, inclusief de wetenschappelijke voortgang, zal gepubliceerd worden in *Neuromuscular Disorders*.

Uitkomst: Counseling protocollen en klinische richtlijnen ten aanzien van patiënten aan wie MRT kan worden aangeboden, werden besproken.

The volgende resultaten werden bereikt:

- a. Overeenstemming met betrekking tot verwijzen van patiënten voor MRT
- b. Counseling richtlijnen voor centra waar MRT wordt verricht

De klinische richtlijnen zullen worden gerapporteerd op internationale congressen waaronder EUROMIT 2020. Een vervolg-ENMC-bijeenkomst waarin zal worden gerapporteerd over de implementatie van deze richtlijnen in verschillende landen, alsook over de korte- en langetermijn uitkomsten van de procedures, wordt gepland. Deze informatie is van belang voor landen waarin het legaliseren van MRT wordt besproken.

In totaal bezochten 29 personen de ENMC workshop, afkomstig uit Nederland, Engeland, Frankrijk, Duitsland, Spanje, Oostenrijk, België, Australië, Amerika en Brazilië. De groep was multidisciplinair, bestaande uit patiënten, klinici, basale wetenschappers, ethici, een socioloog en vertegenwoordigers

uit het bedrijfsleven en van patiëntenorganisaties (Lily Foundation, Vereniging Spierziekten Nederland, International Mito Patients (IMP) en de LHON groep van de Nederlandse Oogvereniging).

Een verklarende woordenlijst (deze is in het Engels) is te vinden via [http://www.muscular-dystrophy.org/about muscular dystrophy/glossary](http://www.muscular-dystrophy.org/about%20muscular%20dystrophy/glossary)