

243. internationaler ENMC Workshop:

Ort: Hoofddorp, Niederlande

Titel: Ausarbeitung von Richtlinien zum Management von Fortpflanzungsmöglichkeiten für Familien mit mütterlich-vererbten Krankheiten hervorgerufen durch Mutationen in der mitochondrialen DNA

Datum: 22. – 24. März 2019

Organisatoren: Dr J. Burgstaller (Österreich), Dr. R McFarland (UK), Prof. J. Poulton (UK), Prof. J. Steffann (Frankreich)

Teilnehmer: Dr. B. Arbeithuber (USA), Dr. J. Bengoa (Frankreich), Dr. J. Burgstaller (Österreich), Dr. S. Chan (UK), Dr. M. Chiaratti (Brasilien), Dr. M. Crouch (UK), Dr. R. Dimond (UK), Dr. T. Enriques (Spanien), Dr. G. Gorman (UK), Dr. L. Hyslop (UK), Dr. I. Johnston (UK), Mr. and Mrs. J. Kitto (UK), Mrs. A. Maguire (UK), Dr. R. McFarland (UK), Dr. S. Mitalipov (USA), Mrs. Van Otterloo, (Niederlande), Prof. J. Poulton (UK), Dr. S. Sallevelt (Niederlande), Dr. H. Smeets (Niederlande), Dr. C. Spits (Belgien), Prof. J. St. John (Australien), Prof. J. Steffann (Frankreich), Dr. J. Stewart (Deutschland), Dr. M. Stoneking (Deutschland), Prof. D. Thorburn (Australien), Ms. E. van der Veer (Niederlande) and Dr. D. Wells (UK)

Hintergrund

Genetische Beratung ist besonders schwierig in der Gruppe von Muskelerkrankungen, welche durch Energiemangel entstehen (diese werden auch als „mitochondriale Erkrankungen“ bezeichnet). Mitochondrien sind kleine Bestandteile der Zelle, welche Energie produzieren. Sie sind von ihrem eigenen Bauplan, der mitochondrialen DNA (mtDNA – das genetische Material welches für die Maschinerie zur Energiegewinnung in einer Zelle codiert) abhängig. MtDNA wird ausschließlich von der Mutter vererbt, und normalerweise sind (beinahe) alle mtDNA Kopien in einem gesunden Menschen identisch. Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen können jedoch sowohl normale als auch veränderte krankheitsassoziierte mtDNA aufweisen (eine Situation welche auch als Heteroplasmie bezeichnet wird), und Babys können somit normale aber auch krankheitsassoziierte mtDNA von ihrer Mutter erben. Aufgrund von dieser Heteroplasmie ist es schwierig vorherzusagen, wie hoch die Chancen sind, dass eine Mutter mit einer mitochondrialen Erkrankung diese (in Form von krankheitsassoziiertes mtDNA) auch an die Kinder vererbt. Zudem ist es schwierig vorherzusagen, in welchem Ausmaß ein Kind von der Krankheit betroffen sein wird, wenn ein bestimmter Heteroplasmie-Level im ungeborenen Kind gemessen wird.

Es existieren mehrere verschiedene genetische Optionen die darauf abzielen die Geburt eines Kindes welches eine schwere Erkrankung aufweist zu verhindern, beruhend auf die Reduzierung oder Vermeidung der Weitergabe von krankheitsassoziiertes mtDNA.

Die einfachste Option ist die Verwendung einer gesunden Eizelle, gespendet von einer Frau mit normaler mtDNA.

Eine zweite Option ist die genetische Präimplantationsdiagnostik (PGD). Bei der PGD werden Eizellen einer Frau gesammelt und im Reagenzglas mit Spermien ihres Partners befruchtet. Eine einzelne Zelle wird dann vom Embryo in einem frühen Entwicklungsstadium entnommen und getestet, und der gesundeste Embryo wird in weiterer Folge in die Gebärmutter der Frau transferiert. PGD reduziert somit das Risiko ein krankes Kind zu haben, eliminiert es jedoch nicht komplett. Des Weiteren kann es Frauen bei welchen die gesamte mtDNA krankheitsassoziiert ist (Homoplasmie) nicht angeboten werden.

Während PGD in den meisten Ländern als Präventionsverfahren etabliert ist, ist Mitochondrien-Austauschtherapie (MRT), eine dritte Option, derzeit nur in den UK verfügbar; Schritte um MRT auch in Australien verfügbar zu machen wurden unternommen. In den Niederlanden ist die MRT zwar legal, aber die Implementierung wird durch derzeitige Gesetze welche die Generierung von Embryonen für Forschungszwecke verhindern, erschwert (was aber zur Etablierung der Methode notwendig wäre).

Bei MRT wird der Zellkern von entweder einem Embryo in einem frühen Entwicklungsstadium, oder von einer Eizelle der betroffenen Frau entfernt, und in eine gesunde Spenderzelle, die sich im gleichen Stadium befindet wie die Zelle aus der der Zellkern entnommen worden ist, transferiert.

Unser Ziel war es Richtlinien für neue Fortpflanzungsmöglichkeiten zu entwickeln, welche für Frauen mit mütterlich-vererbten Krankheiten aufgrund Mutationen in der mtDNA verfügbar werden.

Was wurde erreicht?

Die wissenschaftlichen, sozialen, und ethischen Hintergründe, welche zur Einführung von MRT als genetische Fortpflanzungsmöglichkeit geführt haben, wurden diskutiert. Die am Workshop teilnehmenden Patienten empfanden die geführte Diskussion als hilfreich. Es stellte sich heraus, dass in manchen Regionen nur wenig Information bezüglich der verfügbaren Möglichkeiten an Familien mit mitochondriale Erkrankungen weitergegeben wurde. Die am Workshop teilnehmenden Patienten-Vertreter sind enthusiastisch bezüglich MRT, und sind der Meinung dass die möglichen Vorteile dieser neuen Optionen die damit verbundenen Unsicherheiten überwiegen. Eine Umfrage bezüglich dieser neuen Technologien unter erwachsenen Patienten in den UK hat gezeigt, dass Patienten weitgehend eine Legalisierung unterstützen. Dies war der Fall obwohl sich die geführten Debatten weitgehend auf schwere Kinderkrankheiten fokussiert haben, welche nicht ihren eigenen Erfahrungen mit später einsetzenden Krankheiten entsprochen haben. Sie haben ebenso erklärt, dass mache Textauschnitte, welche von der Presse in den UK verwendet worden sind, nicht hilfreich waren.

Die Notwendigkeit der Weiterführung der Forschung wurde hervorgehoben, und die Workshop Teilnehmer haben Pläne bezüglich Kollaborationen in zukünftigen Projekten erarbeitet. Ein kompletter Bericht über diesen ENMC Workshop, welcher auch die wissenschaftlichen Fortschritte enthält, wird in der Fachzeitschrift „Neuromuscular Disorders“ publiziert.

Ergebnisse: Beratungsprotokolle und klinische Richtlinien bezüglich welchen Patientengruppen MRT angeboten werden kann wurden diskutiert.

Die folgenden Schlüsselergebnisse wurden erreicht:

1. Konsensus bezüglich der Überweisung von Patienten für MRT
2. Beratungsrichtlinien für Einrichtungen welche MRT ausführen

Die klinischen Richtlinien werden bei internationalen Konferenzen präsentiert werden (unter anderem EUROMIT 2020). Ein nachfolgender ENMC Workshop Bericht bezüglich der Implementation dieser Richtlinien in den einzelnen Ländern, sowie die kurz- und langfristigen Ergebnisse der Eingriffe, ist geplant. Diese Information wird für Länder, in welchen die Legalisierung dieser Methoden diskutiert wird, von Bedeutung sein.

29 Personen haben insgesamt an dem ENMC Workshop teilgenommen, unter anderem Teilnehmer aus den Niederlanden, UK, Frankreich, Deutschland, Spanien, Österreich, Belgien, Australien, USA, und Brasilien. Die Gruppe war interdisziplinär aufgestellt, bestehend aus Patienten, Ärzten, Grundlagenforschern, Ethikern, Soziologen, und Vertretern von Industrie und Patientenorganisationen (u.a. die Lily Foundation, die niederländische Muscular Disease Association, International Mito Patients (IMP) und die LHON Gruppe der niederländischen Eye Association).

Glossar, Vorschläge für Erklärungen sind zu finden unter:

<https://www.musculardystrophyuk.org/about-muscle-wasting-conditions/glossary/>



Ein kompletter Bericht wird in der Fachzeitschrift „Neuromuscular Disorders“ publiziert (pdf).