

258th ENMC International Workshop:

Location: Amsterdam, The Netherlands (Hybrid Meeting)

Title: Leigh-Syndrom-Spektrum Erkrankungen: Genetische Ursachen, natürlicher Verlauf und Vorbereitung auf klinische Studien

Date: 25-27 March 2022

Organisers: Pr. Shamima Rahman (UK), Pr. Manuel Schiff (France), Pr. Bruce Cohen (USA) and Pr. Enrico Bertini (Italy)

Participants:

Anna Ardissonne (ITALY), Enrico Bertini (ITALY), John Christodoulou (AUSTRALIA), Bruce Cohen (USA), Amy Goldstein (USA), Richard Haas (USA), Hitoshi Osaka (JAPAN), Rita Horvath (UK), Robert McFarland (UK), Kei Murayama (JAPAN), Alessandro Prigione (GERMANY), Holger Prokisch (GERMANY), Shamima Rahman (UK), Agnès Rötig (FRANCE), Manuel Schiff (FRANCE), Markus Schuelke (GERMANY), Anu Suomalainen-Waartiovara (FINLAND), David Thorburn (AUSTRALIA), Jiri Zeman (CZECH REPUBLIC), Zarazuela Zolkipli-Cunningham (USA), Young scientists: Daria Diodato (ITALY), Alessandra Pennisi (FRANCE), and Pieti Pällijeff (FINLAND); Industry: Matthew Klein (USA); Patient representatives: Philip Yeske (USA), Alison Maguire (UK), Katie Waller (UK) and Amanda and Faye Wylie (UK).

Das Leigh-Syndrom ist eine Erkrankung des Gehirns, die in der Regel junge Kinder betrifft (der Krankheitsausbruch im Erwachsenenalter ist sehr selten) und durch eine Vielzahl verschiedener genetischer Probleme verursacht wird. Ursprünglich wurde das Syndrom 1951 von Dr. Denis Leigh beschrieben. Typisch für dieses Syndrom sind symmetrische Schädigungen auf beiden Seiten des zentralen Nervensystems in Bereichen, die als Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm und Rückenmark bekannt sind. Die übergreifenden Ziele dieser Reihe virtueller ENMC-Workshops waren die Erörterung der genetischen Ursachen, des Krankheitsverlaufs und der Entwicklung von Therapien für diese schwere und fortschreitende Erkrankung.

Nach drei virtuellen Konferenzen über die Leigh-Syndrom-Spektrum (LSS) Erkrankungen, die am 16. Oktober und 4. Dezember 2020 (<https://www.enmc.org/download/258th-enmc-international-workshop-on-leigh-syndrome-spectru/>) und am 9. Juli 2021 (<https://www.enmc.org/download/genetic-epidemiology-and-clinical-trial-readiness-in-encephalomyopathy-of-leigh-syndrome-spectrum/>) stattfanden, wurde am Wochenende vom 25. bis 27. März 2022 in Amsterdam ein vierter und letzter Hybrid-Workshop abgehalten. Sechs Teilnehmer (drei der Organisatoren: Bertini, Rahman und Schiff), zwei Wissenschaftler (Prigione und Rötig) und ein Industrievertreter (Klein) nahmen persönlich an dem Workshop teil, die anderen Teilnehmer nahmen online teil.

Die Hybridtagung wurde von Enrico Bertini (Rom, Italien) eröffnet, der die Teilnehmer begrüßte und einen Überblick über die wichtigsten Ziele dieses letzten Hybridworkshops gab.

Tag 1 war einer weiteren Diskussion über die Genetik der LSS Erkrankungen gewidmet. Shamima Rahman (London, UK) eröffnete die erste Sitzung mit einem Überblick über die vom NIH finanzierten ClinGen-Kuratierung der Assoziationen von LSS Erkrankungen und Mutationen in 113 verschiedenen in der Kern-DNA oder der mitochondrialen DNA kodierten Genen. Der Vortrag beinhaltete auch eine Darstellung der international vereinbarten Konsensdefinition der LSS Erkrankungen. Anschließend präsentierte Holger Prokisch (München, Deutschland) einen aktuellen Bericht über GENOMIT, ein von eRARE finanziertes internationales Gemeinschaftsprojekt, und Daria Diodato (Rom, Italien) gab einen Überblick über publizierte nationale Register für LSS Erkrankungen, darunter Register aus Italien, Großbritannien, den USA, Frankreich, der Tschechischen Republik, Australien und Japan.

Der Workshop konzentrierte sich dann auf Fragen zu den Krankheitsmechanismen und der Diagnose von LSS Erkrankungen. Agnes Rötig (Paris, Frankreich) erörterte die Schwierigkeiten der unterschiedlichen klinischen Präsentation genetischer Varianten im *SDHB*-Gen und zeigte Daten von laufenden transkriptomischen (RNA) Studien, die darauf abzielen, die zugrundeliegenden Mechanismen zu entschlüsseln. Anschließend gab Alessandra Pennisi (Paris, Frankreich) einen aktuellen Überblick über ein Projekt, das darauf gerichtet ist, klinische und bildgebende Merkmale von LSS Erkrankungen aufzuzeigen, die nicht durch eine primäre mitochondriale Erkrankung verursacht sind. Dabei handelt es sich um ein internationales Kooperationsprojekt, das nach dem zweiten virtuellen Workshop dieser Reihe seinen Arbeit begann. Anna Ardissonne (Mailand, Italien) erörterte dann den sich verändernden diagnostischen Ansatz bei LSS Erkrankungen, von der früher als ersten diagnostischen Schritt präferierten Muskelbiopsie zu den jetzt primär eingesetzten Gentests. Daraufhin fand eine lebhaft Diskussion mit allen Mitgliedern des Konsortiums statt. Tag 1 endete mit einem Vortrag von Rita Horvath (Cambridge, UK), die Treatabome, eine bereits publizierte Meta-Analyse von Behandlungen bei LSS Erkrankungen, beschrieb.

Tag 2 begann mit einem Überblick über Biomarker für primäre mitochondriale Erkrankungen einschließlich der LSS Erkrankungen von Anu Suomalainen-Waartiovara (Helsinki, Finnland). Anschließend stellte Alessandro Prigione (Düsseldorf, Deutschland) seine Arbeit zur Modellierung von LSS Erkrankungen in Hirnorganoiden vor, die aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) gezüchtet worden waren. Markus Schuelke (Berlin, Deutschland) erörterte die Ergebnisse des pharmakologischen Screenings von „Repurposed drugs“ - also von Arzneimitteln, die für einen anderen Zweck zugelassen sind, nun aber auf ihren möglichen Einsatz bei mitochondrialen Erkrankungen untersucht werden – in iPSCs, die ebenfalls von Patienten mit LSS Erkrankung stammen.

Die zweite Sitzung des zweiten Tages befasste sich mit Studien zum natürlichen Verlauf von LSS Erkrankungen. Robert McFarland (Newcastle, UK) berichtete über die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zum natürlichen Verlauf von LSS Erkrankungen, die in Newcastle durchgeführt wurde, und stellte die kürzlich begonnene LION-Studie (**L**eigh syndrome: **I**nvestigating **O**utcome measures & **N**atural history) vor, eine prospektive Längsschnitt-Kohortenstudie zu LSS Erkrankungen. Bruce Cohen (Akron, USA) stellte anschließend die prospektive Studie zum natürlichen Verlauf von LSS im Rahmen des **L**eigh-**S**yndrom-**R**oadmap-**P**rojekts (LSRP) vor und erörterte die für diese Studie ausgewählten Outcome (Ergebnis) Messungen.

Die nächste Sitzung war neuen klinischen Studien für primäre mitochondriale Erkrankungen einschließlich LSS Erkrankungen gewidmet. Hitoshi Osaka (Tochigi, Japan) berichtete über den neuesten Stand der japanischen Studie zu Apomorphin, einem wirksamen Inhibitor der Ferroptose-bedingten Apoptose (einer Form des programmierten Zelltods) bei mitochondrialen Erkrankungen. Matthew Klein (New Jersey, USA) stellte die MIT-E-Studie von PTC Therapeutics zu Vatiquinon vor, einem Medikament, das auf die 15-Lipoxygenase abzielt, und

das bei behandlungsresistenter Epilepsie bei genetisch bestätigter primärer mitochondrialer Erkrankung eingesetzt werden soll. Er erörterte auch die Komplexität und die Herausforderungen der Entwicklung klinischer Studien für primäre mitochondriale Erkrankungen.

Die letzte Sitzung an Tag 2 befasste sich mit dem Weg des Patienten zur Diagnose. Zarazuela Zolkipli-Cunningham (Philadelphia, USA) berichtete über die Anwendung ihres **Mitochondrial Myopathy Composite Assessment Tools (MM-COAST)** zur Quantifizierung der motorischen Defizite beim Leigh-Syndrom und darüber, wie die klinischen Ergebnisse am Children's Hospital of Philadelphia für die LSRP-Natural History Study gesammelt werden. Faye Wylie (Leigh Network, UK) und ihre Mutter Amanda gaben anschließend einen bewegenden Bericht über die Erfahrungen mit dem Leigh-Syndrom von der Kindheit bis ins Erwachsenenleben und trugen ein von Faye geschriebenes Gedicht vor. Schließlich erörterte Phil Yeske (UMDF, USA) Patientenregister aus der Sicht der **Patient Advocacy Group (PAG)** und stellte MitoSHARE vor, eine globale Forschungsdatenbank, die von mehreren Interessengruppen betreut wird, und sprach über die Bedeutung der Zusammenarbeit.

Tag 3 begann mit einem Vortrag von Markus Schuelke über die Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), um einen Wirkstoff, der in seinem iPSC-Screening identifiziert wurde, in eine formelle klinische Studie für LSS Erkrankungen zu überführen. Alison Maguire und Katie Waller (Lily Foundation, UK) erörterten dann die Rolle der PAGs bei LSS Erkrankungen, wobei sie erneut die Bedeutung der multidisziplinären Zusammenarbeit betonten, und beschrieben den Prozess, mit dem internationale Behandlungsrichtlinien für Duchenne-Muskeldystrophie entwickelt wurden, die nützliche Hinweise und Erfahrungen für LSS Erkrankungen liefern könnten. Tag 3 endete mit einer Zusammenfassung des Workshops durch Manuel Schiff (Paris, Frankreich) und einer Diskussion am runden Tisch über die nächsten Schritte.

Während dieser Workshop-Reihe trafen sich internationale Experten des Leigh-Syndrom-Konsortiums mit dem Ziel, genetische und naturwissenschaftliche Daten zu sammeln, die als Grundlage für künftige klinische Studien dienen sollen. Diese virtuellen und hybriden Treffen boten eine hervorragende Gelegenheit, unser Wissen über die genetischen Ursachen und den natürlichen Verlauf des Leigh-Syndroms zu aktualisieren und zu vertiefen und die internationale Forschung und gemeinsame Studien zu fördern. Zu den Kooperationen, die sich aus diesen Treffen ergeben haben, gehören ein internationales Gemeinschaftsprojekt zur Erfassung klinischer und bildgebender Merkmale nicht primäre mitochondrialer Ursachen der LSS Erkrankungen, die potenzielle Verwendung eines gemeinsamen MRT- und MRS-Protokolls in mehreren internationalen Zentren und Pläne für die weltweite Durchführung der prospektiven Studie zum natürlichen Verlauf der LSS Erkrankungen (LSRP)