

Bericht vom mitoNET / GENOMIT (Abschluss-)Treffen am 27./28. April 2023 in München

2009 startete mit mitoNET, dem *Deutschen Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen* ein Projekt, das viele weitere Projekte zur Forschung zu mitochondrialen Erkrankungen möglich gemacht hat. Die Gesamtförderung des Bildungsministeriums ist nach zweimaliger Verlängerung nun ausgeschöpft. Ermutigend war, dass neben Mitgliedern des mitoNET- und GENOMIT-Netzwerks auch Frau Dr. Katarzyna Saedler als Vertreterin des DLR Projektträgers anwesend war. Dieser entscheidet über finanzielle Fördermaßnahmen des Bundes. Trotz fehlender Fördermaßnahmen warb Prof. Thomas Klopstock dafür, angefangene Projekte weiterzuführen. Seit 2017 ist das klinische Patientenregister für mitochondriale Erkrankungen in das internationale Patientenregister GENOMIT integriert und wird unabhängig vom Ende der Förderung weitergeführt. Wer schon im Register ist, darf sich gern zwecks Wiedervorstellung an die betreffenden Zentren wenden.

Im ersten Vortrag berichtete Dewi Schlieben aus der Arbeitsgruppe von Prof Holger Prokisch über das mitoGENE-Projekt, das durch Genom- und RNA-Sequenzierung die molekulare Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen vorangetrieben hat und bisher an der Identifizierung von mehr als 40 neuen mitochondrialen „Krankheitsgenen“ beteiligt war. Derzeit sind mehr als 340 dieser Gene bekannt, und weitere werden ständig identifiziert.

Die molekulargenetische Analyse ist entscheidend, da die Behandlung von einer eindeutigen Diagnose abhängt. Des Weiteren hat dies auch Einfluss auf die genetische Beratung bei der Familienplanung. Bei mitochondrialen Erkrankungen gilt der Leitsatz, dass sie in jedem Gewebe, zu jeder Zeit und ausgelöst durch jeden Vererbungsmodus auftreten können.

Whole Exom Sequencing (WES) ist eine weit verbreitete Next-Generation-Sequencing (NGS)-Methode, bei der die proteinkodierenden Regionen des Genoms sequenziert werden. Solche Ansätze helfen bei der Entdeckung und Validierung von Genvarianten. Durch die Erfassung aller Gene erhöhen sie nicht nur die Diagnoserate bei Patienten mit heterogenen mitochondrialen Erkrankungen, sondern beschleunigen auch die Entdeckung neuer Krankheitsgene und sind wichtig, damit weniger wahrscheinliche oder sogar behandelbare genetische Krankheitsdiagnosen nicht übersehen werden.

Ilka Wittig aus Frankfurt, die zu molekularer Bioenergetik forscht, gab einen Einblick darüber, wie die Komplexe der Atmungskette in den Mitochondrien „gewartet“ und repariert werden. In der Atmungskette werden Sauerstoff und Glucose in Kohlenstoffdioxid und Wasser umgewandelt und Energie wird freigesetzt. Seit etwa zehn Jahren sind die aktuellen Methoden etabliert, mit denen sich diese Membrankomplexe untersuchen lassen. Im mitoNET ist Dr. Wittig verantwortlich für *mitoGEL*; bei diesem Projekt sollen Mutationen an den Membranproteinkomplexen identifiziert und quantifiziert werden. Beim Komplex I der Atmungskette geht man beispielsweise davon aus, dass dieser innerhalb von zwei Wochen komplett runderneuert wird. In einer bestimmten Form von LHON, bei der eine Veränderung im DNAJC30-Gen vorliegt, wird die Reparatur blockiert. Der für die Atmungskette notwendige, aber aggressive Sauerstoff trägt zur Zerstörung der beteiligten Komplexe bei. Wenn die Instandsetzung oder Neubildung der Komplexe nicht funktioniert, kommt es infolgedessen zu einer erheblichen Störung in der Atmungskette, was zu einem frühen Auftreten der Erkrankung innerhalb der LHON-Patienten führt.

Martin Pavlov berichtete darüber, wie bei Patienten mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung die Sequenzierung der RNA bei der Diagnosefindung helfen kann. Bei diesen Patienten war zuvor entweder eine Genom- oder Exomsequenzierung durchgeführt worden (also von der DNA), die allerdings nicht zu einer gesicherten Diagnose führte. Von diesem Umstand können bis zu 50% der Patienten mit einer mitochondrialen Verdachtsdiagnose betroffen sein. Bei der im Vortrag vorgestellten Art der RNA-Sequenzierung können Hautzellen (Fibroblasten) verwendet werden, was eine geringere Belastung für den Patienten darstellt als beispielsweise eine Muskelbiopsie, da es sich um einen weniger schweren Eingriff handelt. Für 16% der untersuchten Patienten konnte im Anschluss eine gesicherte Diagnose ausgegeben werden. Da die Biopsie der Haut ähnlich gute Ergebnisse liefert wie eine Probe aus dem Herzmuskel, aber mit deutlich geringerem Risiko verbunden ist und die Zeit von der Probenname bis zum Ergebnis nur etwa eine Woche dauert, soll diese in die klinische Praxis bei der Diagnosestellung von Mito-Patienten übernommen werden¹.

Fatemeh Peimanis Vortrag bezog sich ebenfalls auf eine zukünftige Verbesserung der Diagnostik, indem als eine weitere Ebene epigenetische Faktoren untersucht werden könnten. In der Epigenetik geht es darum, dass z.B. ein Gen durch äußere Faktoren beeinflusst und die Expression des Gens dementsprechend an- oder abgeschaltet werden kann. Der Schaltmechanismus wird durch eine Methylierung ermöglicht, und mehrere Schalter auf unterschiedlichen Abschnitten können ein Methylierungsmuster, die *Episignatur*, ergeben. Aktuell ist die Forschung in der Lage, die Methylierungsmuster von gesunden Probanden mit denen von Mito-Patienten zu vergleichen. Dabei ergab sich, dass die Anzahl von abweichenden Methylierungen mit dem zeitlichen Auftritt der Erkrankung möglicherweise einhergehen. Diese Forschung ist derzeit noch nicht publiziert. Allerdings wird bei Levy (2022)² eine mitochondriale Erkrankung erwähnt: MLASA2 (**M**yopathie, **L**aktatazidose und **s**ideroblastische **A**nämie-2) ist eine autosomal rezessive Störung der mitochondrialen Atmungskette. Die Störung weist eine ausgeprägte phänotypische Variabilität auf: Einige Patienten haben bereits im Säuglingsalter eine schwere Multisystemstörung, einschließlich Kardiomyopathie und respiratorischer Insuffizienz, die zu einem frühen Tod führt, während andere im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt mit sideroblastischer Anämie und leichter Muskelschwäche auftreten. Die Episignatur könnte ein Erklärungsmodell sein, warum es zu dieser großen Bandbreite an unterschiedlichen Ausprägungen kommt, obwohl die Mutation im genetischen Code identisch ist.

Mit Spannung wurde der Vortrag von Holger Prokisch über Biomarker bei mitochondrialen Erkrankungen erwartet. Laktat wird standardmäßig genutzt, bietet aber keine verlässliche Abgrenzung zu Nicht-Mito-Patienten, kann also nicht für klinische Studien verwendet werden und gibt auch keinen Hinweis auf die Schwere der Erkrankung. Auch bei anderen Krankheiten werden aktuell neue Biomarker mithilfe der Massenspektrometrie gesucht. Es hat sich herausgestellt, dass es bestimmte Fettsäuren (Lipide) gibt, die als stabile Biomarker funktionieren könnten, die auch die Schwere der Erkrankung abbilden. Lipide haben in Mitochondrien viele Funktionen: Neben ihrer direkten Rolle bei der Wärmeerzeugung (Thermogenese) kommen sie auch als Signalmoleküle und als Bestandteile von Membranen vor. Die Vielfalt ihrer Aufgabengebiete spiegelt sich in ihrer molekularen Komplexität wider.

¹ <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01019-9>

² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666247721000567#sec4>

Ein Ungleichgewicht in der Lipidmenge kann z.B. als Maß für die Verfügbarkeit gespeicherter Energie verstanden werden. Auch wenn sich die Forschung hier noch in sehr frühen Stadien befindet, scheint doch die Hoffnung begründet, dass es bald bessere Biomarker geben könnte, die bei der Diagnose einer Mito-Erkrankung helfen können. In dem berichteten Beispiel konnte der Biomarker nicht zwischen LHON-Patienten und gesunden Probanden unterscheiden, bei CPEO und MELAS dagegen schon.

Thomas Klopstock ging in seinem Vortrag auf eines der Hauptziele des mitoNETs ein, nämlich ein klinisches Register aufzubauen, in das die Daten der Mito-Patienten bei den Verlaufskontrolluntersuchungen von den behandelnden Ärzten in den teilnehmenden Zentren eingetragen werden. Bei jährlichen Verlaufskontrollen ergeben sich somit Daten über den „natürlichen“ Krankheitsverlauf. Dies ist wichtig, weil grundsätzlich erst einmal erhoben werden muss, wie ein Krankheitsverlauf bei mitochondrialen Erkrankungen aussieht. Die Schwierigkeit hierbei liegt darin, dass sich hinter einer Diagnose ganz unterschiedliche Verläufe verbergen können, was die Progression, den Umfang und die Schwere der Symptome betrifft. Auch kann eine Erstmanifestation im Kindes- oder Jugendalter auf einen schwereren Verlauf hindeuten. Da mitochondriale Erkrankungen selten sind, können nur gesicherte Erkenntnisse generiert werden, wenn so viele Patienten wie möglich an den Beobachtungsstudien und am Register teilnehmen und auch selbst Hinweise zu Symptomen geben. Ein weiterer Vorteil im Register liegt darin, dass gezielt Patienten zur Teilnahme an Studien angesprochen werden können. Leider endete im April die letzte Förderperiode des mitoNET durch das BMBF. Diese kann nicht mehr verlängert werden, allerdings besteht die Hoffnung, dass dies zukünftig mit EU-Mitteln im Rahmen des Genomit-Projekts³ geschehen kann. Daher sollen Patienten auch weiterhin betreut werden.

Markus Schülke berichtete von einem weiteren Projekt im Rahmen des mitoNETs, bei dem bei Leigh-Syndrom eine Behandlung mit Sildenafil versucht wird. Bei dieser Patientengruppe ist das Membranpotential an der Mitochondrienmembran erhöht, und der Ansatz war, bereits zugelassene Medikamente zu finden, die das Membranpotential wieder absenken können. Dieses wurde mit der Verwendung von Sildenafil im sogenannten *compassionate use* im Rahmen einer Studie⁴ mit 6 Patienten erlaubt.

Am zweiten Tag berichtete Benedikt Rauscher aus Heidelberg über das mitoWEAR Projekt, bei dem über einen Fitnesstracker Aktivitätsdaten aufgezeichnet und im Anschluss ausgewertet wurden. Die Studie umfasste drei Gruppen: Mito-Patienten mit Belastungsintoleranz (BI), Mito-Patienten ohne BI und eine Kontrollgruppe. Auch wenn es den Forschern nicht gelang, genug Patienten für die Studie zu rekrutieren, gab es eine überraschende Erkenntnis: Mito-Patienten sind nicht unbedingt weniger aktiv als gesunde Personen. Weitere Erkenntnisse bestätigen persönliche Erfahrungen, wie zum Beispiel, dass gesunde Personen mehr Schritte beim 6-Minuten-Gehtest unterbringen und dass Mito-Patienten generell langsamer sind bei den untersuchten Tasks. Das Kriterium der Belastungsintoleranz wurde nicht gemessen, sondern die Gruppen aufgrund der Selbstaussage der Patienten gebildet.

³ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05554835>

⁴ <https://neurocure.de/clinical-center/funding/nrc-brainlab-projekte-2022.html>

Sarah Pickett aus Newcastle befasste sich in ihrem Vortrag mit der Frage, warum es gerade bei mitochondrialen Erkrankungen so schwierig ist, eine aussagekräftige Prognose über den Verlauf zu machen. Am Beispiel einer relativ häufigen Mutation, m.3243A>G, die z.B. bei MELAS Patienten vorkommt, gibt es sowohl Patienten mit schweren Verläufen, allerdings auch Personen, die keine auffälligen Krankheitssymptome haben. Daher lag die Forschungsfrage nahe, welche genetischen Faktoren zusätzlich zur Mutation und dem Alter der Person bei einem schweren Verlauf eine Rolle spielen. Diese wurde mithilfe der Kopplungsanalyse (engl.: linkage analysis) durchgeführt. Durch statistische Methoden ließ sich z.B. errechnen, dass eine bestimmte Variantenart auf Chromosom 7 zu einer Enzephalopathie beitrug. Allerdings muss man eher davon ausgehen, dass es sich hierbei um ein Zusammenspiel vieler unterschiedlicher genetischer Faktoren handelt, was die Forschung und Interpretation dementsprechend erschweren.

Robert McFarland, ebenfalls aus Newcastle, gab einen Überblick über den Stand der Dinge in Großbritannien, was die Möglichkeiten für Mito-Patientinnen mit Kinderwunsch angeht. In Deutschland ist diese Form der künstlichen Befruchtung (umgangssprachlich: „Drei-Eltern-Baby“, vgl. Bericht zum Fachtag in Heilbronn 2022) nicht erlaubt. Leider musste eine Beschränkung des Alters bei den angehenden Müttern auf 35 Jahre eingeführt werden, da ansonsten das Risiko zu hoch ist, dass die künstliche Befruchtung erfolglos bleibt. Positiv dagegen ist zu sehen, dass die Möglichkeit einer Mitochondrienspende seit 2021 mit „Maeve's Law“ in Australien jetzt auch legal ist. Derzeit besteht auch bei einigen europäischen Ländern grundsätzlich ein Interesse, dies rechtlich zu etablieren.

Michelangelo Mancuso aus Pisa referierte über PROMs, die sogenannten **Patient Reported Outcome Measures** bei Mito-Patienten, welche die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands der Patienten abbilden. Es gibt einige klinische etablierte Instrumente, die es ermöglichen, den Gesundheitszustand eines Patienten zu erfassen. Hierzu gehört der Newcastle Scale oder auch der WHYMPI, der chronischen Schmerz messen kann, oder auch die Fatigue Severity Scale, die den Erschöpfungszustand anzeigen kann. Allerdings sind ergänzend unbedingt die Fragebögen nötig, die eine Selbstauskunft ermöglichen, denn ein Laborwert allein hat wenig Aussagekraft darüber, wie es dem Patienten wirklich geht. Diese Art der Patientenbehandlung ist noch relativ neu, und erfordert ein Umdenken gerade bei Ärzten, die die aktive Einbeziehung der Patienten eher nicht gewöhnt sind. Der NMDAS wurde vor kurzem so verändert, dass er auch von Patienten selbst beantwortet werden kann und wird derzeit validiert.

Costanza Lamperti, ebenfalls aus Pisa, berichtete über aktuell laufende Studien (vgl. Bericht zum Fachtag in Heilbronn 2022). Ergänzend wurde erwähnt, dass das Medikament LUMEVOQ® der Firma GenSight zur Behandlung von LHON im April keine Zulassung von der EMA erhalten hat und dass GenSight deshalb den Zulassungsantrag zurückgezogen hat, um weitere Daten zu generieren.⁵

Claus-Peter Eisenhardt von der DGM sprach ebenfalls auf dem Abschlussmeeting. Er betonte die gute Zusammenarbeit zwischen den Forschenden und der DGM und bedankte sich für das herausragende Engagement aller Beteiligten, und berichtete über Aktuelles aus der Mito-Gruppe der DGM, z.B. dass Fachtage verstärkt online stattfinden sollen.

⁵ <https://www.gensight-biologics.com/2023/04/20/gensight-biologics-withdraws-its-ema-application-for-lumevoq/>

Es ist geplant, diese auf 90 Minuten zu begrenzen und nur ein Themengebiet in den Fokus zu stellen (Informationen dazu unter: <https://www.dgm.org/news/projekt-leben-mit-einer-mitochondrialen-erkrankung-aktiv-bewaeltigen-statt-passiv-erdulden>). Trotz des Endes der Förderperiode galt der Appell an alle Forschenden, sich weiter mit der für uns Mito-Patienten existenziell wichtigen Thematik zu befassen und an der ursächlichen Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen weiter zu forschen.

Da während dieser beiden Tage eine Fülle von Informationen präsentiert wurden, kann dieser Bericht nur einen kleinen subjektiven Eindruck wiedergeben. Weiterführende Infos gibt es unter <https://www.mitonet.org/> bzw. <https://genomit.eu/>

Mariella Oster, für die Diagnosegruppe Mitochondriale Myopathien