

Wissenswertes Thymidinkinase-2 (TK2)-Defizienz (TK2d)

Thymidinkinase-2 (TK2) ist ein in den Mitochondrien lokalisiertes Enzym, das über die Erbsubstanz des Zellkerns (nukleäre DNA) kodiert wird. Das dieses Enzym kodierende Gen der nukleären DNA trägt die Abkürzung *TK2*. Aufgabe des Enzyms TK2 ist das Anhängen von Phosphatgruppen an die Nukleinbasen Thymidin und Desoxycytidin, so dass Thymidin-Monophosphat und Desoxycytidin-Monophosphat als essentielle Bausteine der Erbsubstanz gebildet werden. Einen Mangel bzw. eine Funktionsstörung des Enzyms TK2 bezeichnet man als Thymidinkinase-2 (TK2)-Defizienz, abgekürzt TK2d. Ursache sind Veränderungen der nukleären DNA im Gen *TK2*, als Mutationen oder auch pathogene, d.h. krankheitsverursachende Sequenzvarianten bezeichnet. Diese wirken sich auf die mitochondriale Erbsubstanz (mtDNA) aus, entweder im Sinne einer Reduktion der Anzahl der mtDNA Moleküle in den Körperzellen (mtDNA-Kopienzahl), auch mtDNA-Depletion genannt, oder einer Schädigung der mtDNA Moleküle selbst mit Entstehen multipler mtDNA-Deletionen, d.h. dem Verlust verschiedener mtDNA-Abschnitte. TK2d und andere Erkrankungen, die mit mtDNA-Deletionen oder einer mtDNA-Depletion einhergehen, werden auch zu „mtDNA maintenance“ Erkrankungen zusammengefasst.

Die Erkrankung TK2d folgt einem autosomal rezessiven Erbgang. Dies heißt, dass die Eltern der Betroffenen meist sog. Anlageträger sind, ohne selbst Beschwerden zu haben, und deren Kinder ein durchschnittlich 25%iges Risiko tragen, an TK2d zu erkranken.

Das Krankheitsbild der TK2d äußert sich mit einer meist fortschreitenden Muskelschwäche und wird den sog. primären mitochondrialen Myopathien zugeordnet. Es können unterschiedliche Verlaufsformen mit verschiedenen Schweregraden auftreten. Schwerere Formen der Erkrankung mit erstem Auftreten im frühen Kindesalter, d.h. innerhalb des ersten Lebensjahres, können neben einer generalisierten Muskelschwäche eine Atemmuskulaturbeteiligung und eine Kau- und Schluckstörung, selten auch angeborene Fehlbildungen des Gehirns aufweisen (enzephalomyopathische Formen). Weitere Verlaufsformen manifestieren sich im späteren Kindesalter, in der Jugend (> 12 Jahre) oder auch erst im Erwachsenenalter. Als Symptome können hier neben einer muskulären Belastungsintoleranz, einer fortschreitenden Muskelschwäche und Muskelatrophien auch hängende Oberlider (Ptosis) und eine Lähmung der äußeren Augenmuskeln (chronisch progressive externe Ophthalmoplegie, CPEO) auftreten, die selten auch alleinige Zeichen der Erkrankung darstellen können.

Die TK2d lässt sich durch eine molekulargenetische Analyse mit Untersuchung des *TK2* Gens im Blut nachweisen. Auch die Untersuchung einer Skelettmuskelbiopsie mit spezieller histologischer Aufarbeitung sowie Untersuchung der Muskel-DNA (mtDNA-Deletionscreening, Bestimmung der mtDNA-Kopienzahl) kann hilfreich sein.

Therapeutisch zeigte eine Nukleosid-Therapie mit Verabreichung von Desoxynukleosiden (Desoxythymidin, Desoxycytidin) bzw. Desoxynukleosid-Monophosphaten in einem offenen Studiendesign sowie in fortlaufenden offenen Phase 2-Studien ein günstiges Nebenwirkungsprofil und Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit. Die Therapie zielt auf eine Korrektur der Folgen des

zugrunde liegenden Enzymdefektes bzw. eine verbesserte Enzymrestfunktion ab. Nach derzeitigem Wissensstand kann eine Nukleosid-Therapie mit Desoxycytidin (*Doxecitine*) und Desoxythymidin

(*Doxribtimine*) den klinischen Verlauf einer TK2d mit Beginn im Kindesalter stabilisieren oder verbessern. Seit 12/2024 sind in Deutschland ein Arzneimittel-Härtefallprogramm für TK2d-PatientInnen mit ersten Symptomen ≤ 12 . Lebensjahres sowie zudem ein globales *early access* Programm verfügbar.

Autorin

Prof. Dr. med. Cornelia Kornblum, Bonn

Stand: 06 2025