

# Mitochondriale Erkrankungen mito**net**

➤ **Mitochondriale Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die auf einer Fehlfunktion der Mitochondrien beruhen.**

Mitochondrien sind Zellbestandteile mit eigener DNA (mtDNA), deren Hauptfunktion die Energieversorgung der Zelle ist. Daneben spielen sie eine wesentliche Rolle im Intermediär-Stoffwechsel, beim programmierten Zelltod (Apoptose) und bei der Entstehung von Sauerstoff-Radikalen.

Prinzipiell kann bei einer mitochondrialen Erkrankung jedes Organ in jedem Alter und mit jedem Schweregrad betroffen sein. Dadurch gibt es Tausende möglicher Symptom-Konstellationen. Gewebe mit hohem Energiebedarf sind besonders betroffen, also vor allem Gehirn, Sinnesorgane, äußere Augenmuskeln, Skelettmuskel, Herz, Leber, Niere und Endokrinium. Der Schweregrad der Erkrankungen reicht von milden, spät beginnenden Syndromen bis zu in frühester Kindheit beginnenden schwersten Verläufen. Trotz großer Fortschritte in der Diagnostik und der Aufklärung der molekularen Mechanismen in den letzten Jahren gibt es für die mitochondrialen Erkrankungen bislang keine ursächliche Therapie.

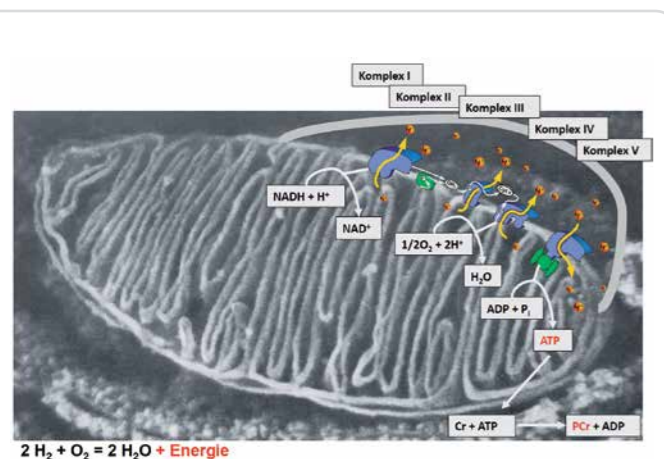
LHON (Sehminderung bis hin zur Erblindung), sowie die Mitochondriale Enzephalomyopathie, MELAS mit Laktat-Azidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden (multisystemische Erkrankung, zusätzlich zu den namensgebenden Symptomen häufig Schwerhörigkeit und Zuckerkrankheit).

## Zielsetzung

Kliniker und Grundlagenwissenschaftler haben sich 2009 im BMBF-geförderten Deutschen Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) zusammengeschlossen. Zentrales Ziel ist eine bessere Diagnostik, Therapie und Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen. Diesem Zweck dienen die acht Teilprojekte des mitoNET.

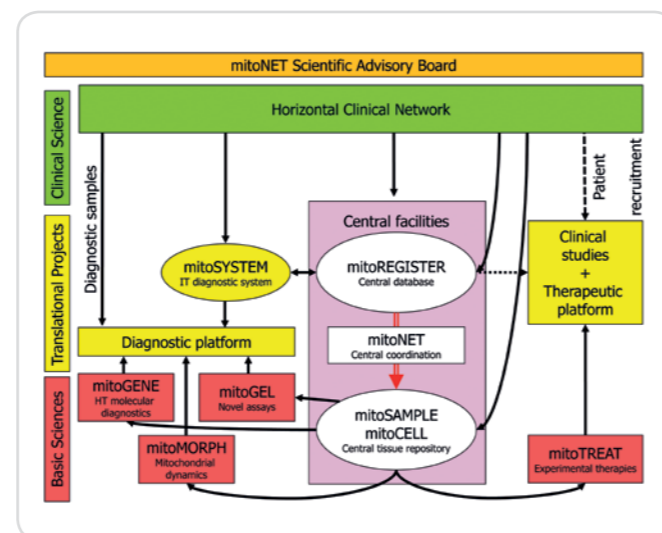
Da die Erkrankungen selten sind, bildet zunächst das Patientenregister eine wichtige Grundlage. Nur mit einer kritischen Masse an Patienten ist beispielsweise die Durchführung therapeutischer Studien möglich. Das klinische Netzwerk von mitoNET dient der Patientenrekrutierung, Phänotypisierung sowie der Erfassung des Krankheitsverlaufs. Zwei Biobanken dienen der Sammlung von DNA, RNA, Plasma, sowie von Haut- und Muskelgewebe.

Mehrere Forschungsgruppen arbeiten an der Verbesserung der Diagnostik und der Entwicklung neuer Therapieansätze. Damit will mitoNET erreichen, dass Patienten schneller und direkter als bisher zu einer Einordnung ihrer Symptome gelangen und längerfristig von neuen Therapieverfahren profitieren können.



Schematische Darstellung der mitochondrialen Energiegewinnung: Zusammenspiel der Atmungskettenkomplexe I-V zur Energiegewinnung in Form von ATP (Adenosintriphosphat) in der inneren mitochondrialen Membran. Durch verschiedene Ursachen (z. B. genetische Mutationen) kann die Funktion einzelner Atmungskettenenzyme oder Schritte gestört und damit die Energieproduktion der Zelle beeinträchtigt werden. Als Folge kann eine mitochondriale Erkrankung entstehen.

Zu den klassischen mitochondrialen Erkrankungen gehören beispielsweise die Chronisch Progressive Externe Ophthalmoparese, CPEO (Leitsymptom: hängende Augenlider, Schwäche der äußeren Augenmuskeln), die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie,



## Meilensteine

Im September 2013 wurde der 750. Patient in das mitoREGISTER und die zugehörige Biobank aufgenommen. Damit liegt das Register nach knapp 4-jähriger Laufzeit im Plan, der den Einschluss von 200 Patienten pro Jahr vorsieht.

Das Ziel einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten hat das mitoNET vor allem in seinem Teilprojekt mitoGENE bereits erreicht. In Zusammenarbeit mit der Firma CeGaT in Tübingen wurde ein Gen-Panel etabliert, das die gesamte mtDNA sowie alle 175 zellkernkodierte Gene abdeckt, die bislang mit mitochondrialen Erkrankungen assoziiert sind. Durch diese Methode können zahlreiche bislang ungeklärte Fälle relativ kostengünstig molekular charakterisiert werden. Darüber hinaus wurde in mitoGENE eine Plattform für Exom-Sequenzierung etabliert. Diese Methode erfasst alle ca. 20.000 Gene des Menschen und liefert damit deutlich mehr Informationen, als es selbst die intensivste Stufendiagnostik könnte.

Bei 230 Patienten mit mitochondrialer Erkrankung ungeklärter Zuordnung konnte in 50% der Fälle eine molekulare Diagnose gestellt werden. Die Methode ist wissenschaftlich besonders ergiebig, da einige Gene auf diese Weise neu entdeckt werden.

Das Teilprojekt mitoTREAT befasst sich mit neuen Therapieansätzen *in vitro*. Daneben führt das Register zu einer größeren Bereitschaft der Patienten, an Therapiestudien teilzunehmen und zu einem höheren Interesse der Industrie an der Durchführung klinischer Studien. Entsprechend war das mitoNET maßgeblich an der bislang größten randomisierten und kontrollierten Therapiestudie bei einer mitochondrialen Erkrankung beteiligt.

## Ausblick

Im Jahr 2014 wird voraussichtlich der 1000. Patient in das mitoREGISTER aufgenommen werden. Derzeit laufen bereits umfassende Analysen zu den bislang eingeschlossenen Patienten, bei denen unter anderem die Korrelation zwischen Genveränderung und Phänotyp, der Verlauf der Erkrankung und die Lebensqualität analysiert werden. Die Exom-Analyse wird in der Diagnostik der mitochondrialen Erkrankungen in Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen. Die ausgeprägte genetische Heterogenität, die Gleichverteilung der Mutationslast auf viele Gene und die große Anzahl noch zu erwartender Gene fordern geradezu eine umfassende genetische Aufarbeitung. Das mitoNET befindet sich auch weltweit mit an der Spitze dieser Entwicklung. Für eine mögliche dritte Förderperiode des mitoNET ab 2015 werden bereits jetzt die Weichen hin zu einer noch stärkeren therapeutischen Ausrichtung gestellt. Besondere Beachtung soll den therapeutischen Aspekten gelten, die sich durch Aufklärung neuer Pathomechanismen ergeben, wenn durch Exom-Sequenzierung neue Gene identifiziert worden sind. Darüber hinaus zeichnen sich bereits weitere große randomisierte kontrollierte Therapiestudien ab, zu denen das mitoREGISTER in maßgeblicher Weise gut charakterisierte Patienten beitragen wird.

## Kooperationen

Das mitoNET war Anstoß und Ausgangspunkt für die Bildung einer Reihe von EU-geförderten Konsortien zum Thema seltene Erkrankungen, beispielsweise TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration) oder GENOMIT (Mitochondrial Disorders: Connecting Biobanks, Empowering Genetic Diagnostics and Exploring Disease Models). Zudem bestehen enge Kooperationen mit anderen nationalen Netzwerken sowie mit deutschen und internationalen Patientenselbsthilfeorganisationen.

## TEILPROJEKTE:

- Horizontales klinisches Netzwerk und Register – mitoREGISTER (Prof. T. Klopstock, Prof. K. Kuhn, München)
- Quantifizierung von mitochondrialen Membranproteinkomplexen und Charakterisierung von oxidativen Proteinmodifikationen bei mitochondrialen Erkrankungen – mitoGEL (Dr. I. Wittig, Frankfurt)
- Morphologische und biochemische Veränderungen der Mitochondrien als Biomarker für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen – mitoMORPH (Prof. L. Schöls, Prof. D. Rapaport, Tübingen)
- Molekulare Diagnostik mittels Next Generation sequencing (NGS) – mitoGENE (Dr. H. Prokisch, München)
- Erstellung eines Expertensystems zur Integration von Genotyp- und Phänotypdaten von Patienten mit Mitochondriopathien – mitoSYSTEM (Prof. M. Schülke, Dr. D. Seelow, Berlin)
- Evaluation therapeutischer Möglichkeiten – mitoTREAT (Prof. P. Freisinger, München)
- Biobank für mitochondriale Erkrankungen – mitoSAMPLE (Prof. T. Meitinger, München)
- Muscle Tissue Culture Collection (MTCC) – Service Struktur – mitoCELL (Dr. P. Schneiderat, München)

## KOORDINATION:

**Prof. Dr. med. Thomas Klopstock**  
 Klinikum der Universität München  
 Friedrich-Baur-Institut an der  
 Neurologischen Klinik und Poliklinik  
 Ziemssenstr. 1a  
 80336 München  
**Phone:** +49 (0)89 5160 7400  
**E-mail:** thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de  
**Internet:** www.mitonet.org



**Neue Rufnummern ab 1.6.2014!**

**Zentrale: 089 4400 – 0**