

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 mitoNET

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy

Sci Transl Med. 2020 Dec 9. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Patrick Yu-Wai-Man, Nancy J Newman, Valerio Carelli, Mark L Moster, Valerie Biousse, Alfredo A Sadun, Thomas Klopstock, Catherine Vignal-Clermont, Robert C Sergott, Günther Rudolph, Chiara La Morgia, Rustum Karanjia, Magali Taiel, Laure Blouin, Pierre Burguière, Gerard Smits, Caroline Chevalier, Harvey Masonson, Yordak Salermo, Barrett Katz, Serge Picaud, David J Calkins, José-Alain Sahel

Die Leber'sche hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine seltene, erbliche Erkrankung aus der Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen. Der Forschungsverbund [mitoNET](#) war jetzt an der erfolgreichen Entwicklung einer Gentherapie beteiligt.

In Deutschland erkranken ca. 1 von 30.000 Personen an LHON, Männer deutlich häufiger als Frauen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, meist jedoch zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Ursache ist ein Gendefekt im mitochondrialen Erbgut, das nur über die mütterliche Linie vererbt wird. Dadurch kommt es zu einer Funktionsstörung der Mitochondrien, bei LHON v. a. in den Ganglienzellen der Netzhaut, deren Fortsätze den Sehnerven bilden. Die Folge: Innerhalb weniger Wochen kommt es zu einem schmerzlosen, rasch fortschreitenden Sehverlust, der meist zunächst ein Auge betrifft und sich kurze Zeit später auf das zweite Auge ausweitet.

Zur Therapie der LHON ist bereits seit 2015 der Wirkstoff Idebenone zugelassen, schon für die damaligen Studien spielte das mitoNET eine Schlüsselrolle. Auch jetzt waren Experten des mitoNET bereits in die ersten Planungen der Fa. Gensight Biologics zur Entwicklung einer Gentherapie eingebunden, und der mitoNET-Standort in München (LMU Klinikum, Neurologie und Augenklinik) war eines von sieben Studienzentren weltweit.

Bei dieser Gentherapie wurde eine Wildtyp-Kopie des betroffenen Gens in ein Virus verpackt und einmalig in den Glaskörperbereich eines Auges injiziert. Da man das mitochondriale Erbgut bislang nicht direkt mit Gentherapie erreichen kann, wird das Wildtyp-Gen in den Zellkern der betroffenen Zellen gelotst und dort in Boten-RNA abgelesen. Diese wiederum wird im Zytoplasma in das entsprechende Eiweiß übersetzt, welches dann seinen Weg in die Mitochondrien findet. Insgesamt handelt es sich also um eine sehr komplexe Behandlung – umso erfreulicher, dass sie zum Erfolg führte. Die Sehkraft der 37 behandelten Patienten besserte sich am therapierten Auge im Schnitt um 15 Buchstaben auf der Sehtafel. Überraschenderweise besserte sich auch das zweite Auge der Patienten, im Schnitt um 13 Buchstaben. Im Tierversuch fand sich dazu die Erklärung: Das Gentherapie-Konstrukt kann über die Sehnerven auch in das kontralaterale Auge wandern.

Diese Gentherapie bedeutet einen großen Fortschritt in der Behandlung von LHON, geht aber weit darüber hinaus und eröffnet das Feld der Gentherapie auch für andere mitochondriale Erkrankungen. Die Hersteller-Firma der neuartigen Gentherapie hat bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einen Zulassungsantrag gestellt. Die Entscheidung wird für die zweite Hälfte des Jahres 2021 erwartet.

Autor: Prof. Dr. med. Thomas Klopstock

Kontakt: Thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – Q IV / 2020 - mitoNET

9. Dezember 2020 (mitoNET)

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy

Sci Transl Med. 2020 Dec 9. [Epub ahead of print] [PubMed-Link](#)

Patrick Yu-Wai-Man, Nancy J Newman, Valerio Carelli, Mark L Moster, Valerie Biousse, Alfredo A Sadun, Thomas Klopstock, Catherine Vignal-Clermont, Robert C Sergott, Günther Rudolph, Chiara La Morgia, Rustum Karanjia, Magali Tael, Laure Blouin, Pierre Burguière, Gerard Smits, Caroline Chevalier, Harvey Masonson, Yordak Salerno, Barrett Katz, Serge Picaud, David J Calkins, José-Alain Sahel

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare, inherited disease belonging to the group of mitochondrial diseases. The research network [mitoNET](#) has now been involved in the successful development of a gene therapy.

In Germany, approximately 1 in 30,000 people suffer from LHON, men significantly more often than women. The disease can occur at any age, but mostly between the ages of 15 and 35.

The cause of LHON is a genetic defect in the mitochondrial genome, which is inherited through the maternal line only. This leads to a malfunction of the mitochondria, in LHON mainly in the ganglion cells of the retina, whose axons form the optic nerve. The consequence: Within a few weeks, there is a painless, rapidly progressive loss of vision, which usually first affects one eye and shortly thereafter spreads to the second eye.

The drug Idebenone has been approved for the treatment of LHON since 2015, and mitoNET already played a key role in the respective studies. Now, mitoNET experts were involved from the beginning in the development of a gene therapy by the pharmaceutical company Gensight Biologics, and the mitoNET site in Munich (LMU Hospital, Dept. of Neurology and Dept. of Ophthalmology) was one of seven study centers worldwide.

In this current gene therapy, a wild-type copy of the affected gene was packaged into a virus and injected once into the vitreous body of one eye. Since it has not been possible to reach the mitochondrial genome directly with gene therapy so far, the wild-type gene is guided into the nucleus of the affected cells, where it is transcribed into messenger RNA. This in turn is translated in the cytoplasm into the corresponding protein, which then finds its way into the mitochondria. Overall, this is a very complex treatment - all the more gratifying that it led to success. The vision of the 37 patients treated improved by an average of 15 letters on the vision chart in the treated eye. Surprisingly, the second eye of the patients also improved, on average by 13 letters. Animal experiments provided the explanation: the gene therapy construct can also pass to the contralateral eye via the optic nerves.

This gene therapy represents a major advance in the treatment of LHON and goes far beyond, opening the field of gene therapy for other mitochondrial diseases as well. The company conducting the novel gene therapy has submitted a marketing authorization application to the European Medicines Agency (EMA). The decision is expected for the second half of 2021.

Author: Prof. Dr. med. Thomas Klopstock

Contact: Thomas.klopstock@med.uni-muenchen.de