



Mitochondriopathien – neue Trends in Diagnostik und Therapie

Störungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels zeichnen sich durch große klinische, biochemische und genetische Heterogenität aus. Bis dato wurden klinisch relevante Mutationen in mehr als 250 Genen im mitochondrialen, vor allem aber im nukleären Genom beschrieben (■ Tab. 1). Da die Anzahl der mitochondrialen Proteine und damit der Kandidatengene bei mehr als 1000 liegt, ist mit einer deutlichen Steigerung dieser Zahl zu rechnen. Besonders seit Einführung der Next-Generation-Sequenzierung (NGS) konnte eine merkliche Zunahme der Krankheitsgene verzeichnet werden (■ Abb. 1). Mit der umfassenden Verfügbarkeit von NGS erfolgt die genetische Diagnostik immer häufiger vor der invasiven biochemischen Untersuchung, die zunehmend einen verifizierenden Charakter gewinnt.

Klinische Präsentation von Mitochondriopathien

Aufgrund der essenziellen Bedeutung des mitochondrialen Energiestoffwechsels zeichnen sich Mitochondriopathien oft durch eine gleichzeitige Beteiligung mehrerer Organe aus. Am häufigsten ist das neuromuskuläre System betroffen. Es gibt aber auch Formen, bei denen Kardiomyopathie, Hepatopathie, Nephropathie, Wachstumsstörung, Hörstörung, ophthalmologische, gastroenterologische oder endokrinologische Symptome im Vordergrund stehen. In vielen Fällen gibt es deutliche Variabilität in der Genotyp-Phänotyp-Korrelation, bei manchen Gen-

defekten ist aber doch ein typisches Muster vorherrschend und somit ein Schlüssel zur Diagnose.

Mitochondrialer Energiestoffwechsel – genetische und biochemische Grundlagen

Den zentralen Teil des mitochondrialen Energiestoffwechsels bilden die fünf Enzymkomplexe der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS), die sich aus den vier Atmungskettenkomplexen, bezeichnet mit römischen Ziffern I–IV, und der ATP-Synthase zusammensetzen. Diese fünf Enzyme bestehen jeweils aus zahlreichen, insgesamt fast 100 Protein-Untereinheiten. Mitochondriopathien unterscheiden sich von anderen genetischen Erkrankungen dadurch, dass 13 dieser Proteinuntereinheiten auf der mitochondrialen DNA (mtDNA) kodiert sind. Alle übrigen Proteine des mitochondrialen Energiestoffwechsels sind im Kerngenom kodiert und werden in die Mitochondrien importiert. Entsprechend unterliegt die Mehrzahl der Mitochondriopathien der mendelschen Vererbung.

Um die Funktionalität der Mitochondrien im Energiestoffwechsel zu gewährleisten, bedarf es folgender Komponenten [5]:

- **Chaperone** für die Bildung der jeweiligen OXPHOS-Komplexe (mindestens 24 an der Zahl)
- **Bestandteile der mitochondrialen DNA-, RNA- und Proteinsynthese** (mtDNA-Replikation; mitochondri-

aler Nukleotidmetabolismus; mitochondriale Transkription, RNA-Prozessierung und -Modifikation; mitochondriale Translation, Ribosomen, rRNA, tRNA und die Regulation der Translation)

- **Substrate der OXPHOS-Komplexe** (Pyruvatdehydrogenasekomplex [PDHC]; Zitratzyklus; Substrattransporter; Anaplerose; Ketonkörper; Betaoxidation der Fettsäuren)
- **Cofaktoren** der OXPHOS und den oben genannten Reaktionen sowie deren Metabolismus (Thiamin; Liponsäure; Eisen-Schwefel-Cluster; Coenzym Q; Biotin; Kupfer; Eisen; Häm; Coenzym A; Riboflavin; Nicotinamid)
- **Bestandteile der mitochondrialen Homöostase** (Lipidmetabolismus [z. B. Cardiolipin]; Proteinimport; Proteinqualitätskontrolle; mitochondriale Teilung und Fusion)

Außerdem kann die Funktion des mitochondrialen Energiestoffwechsels indirekt durch Akkumulation von inhibierenden Substanzen anderer Reaktionen, z. B. H₂S beim ETHE1-Mangel, beeinträchtigt werden. Auch kann der mitochondriale Proteinimport indirekt betroffen sein wie bei Morbus Huntington durch Akkumulation von mutiertem HTT-Protein in den mitochondrialen Membranen.

Diagnostik-Algorithmus

Auch wenn bei einigen Mitochondriopathien ein relativ charakteristisches Krank-

Tab. 1 Jahr der Erstpublikation, betroffene Gene und kumulative Anzahl an Genen, bei denen Krankheiten mit Defekten des mitochondrialen Energiestoffwechsels beschrieben wurden

Jahr	Gendefekte, Erstbeschreibung	Anzahl (kumulativ)
1988	MT-ND4	1
1989	ACADS, PDHA1	3
1990	ACADM, MT-ATP6, MT-TI, MT-TK, MT-TL1	8
1991	ACAT1, ETFA, MT-ND1	11
1992	CPT2, HMGCL, MT-ND6	14
1993	DLD, ETFDH, FH, HTT, MT-RNR1, MT-TN, MT-TP	21
1994	ETFB, HADHA, HLCS, MT-TG	25
1995	ACADVL, BTD, MT-TE, MT-TS1, MT-TW, SDHA	31
1996	FXN, HADHB, MT-CO3, MT-TC, MT-TL2, OXCT1, PPOX, TAZ, TIMM8A	40
1997	MT-CO1, PDHX, SLC25A20	43
1998	CPT1A, MT-CYB, MT-ND4L, MT-TF, MT-TM, MT-TS2, MT-TV, NDUFS4, NDUFS8, PC, SPG7, SURF1	55
1999	MT-CO2, MT-TT, NDUFS7, NDUFV1, SCO2, SLC22A5, TYMP	62
2000	ACADSB, HADH, MT-TH, MT-TQ, MT-TY, OPA1, SCO1, SDHC, SDHD, SLC25A4	72
2001	BCS1L, C10orf2, DGUOK, HMGCS2, MT-ND3, NDUFS1, NDUFS2, OPA3, PANK2, POLG, SDHB, TK2	84
2002	HSPD1, MT-ND2, MT-ND5, SLC25A19, GDAP1	89
2003	COX15, GARS, HSD17B10, LRPPRC, MT-TA, NDUFV2, UQCRB	96
2004	ATPAF2, ETHE1, GFM1, L2HGDH, MFN2, MRPS16, MT-TR, NDUFS3, NDUFS6, PDHB, PUS1	107
2005	D2HGDH, DLAT, MT-TD, NDUFAF2, PDP1, SLC19A3, SUCLA2	114
2006	COQ2, DNAJC19, HCCS, MPV17, MT-ATP8, PDSS2, POLG2, TRMU, TSFM	123
2007	DARS2, DNM1L, GLRX5, HIBCH, MRPS22, NDUFA1, NDUFAF1, PDSS1, RARS2, RRM2B, SLC25A3, SUCLG1, TUFM	136
2008	ADCK3, COX6B1, CYCS, FASTKD2, IDH1, IDH3B, ISCU, NDUFA11, NDUFA2, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, TMEM70, UQCRQ	150
2009	COQ9, COX4I2, GFER, NDUFAF3, SAMHD1, SDHAF1, SDHAF2, SLC25A12, SLC25A38, TACO1	160
2010	ACAD9, AFG3L2, AIFM1, ATP5E, C12orf65, COX10, FOXRED1, IDH2, KARS, MTPAP, NUBPL, XPNPEP3, YARS2	173
2011	AARS2, BOLA3, COA5, COQ6, HARS2, LIAS, MRPL3, MTFMT, NDUFA10, NDUFA12, NFU1, SARS2, TPK1, TTC19	187
2012	ACO2, AGK, COX14 COX7B, EARS2, FARS2, GFM2, MARS2, MFF, MPC1, MTO1, NDUFA9, NDUFB3, NDUFB9, PNPT1, RMND1, SERAC1	204
2013	ADCK4, ATP5A1, CEP89, CLPP, COX20, CYC1, DNA2, ELAC2, FBXL4, IBA57, LARS2, LIPT1, LYRM4, LYRM7, MGME1, MRPL12, MRPL44, NDUFA4, PDK3, SFXN4, SLC25A1, UQCC2, UQCRC2	227
2014	APOPT1, CASA, CARS2, CHCHD10, COA6, COASY, COX6A1, ECHS1, FDX1L, FLAD1, GTPBP3, IARS2, ISCA2, NADK2, NARS2, NFS1, PET100, TARS2, TRIT1, TRNT1, UQCC3, VARS2	249
07/2015	ABAT, CLPB, COQ4, COQ7, LONP1, MRPS7, NDUFA13, NDUFB11, PMPCA, RNASEH1, SLC25A46, TRMT5	261

heitsbild mit typischen Symptomkombinationen zu finden ist (mitochondriale Syndrome wie z. B. LHON, MELAS, MERRF, Alpers-, Barth-, Sengers-Syndrom), stellen diese Erkrankungen jeweils nur einen geringen Anteil der Mitochondriopathien dar. Die Genetik vieler mitochondrialer Syndrome wie etwa dem Leigh-Syndrom mit mehr als 60 bekann-

ten Gendefekten ist sehr vielfältig und für eine gezielte DNA-Untersuchung, vor allem bei pädiatrischen Patienten, nur in Ausnahmefällen zielführend.

Viel häufiger weisen Patienten unspezifische, aber in der Kombination auffällige bzw. für eine Mitochondriopathie verdächtige Symptome und Zeichen auf, die zu weiterer stufenförmiger Abklärung

Anlass geben [12]. Aufgrund der genannten Heterogenität braucht es für die Diagnostik von Krankheiten des mitochondrialen Energiestoffwechsels einen multidisziplinären Ansatz. Am Beginn steht die klinische Untersuchung mit präziser Anamnese, inklusive Familienanamnese mit Augenmerk auf eine mögliche maternale Vererbung, die ein Hinweis auf einen Defekt der mtDNA sein kann. Neben apparativen Organuntersuchungen (MRI, MRS, EKG, Echokardiografie, EMG, NLG etc.) und Basislaboruntersuchung kommt der Metabolitendiagnostik (z. B. Laktat, Aminosäuren, Acylcarnitine in Plasma und ggf. Liquor, organische Säuren im Harn) entscheidende Bedeutung zu. Relativ neue Biomarker sind etwa Kreatin [6] sowie FGF21 (fibroblast growth factor 21) [4] im Serum, die vor allem bei erwachsenen Mitochondriopathiepatienten mit einem muskulären Phänotyp zum Teil besser als Laktat abschnitten. Hingewiesen werden sollte auch noch auf die 3-Methylglutaconsäure, deren genaue Entstehung zwar unklar ist, die aber als Indikator für eine Reihe von genetischen Defekten mit Störung der Integrität der mitochondrialen Membranen gilt [13].

Vor allem bei mild betroffenen Patienten kann durch Spiroergometrie eine Einschränkung der Ausdauerleistung nachgewiesen und auch ein veränderter anaerober Schwellenwert festgestellt werden.

Während in der Diagnostik von klinischen Verdachtsfällen einer Mitochondriopathie bislang sehr häufig die biochemische Untersuchung in Muskelgewebe, Fibroblasten oder anderem betroffenen Gewebe an erster Stelle stand, um einen Energiestoffwechseldefekt nachzuweisen und genetische Folgeuntersuchungen einzugrenzen, hat sich zuletzt die Reihenfolge der biochemischen und genetischen Untersuchung durch das NGS zunehmend umgekehrt.

Molekulare Diagnostik

Die meisten Erkrankungen des Energiestoffwechsels sind genetisch bedingt und einem Nachweis des ursächlichen genetischen Defekts zugänglich (■ Abb. 2). Aufgrund der Entwicklung der NGS hat die Exomanalyse bei heterogenen Erkrankungen mittlerweile den Status einer Routine-

untersuchung erhalten. Einzelne Genuntersuchungen sind nur noch in Ausnahmefällen und bei klarer klinischer Indikation sinnvoll. Auch die Paneldiagnostik ist aufgrund des sich ständig erweiternden Spektrums in vielen Fällen unzureichend.

Da die Exomuntersuchung mittlerweile mit einer Bearbeitungszeit von ein bis zwei Monaten angeboten werden kann und auch das Preisspektrum dem der Paneldiagnostik entspricht, stellt dieser umfangreiche genetische Ansatz in vielen Fällen die Methode der Wahl dar, die bereits frühzeitig in der Abklärung eingesetzt werden soll und gegebenenfalls auch eine Muskelbiopsie ersetzen kann. Wichtig zu erwähnen ist, dass auch eine Beurteilung der mtDNA aus der Exomsequenzierung routinemäßig möglich ist. Grundsätzlich erfolgt die Auswertung gestützt auf Literaturangaben, klinisch-genetische Datenbanken, Allelfrequenzen und Segregationsanalysen. Da die Exomsequenzierung eine genomweite Analyse darstellt, können auch nicht mitochondriale Erkrankungen diagnostiziert werden. Die Ergebnisinterpretation der Exomsequenzierung ist eindeutig, wenn eine nachgewiesenermaßen pathogene Mutation in einem bekannten Krankheitsgen mit passendem klinischem Phänotyp identifiziert werden kann. Schwieriger ist die Ergebnisinterpretation, wenn Varianten in einem Gen nachgewiesen werden, das bisher nicht in Zusammenhang mit dem Phänotyp des Patienten beschrieben wurde, oder wenn Varianten in Kandidatengen identifiziert werden. In solchen Fällen sind in einem zweiten Schritt gezielte biochemische oder funktionelle Untersuchungen notwendig, um die pathologische Relevanz von identifizierten seltenen Varianten zu verifizieren und im positiven Fall einen Bezug zwischen der DNA-Variante und der mitochondrialen Pathologie herzustellen.

Argumente für einen frühzeitigen Einsatz einer Muskelbiopsie sind vor allem eine akute, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung des Patienten oder ein Verdacht auf eine behandelbare Erkrankung (z. B. PDHC-Mangel, Defekte im Cofaktormetabolismus). Ein weiteres Argument für eine Muskelbiopsie ergibt sich bei gewebespezifischen Erkrankungen, z. B. Myopathie und dem Verdacht auf eine gewebespezifische Mutation der mtDNA.

medgen 2015 · 27:282–287 DOI 10.1007/s11825-015-0061-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

H. Prokisch · W. Sperl · T. Meitinger · J.A. Mayr

Mitochondriopathien – neue Trends in Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Mitochondriopathien sind eine klinisch, biochemisch und genetisch ausgesprochen heterogene Krankheitsgruppe mit Mutationen in mehr als 250 Genen, wobei ein Teil davon im mitochondrialen Genom liegt, der Großteil aber im Kerngenom. Die Verteilung der Mutationen auf eine derart große Anzahl an Genen verschaffte den Mitochondriopathien eine Vorreiterrolle bei der Einführung der Next-Generation-Sequenzierung (NGS) in die klinische Praxis, wobei die Exomsequenzierung zurzeit die Methode der Wahl darstellt. Die Bedeutung der funktionellen Tests, vor allem der biochemischen Messung von frischen oder gefrorenen Biopsieproben und der histologischen Untersuchung, bleibt bestehen, in vielen Fällen rücken diese Analysen aber an die zweite Stelle. Diese Analysen sind vor allem zur Bestätigung der genetischen Ergebnisse häufig unerlässlich und bei Akutpatienten weiterhin als initiale bzw. parallele Untersuchung zu wählen. Es ist auch darauf zu achten, dass Mutationen gewebespezi-

fisch auftreten können, vor allem Mutationen der mitochondrialen DNA sind im Blut nicht immer nachweisbar.

Die Therapie von Mitochondriopathien ist nach wie vor meist auf eine symptomatische Behandlung begrenzt, nur bei wenigen, vor allem bei cofaktorabhängigen Erkrankungen konnten bisher gute Therapieeffekte erzielt werden. Erfreulich ist die Entwicklung zahlreicher neuer Therapieansätze, die sich Fortschritte in der Proteinersatz- und Gentherapie zunutze machen. Besondere Aufmerksamkeit hat in jüngster Vergangenheit die Option der Spende von Eizellmitochondrien erhalten, eine in Großbritannien kürzlich zugelassene Methode zur Prävention der Vererbung von Mutationen der mitochondrialen DNA.

Schlüsselwörter

Mitochondriopathien · Energiestoffwechsel · Gentherapie · Exomsequenzierung · Diagnosekaskade

Mitochondrial Disorders: New Trends in Diagnosis and Therapy

Abstract

Disorders of mitochondrial energy metabolism are a clinically, biochemically and genetically heterogeneous group of diseases with mutations in more than 250 genes. Gene defects are located in the mitochondrial genome, but the majority affect the nuclear genome. Due to the distribution of mutations on numerous genes, mitochondrial disorders played a pioneering role in the introduction of next generation sequencing into clinical practice, whereby exome sequencing is currently the method of choice. Functional tests are still important, especially the biochemical measurement of fresh or frozen tissue samples and the histological examination, but increasingly as second-line investigations. They are often essential to confirm the genetic results and continue to be important as the initial investigation in acute patients. It is important to point out that mutations can occur

in a tissue-specific way and that mutations of mitochondrial DNA are not always detectable in blood.

Therapy for mitochondrial disorders is still mostly limited to symptomatic treatment. Only in few cases, especially in cofactor-dependent disorders, can detectable therapeutic effects be achieved. The development of numerous protein replacement and gene therapy approaches is encouraging. The donation of oocyte mitochondria has received particular attention. This method has recently been approved in the UK and can be used to prevent the inheritance of mutations in mitochondrial DNA.

Keywords

Mitochondrial diseases · Energy metabolism · Gene therapy · Exome sequencing · Diagnostic cascade

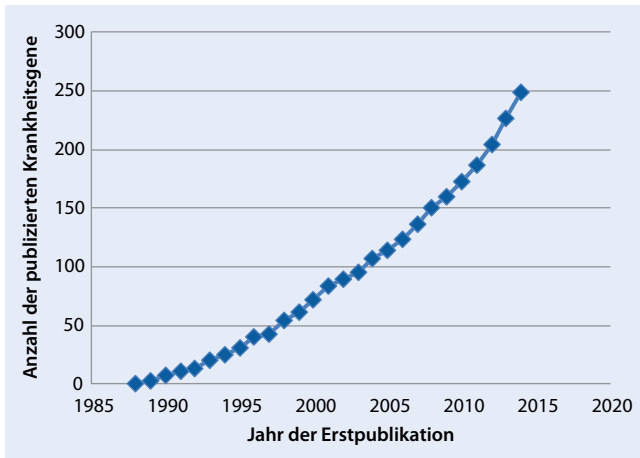


Abb. 1 ▲ Erstbeschreibung von krankheitsrelevanten Genen im Verlauf

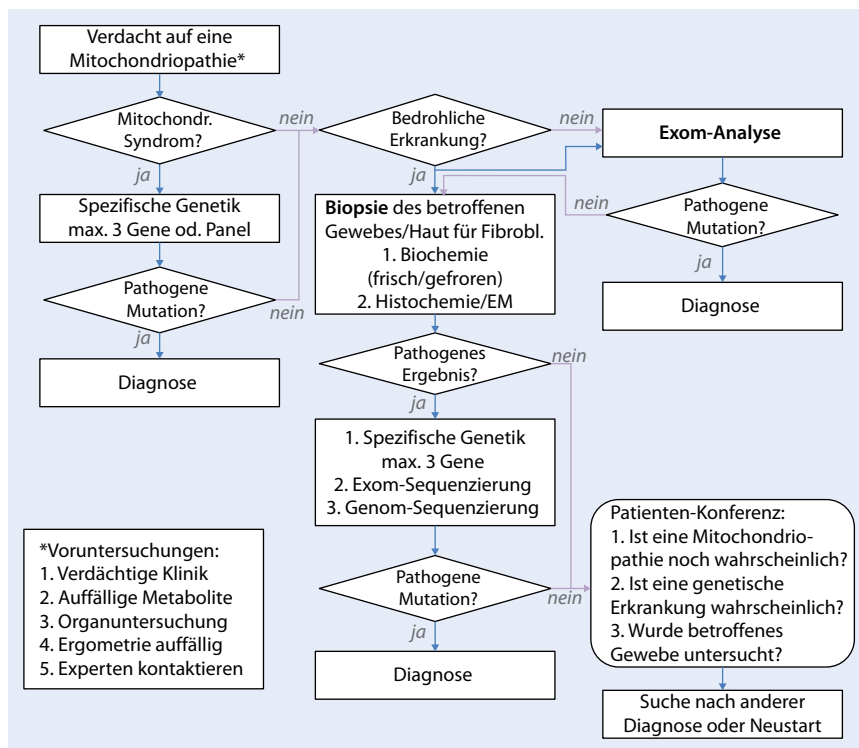


Abb. 2 ▲ Flussdiagramm der Diagnostik von Mitochondriopathien. Dieses Schema wurde im Zuge der Weiterentwicklung der AWMF-Leitlinien „Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter, Diagnostik und Therapieansätze“ in Zusammenarbeit von Holger Prokisch, Peter Freisinger, Tobias B. Haack, Johannes A. Mayr, Felix Distelmaier und Wolfgang Sperl konzipiert

Funktionelle Diagnostik

Der funktionellen Untersuchung des mitochondrialen Energiestoffwechsels kommt in vielen Fällen entscheidende Bedeutung zu. Hier wird eine Aussage über die Funktionsfähigkeit von Mitochondrien unter verschiedenen Substratbedingungen getroffen. Diese Unter-

suchung kann gegebenenfalls entfallen, wenn sich aus der genetischen Untersuchung ein eindeutig pathologischer Befund ergeben hat. Nach Möglichkeit sollte bei den funktionellen Untersuchungen klinisch betroffenes Gewebe untersucht werden. Falls dies nicht möglich ist, werden häufig Muskel oder Fibroblasten untersucht.

Muskelbiopsie

Biochemische Tests

Funktionelle Untersuchung der intakten Mitochondrien aus ungefrorenem Gewebe. Diese Analyse, die innerhalb von wenigen Stunden durchgeführt werden muss, erlaubt z. B. Aussagen über Transportprozesse oder Defekte im Cofaktormetabolismus, da die Membranen der Mitochondrien noch intakt sind.

Enzymaktivität der Atmungskettenenzyme (Atmungskettenkomplexe I, I + III, II, II + III, III, IV, V, Pyruvatdehydrogenase, Zitronensäurezyklus). Die Bestimmung der Enzymaktivität stellt die am häufigsten eingesetzte Untersuchung dar und liefert oft richtungweisende Ergebnisse, die allerdings meist noch weitere Detailabklärung z. B. durch Western Blot, Blue-Native Elektrophorese oder genetische Untersuchungen erfordern.

Histologie, Histochemie (Cytochrom c Oxidase-Aktivitätsfärbung, Succinatdehydrogenase-Aktivitätsfärbung, Gömöri-Trichrom zum Nachweis von Mitochondrienakkumulation [ragged-red Fasern]), **Immunhistologie** (Färbung mit spezifischen Antikörpern, je nach Fragestellung). Der Vorteil der histologischen Untersuchungen liegt vor allem in der Möglichkeit, Defekte in Teilen des Gewebes nachzuweisen (z. B. einzelne COX-negative oder ragged-red Fasern) sowie strukturelle Veränderungen des Gewebes zu erfassen.

Fibroblasten

Fibroblasten bieten viele Vorteile, sie können fast beliebig vermehrt werden. Sie sind geeignet für RNA-Gewinnung, Expressionsuntersuchung sowie für unterschiedliche funktionelle Tests inklusive Untersuchung des Energiestoffwechsels und diverse Spezialuntersuchungen für das Überprüfen allfälliger pathologischer Relevanz von Mutationen in Kandidatengen. Wenn es einen eindeutigen Phänotyp in Fibroblasten gibt, können diese Zellen auch für **Komplementationsuntersuchungen** verwendet werden. Hierbei wird das betroffene Gen (bzw. die cDNA) ohne Mutation in den Patientenzellen exprimiert. Im Falle einer Komplementation

des Defektes kann die Mutation ursächlich mit dem Phänotyp assoziiert werden. Neben der Bedeutung in der Diagnostik können Fibroblasten auch für die Testung von Therapieansätzen verwendet werden. Aufgrund möglicher Gewebespezifität von mitochondrialen Defekten (siehe unten) sind jedoch nicht alle Defekte im mitochondrialen Energiestoffwechsel in Fibroblasten klar nachweisbar.

Bedeutung von Gewebespezifität in der Diagnostik

Aufgrund von möglicher Gewebespezifität sollte nach Möglichkeit klinisch betroffenes Gewebe untersucht werden. Das kann gegebenenfalls auch für genetische Untersuchungen relevant sein, vor allem bei Mutationen der mtDNA. Der Mutationsgehalt kann vor allem bei erwachsenen Patienten im Blut deutlich geringer oder gar nicht nachweisbar sein. Auch die Möglichkeit von Isoenzymen, die durch gewebespezifisches Spleißen gebildet werden, muss beachtet werden. Des Weiteren können bei X-chromosomalen Genen (z. B. *PDHA1*) bei heterozygoten Patientinnen die Enzymaktivitäten je nach X-Inaktivierung deutlich variieren. Auch die Möglichkeit eines somatischen Mosaiks nukleärer Mutationen muss bei Defekten des mitochondrialen Energiestoffwechsels beachtet werden.

Therapie

Die Therapie bei Mitochondriopathien ist nach wie vor sehr limitiert und beschränkt sich häufig auf symptomatische Therapieansätze wie Azidosekorrektur, ausreichende Kalorienzufuhr, Behandlung von Anfällen, Spastizität und Dystonien, Hormonersatztherapie, Cochlea-Implantation, Herzschrittmacher, Bluttransfusionen, PEG-Sondenanlagen, Augenoperationen etc. [11]. Hier ist aber sehr viel klinische Erfahrung und ein multidisziplinäres Setting notwendig, am besten in erfahrenen klinischen Zentren. Bei einigen wenigen Mitochondriopathien gibt es effektive Therapieansätze, die bei der Vielzahl von mitochondrialen Krankheiten (noch) fehlen. So wurde bei Coenzym Q-Biosynthesedefekten eine effektive Supplemen-

tierung mit Coenzym Q und bei *ACAD9*-Mutationen ein Ansprechen auf Riboflavin beschrieben [2]. Die Biotin/Thiaminsensitive Basalganglienerkrankung (*SLC19A3*) ist ein weiteres Beispiel für eine Erkrankung mit therapeutischem Ansprechen auf Cofaktoren [3]. Bei mildereren Verläufen von PDHC-Defekten (*PDHA1*) kann ein deutliches klinisches Ansprechen auf eine ketogene Diät durch Umgehung der Pyruvatoxidation beobachtet werden. Einige PDHC-Defekte sind auch sensitiv auf eine alleinige Gabe von Thiamin, dem Cofaktor der ersten Untereinheit von PDHC.

Die Suche nach neuen Therapieansätzen für mitochondriale Erkrankungen ist Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Die klinische und genetische Heterogenität, die multisystemische Natur vieler Mitochondriopathien und die Unzugänglichkeit der Mitochondrien bereiten hierbei ebenso wie der Mangel an validierten, klinisch relevanten Endpunkten große Herausforderungen. Aussagekräftige klinische Studien sind bisher selten.

Es gibt jedoch vielversprechende neue Therapieansätze, die sich entweder generellen Pathomechanismen der Mitochondriopathien widmen oder sich die Fortschritte in der Proteinersatz- oder Gentherapie zunutze machen [7]. Der Bildung von Sauerstoffradikalen wird mit einer Reihe neuer Antioxidationsmittel begegnet, der reduzierten Aktivität mitochondrialer Enzyme mit einer induzierten Steigerung der mitochondrialen Biogenese. Fehlgefaltete Proteine oder dysfunktionale Mitochondrien sollen durch eine vermehrte Qualitätskontrolle der Mitochondrien beseitigt werden. Für alle Therapieansätze gibt es schon Erfolg versprechende Beispiele, eine Universaltherapie ist aber nicht zu erwarten. Bei bekannten molekularen Defekten kommen Therapien in Betracht, die gezielt kompensierend wirken. Durch den Einsatz von speziellen Markierungen können Ersatzproteine sogar in die Mitochondrien gebracht werden [8]. Auch auf dem Feld der Gentherapie gibt es erstaunliche Fortschritte. So scheint es möglich, Mutationen der mtDNA durch Expression des Gens im Zellkern zu komplementieren oder gar Defekte im Atmungskettenkomplex I

oder IV durch nicht menschliche Enzyme zu ersetzen [9]. In allen Bereichen sind Erkrankungen, die nur isolierte Gewebe betreffen, am gezieltesten zu therapieren und werden daher vornehmlich erforscht.

Besonders aktuell ist der Ansatz, Mitochondrien mit pathologischen Mutationen durch gesunde Spendermitochondrien zu ersetzen. Nach einer kürzlichen Entscheidung im britischen Unterhaus wurde einer Therapieoption bei künstlicher Befruchtung von Oozyten mit mtDNA-Defekten auch in den Medien breitere Aufmerksamkeit geschenkt, Stichwort „Ein Kind, drei Eltern“ [10]. Dieser Ansatz ist eigentlich nicht ganz neu, bereits 1997 wurde in den USA ein Kind geboren, bei dem ein Zytoplasmatransfer von Spenderoozyten durchgeführt wurde. Bis diese Technik 2002 aufgrund von Bedenken über mögliche Langzeitauswirkungen verboten wurde, kamen ca. 30–50 Kinder zur Welt, bei denen die Methode des Zytoplasmatransfers angewendet wurde [1].

Zusammenfassung

Folgende aktuellen Entwicklungen sind bei Mitochondriopathien festzuhalten:

- Das Spektrum der genetischen Defekte hat sich in jüngster Zeit deutlich erweitert (aktuell 261 Gene, [Tab. 1](#)).
- Durch das genetische Screening werden neue klinische Phänotypen bekannter Gendefekte gefunden.
- Die Exomuntersuchung sollte frühzeitig in der diagnostischen Abklärung eingesetzt werden ([Abb. 2](#)).
- Biochemische Untersuchungen an Biopsieproben oder Fibroblasten sind in vielen Fällen zur Bestätigung erforderlich. Da die biochemische Untersuchung ein schnelleres Ergebnis liefern kann, stellt sie bei therapielevanten Verdachtsdiagnosen im Moment noch den ersten Schritt dar. Wichtig ist der biochemische Ansatz sicher auch bei einem nicht informativen Ergebnis der Exomuntersuchung.
- Eine Kombination von Exom- und biochemischer Untersuchung steigert deutlich die Rate erfolgreicher Diagnosen (Diagnosequote > 50%).

— Die Therapie ist bei Mitochondriopathien in den meisten Fällen auf symptomatische Behandlung begrenzt. Erfolge bei spezifischen Therapien gibt es bisher vor allem beim Einsatz von Cofaktoren. Erfreulich ist aber auch die Vielzahl neuer therapeutischer Ansätze, die allerdings noch den Schritt in die klinische Anwendung vor sich haben.

Korrespondenzadresse



H. Prokisch
 Institut für Humangenetik,
 Klinikum rechts der Isar
 Technische Universität
 München
 Trogerstr. 32, 81675 München
 prokisch@helmholtz-
 muenchen.de

Danksagung. Wir bedanken uns für die gute Zusammenarbeit mit Patienten, Klinikern und Wissenschaftlern in deutschen und europäischen Netzwerken für mitochondriale Erkrankungen: mitoNET (BMBF) und, GENOMIT (ERA-NET) sowie dem Add-On-Projekt des PMU-FFF.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Prokisch, W. Sperl, T. Meitinger und J.A. Mayr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Barritt J, Willadsen S, Brenner C et al (2001) Cytoplasmic transfer in assisted reproduction. *Hum Reprod Update* 7:428–435
2. Gerards M, Van Den Bosch BJ, Danhauser K et al (2011) Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* 134:210–219
3. Haack TB, Klee D, Strom TM et al (2014) Infantile Leigh-like syndrome caused by SLC19A3 mutations is a treatable disease. *Brain* 137:e295
4. Koene S, De Laat P, Van Tienoven DH et al (2014) Serum FGF21 levels in adult m.3243A >G carriers: clinical implications. *Neurology* 83:125–133
5. Mayr JA, Haack TB, Freisinger P et al (2015) Spectrum of combined respiratory chain defects. *J Inherit Metab Dis* 38:629–640
6. Pajares S, Arias A, Garcia-Villoria J et al (2013) Role of creatine as biomarker of mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab* 108:119–124

7. Rahman S (2015) Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 38:641–653
8. Rapoport M, Saada A, Elpeleg O et al (2008) TAT-mediated delivery of LAD restores pyruvate dehydrogenase complex activity in the mitochondria of patients with LAD deficiency. *Mol Ther* 16:691–697
9. Rustin P, Jacobs HT (2009) Respiratory chain alternative enzymes as tools to better understand and counteract respiratory chain deficiencies in human cells and animals. *Physiol Plant* 137:362–370
10. Schadwinkel A (2015) Drei Eltern für ein gesundes Kind. In: Zeit online. Zeitverlag Gerd Bucerius GmbH & Co. KG, Wissen/Gesundheit
11. Sperl W, Freisinger P (2014) Mitochondriopathien. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K-P (Hrsg) Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer-Verlag, Berlin, S 153–155
12. Sperl W, Prokisch H, Karall D et al (2011) Mitochondriopathien – Ein Update. *Monatsschr Kinderheilkd* 159:848–854
13. Wortmann SB, Zietkiewicz S, Kousi M et al (2015) CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* 96:245–257

Alzheimer-Fibrille gibt ihre besondere Struktur preis

Wissenschaftler der Universität Ulm haben die molekulare Struktur von Beta-Amyloid-Fibrillen aufgedeckt. Die fadenförmigen Proteinablagerungen im Gehirn sind ein charakteristisches Merkmal der Alzheimer-Krankheit. Auf der Grundlage von kryoelektronenmikroskopischen Aufnahmen konnten die Ulmer Forscher die Molekülstruktur der Aβ(1-42)-Fibrillen rekonstruieren. Hierbei konnten sie zeigen, dass das Rückgrat der Fibrille aus einer Art Proteinreißverschluss besteht, bei dem zwei Amyloid-Peptide in Form eines S-förmigen Dimers ineinander greifen. Eine Fibrille besteht somit aus unzähligen solcher vertikal aufeinander geschichteten Dimere. Mithilfe der Struktur konnten sie Evidenzen liefern, warum das längere Aβ(1-42)Peptid pathogener ist, als das kürzere Aβ(1-40)Peptid: Bei der längeren Variante ist die Interaktionsfläche der gepaarten Moleküle vergrößert und somit die Aggregationsneigung höher. Innerhalb der gefundenen Proteinstruktur konnten die Ulmer Wissenschaftler Aminosäuren identifizieren, welche die Bildung der Fibrillenstruktur inhibieren. Eine Mutation dieser Aminosäuren könnte eine mögliche Erklärung für die familiäre Veranlagung für Alzheimer liefern.

Literatur: Schmidt M et al (2015) Peptide Dimer Structure in an Aβ(1-42) Fibril Visualized with Cryo-EM. *PNAS*. doi 10.1073/pnas.1503455112

Quelle: Universität Ulm,
<http://www.uni-ulm.de/>