

Vorkern- und Spindeltransfer bei mitochondrialen Erkrankungen – Chancen und Risiken

Klaus Reinhardt, Univ Tübingen, Institut für Evolution und Ökologie
K.reinhardt@uni-tuebingen.de

Vorkern- und Spindeltransfer bei mitochondrialen Erkrankungen – Chancen und Risiken

Klaus Reinhardt, Univ Tübingen, Institut für Evolution und Ökologie
K.reinhardt@uni-tuebingen.de

Ted Morrow
Univ Sussex



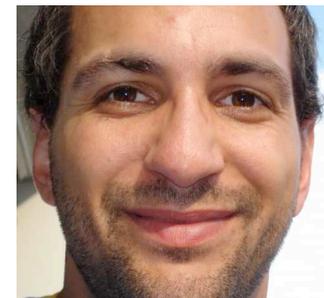
Damian Dowling
Monash Univ



Jonci Wolff
Monash Univ

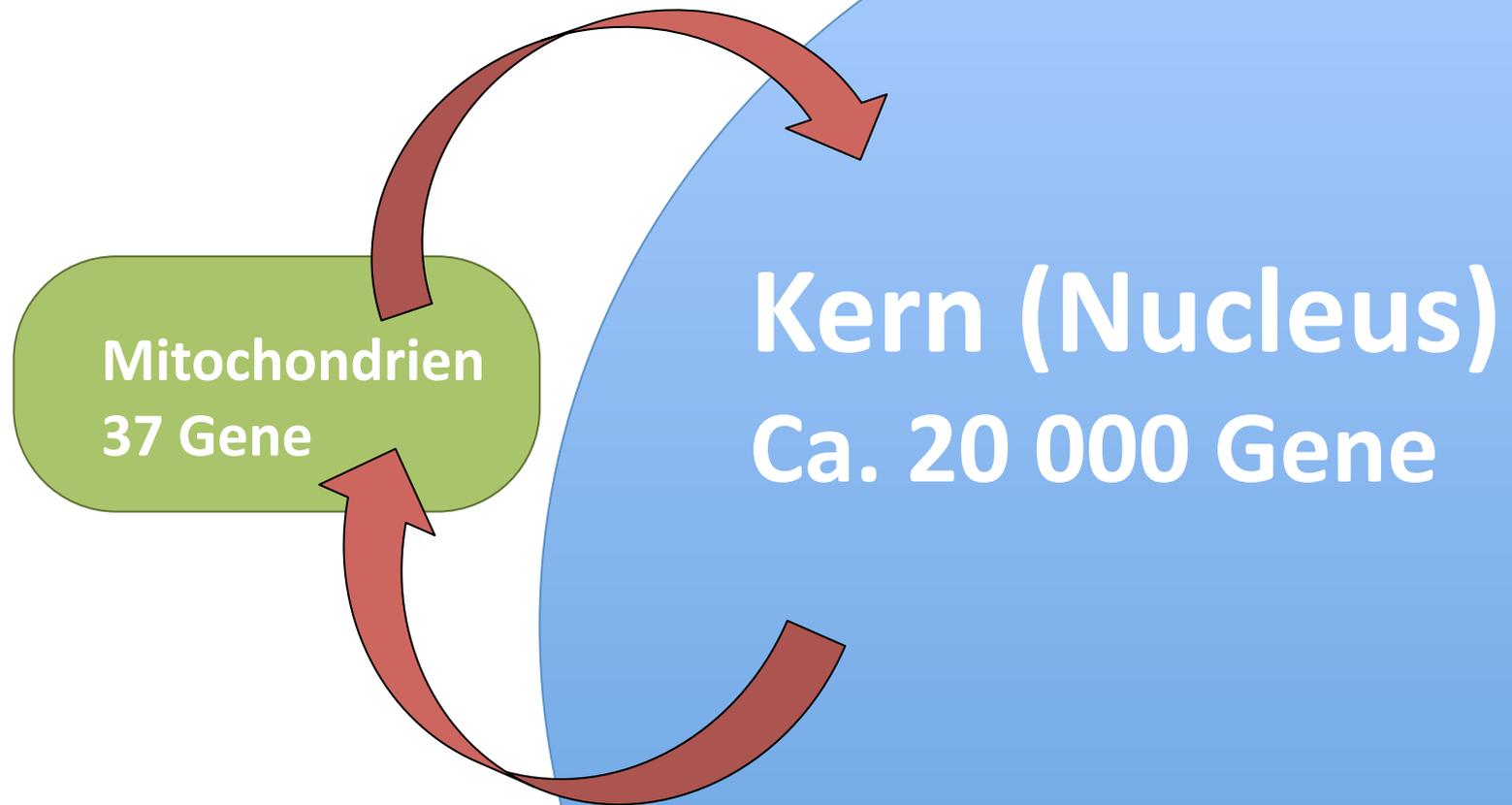


Ralph Dobler
Univ Tübingen



Mitochondrien
37 Gene

Kern (Nucleus)
Ca. 20 000 Gene



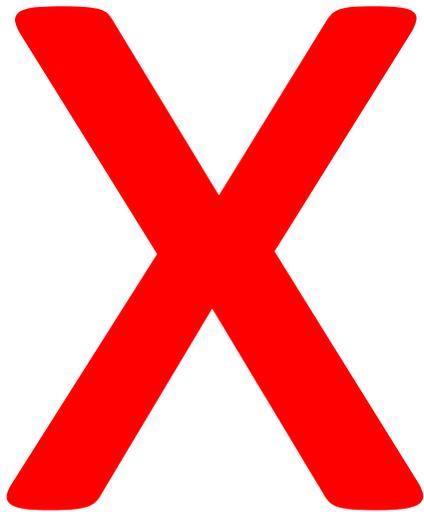
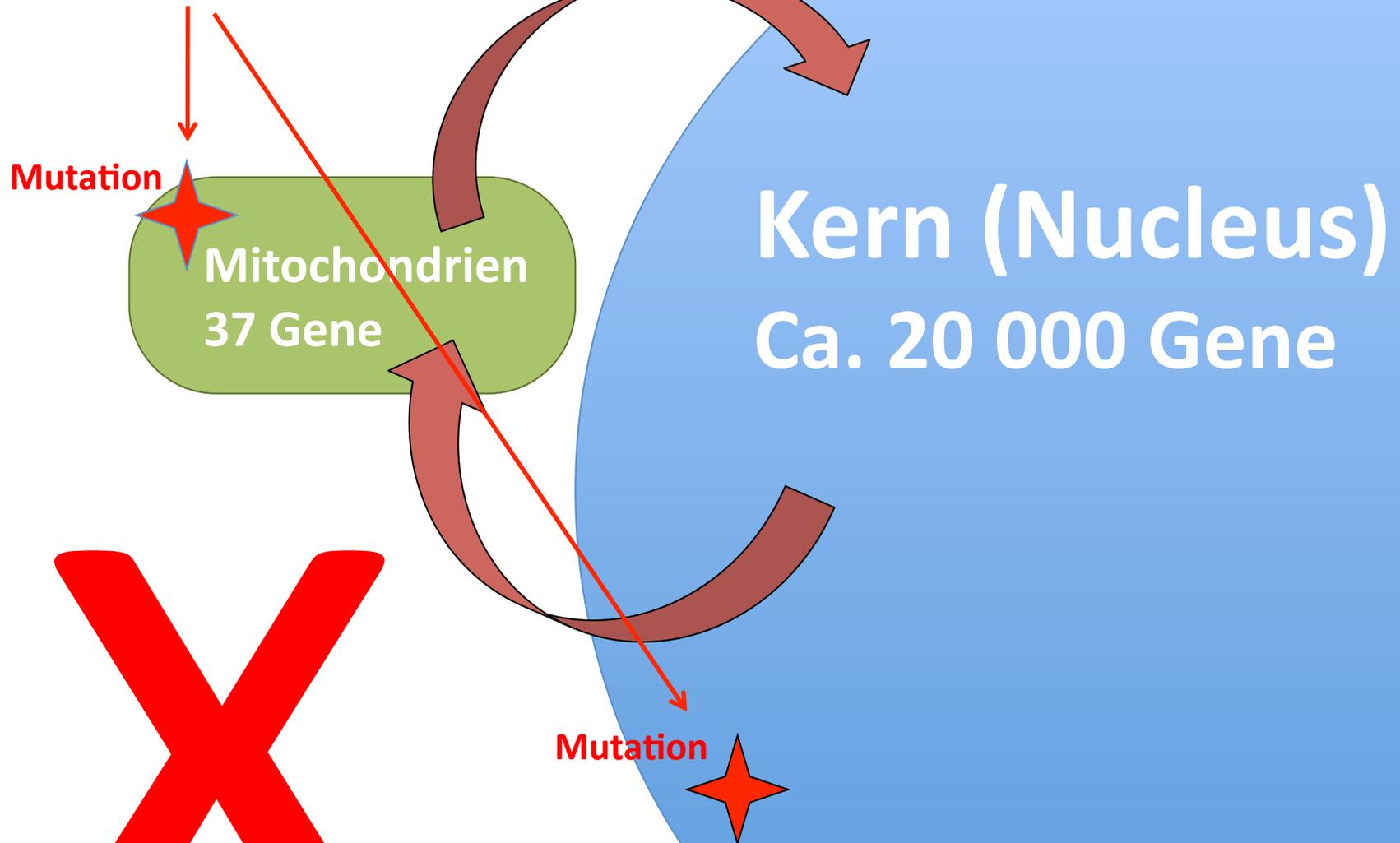
100 000 – 200 000

Mitochondrien pro Eizelle

(Primordiale Eizellen: 10-50)

5-10 DNA-Moleküle pro Mitochondrion

Mitochondriopathie



Nachkommen erkrankt,
Eizelle oder Embryo nicht lebensfähig

Mitochondriopathien

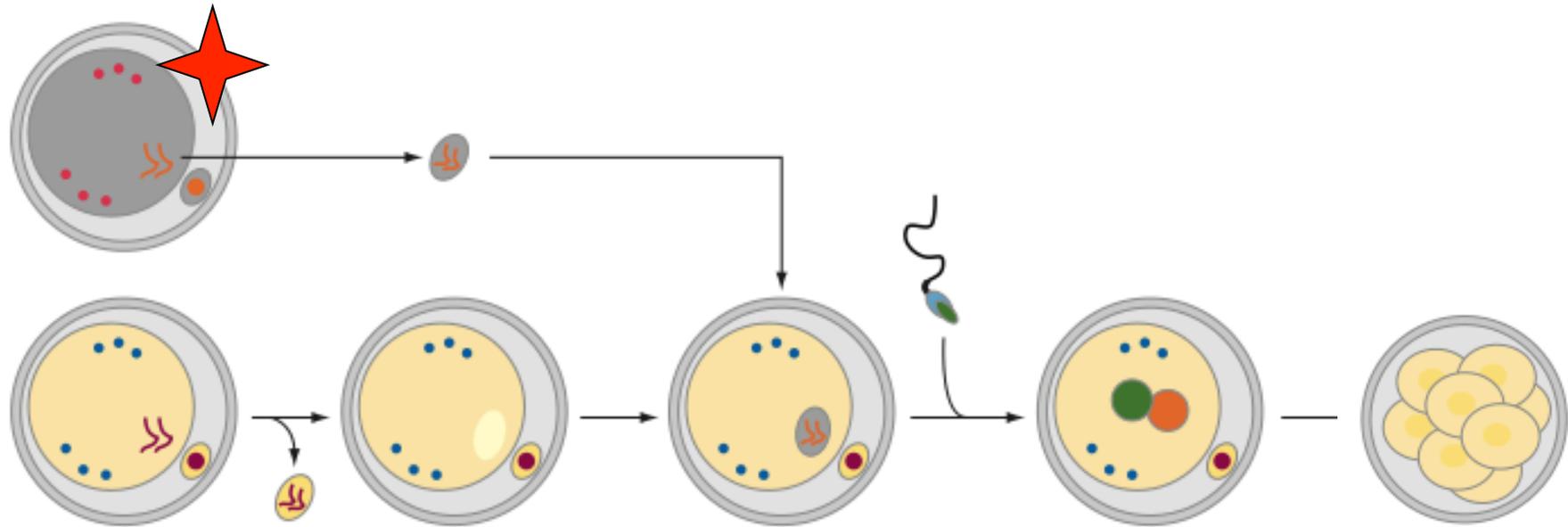
Mitochondriale Erkrankung/ Syndrom	Hauptsitz der pathogenen Mutationen
Autosomal Dominante Optikusatrophie	Kern
Barth-Syndrom	Kern
Coenzym Q10-Mangel	Kern
Defekte der Atmungskettenkomplexe	Kern, Mitochondrien
Frühkindliche (Hepato)enzephalopathie	Kern, Mitochondrien
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) Chronisch-progressive Ophthalmoplegie (CPEO)	Kern, Mitochondrien
Lebersche Hereditäre Optikus Neuropathie (LHON)	Mitochondrien (Punktmutationen an speziellen Genorten)
Leigh/Leigh-like-Syndrom	Kern, Mitochondrien
Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und stroke-like Episoden (MELAS)	Mitochondrien
Myoklonusepilepsie mit Ragged Red Fasern (MERRF)	spezielle Mitochondriengene
Mitochondriale Kardiomyopathie	Kern, Mitochondrien
Mitochondriale Myopathie	Mitochondrien (Deletion/ Punktmutation)
Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)	Mitochondrien
Mitochondriale Translationsdefekte	Kern, Mitochondrien (tRNA-Gene)
Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase Defekte	Kern
Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa (NARP)	Mitochondrien
Pearson-Syndrom	Mitochondrien
Rhabdomyolyse	Kern, Mitochondrien
Sensorische-ataktische Neuropathie, Dysarthrie, Ophthalmoparese (SANDO)	Kern
Thiamine-responsive megaloblastische Anämie (TRMA)	Kern
Wolfram-Syndrom	Kern

→ vorzeitiges Altern, Typ 2 Diabetes, Alzheimer, Parkinson

Vorhersagen schwierig!

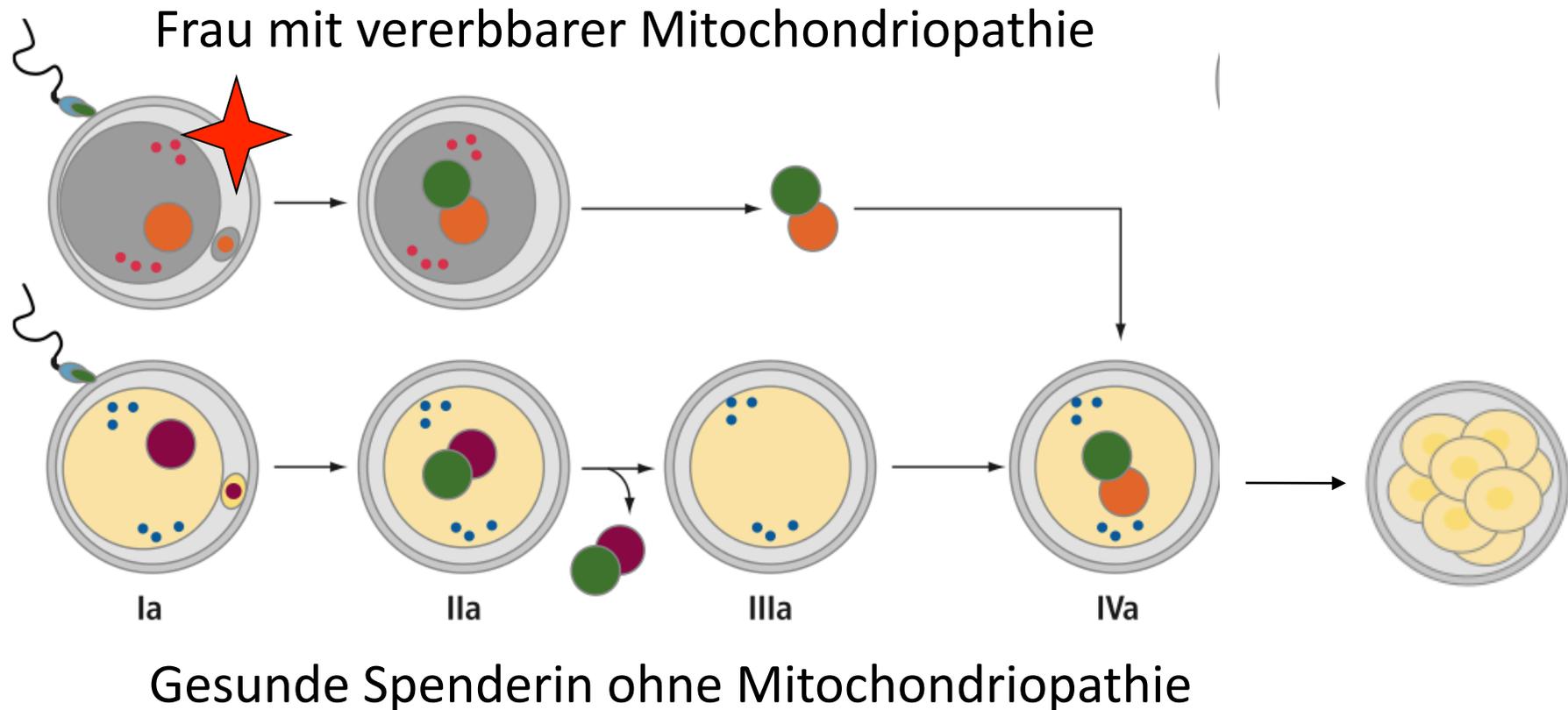
Mitochondrienersatz: Spindel-Transfer

Frau mit vererbbarer Mitochondriopathie



Gesunde Spenderin ohne Mitochondriopathie

Mitochondrienersatz: Vorkern-Transfer



Mitochondrienersatztherapie: Chancen

Mitochondrienersatz: Spindel-Transfer



Tachibana et al. 2013. *Nature* Bd 493,
Seiten 627-631:

- **Drei von 12 Rhesusaffenmüttern mit 4 gesunden Nachkommen (inzw. 4 J alt)**
- 2 Unterarten/ Mitoch. Typen ???
- **normale Entw. Bis 100-Zell-Stadium**

Mitochondrienersatztherapie: Chancen

Mitochondrienersatz: Spindel-Transfer



Tachibana et al. 2013. *Nature* Bd 493, Seiten 627-631:

- **Drei von 12 Rhesusaffenmüttern mit 4 gesunden Nachkommen (inzw. 4 J alt)**
- **2 Unterarten/ Mitoch. Typen ???**
- **normale Entw. Bis 100-Zell-Stadium**

Mitochondrienersatz: Spindel-Transfer

Paull et al. 2013. *Nature* Bd 493, Seiten 632-637 (unbefr. Entwicklgl)

- **Normale Entwicklung bis zum 100-Zell-Stadium**
- **Mechanische Verschleppung von Mitochondrien <1%**
- **Normale Mitochondrienfunktion**

Mitochondrienersatztherapie: Chancen

Mitochondrienersatz: Vorkern-Transfer

Craven et al. 2010. *Nature* Bd 465, Seiten 82-85:

- **Normale Entwicklung bis zum 100-Zell-Stadium**
- **50% reduzierte Embryo-Entwicklung**

Mitochondrienersatztherapie: Risiken

 Mitochondrien
37 Gene

Kern (Nucleus)
Ca. 20 000 Gene

 Modifizierungsgen

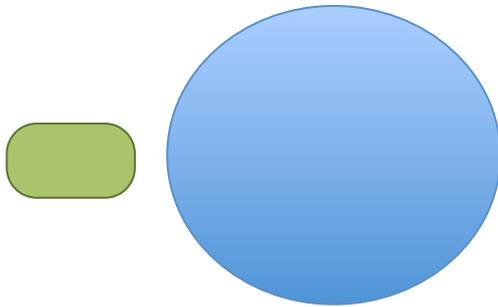


Gesunde Nachkommen

Gesunde Nachkommen

Familie 1

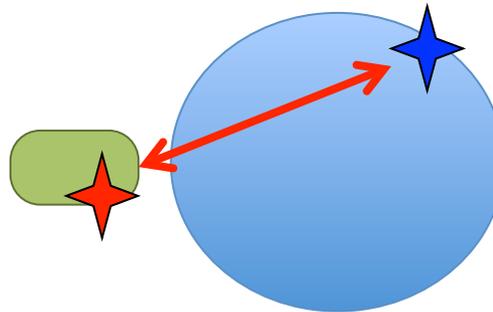
(mütterlicherseits)



ohne Mutationen

Familie 2

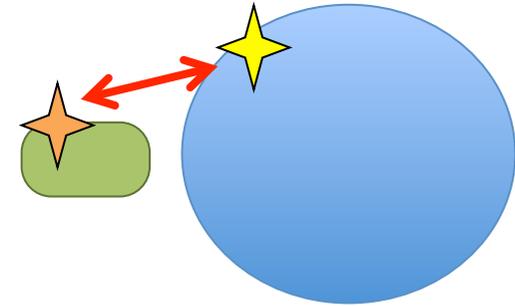
(mütterlicherseits)



Mit mitochondrialen
Mutation
und
nuclearem
Modifizierungsgen

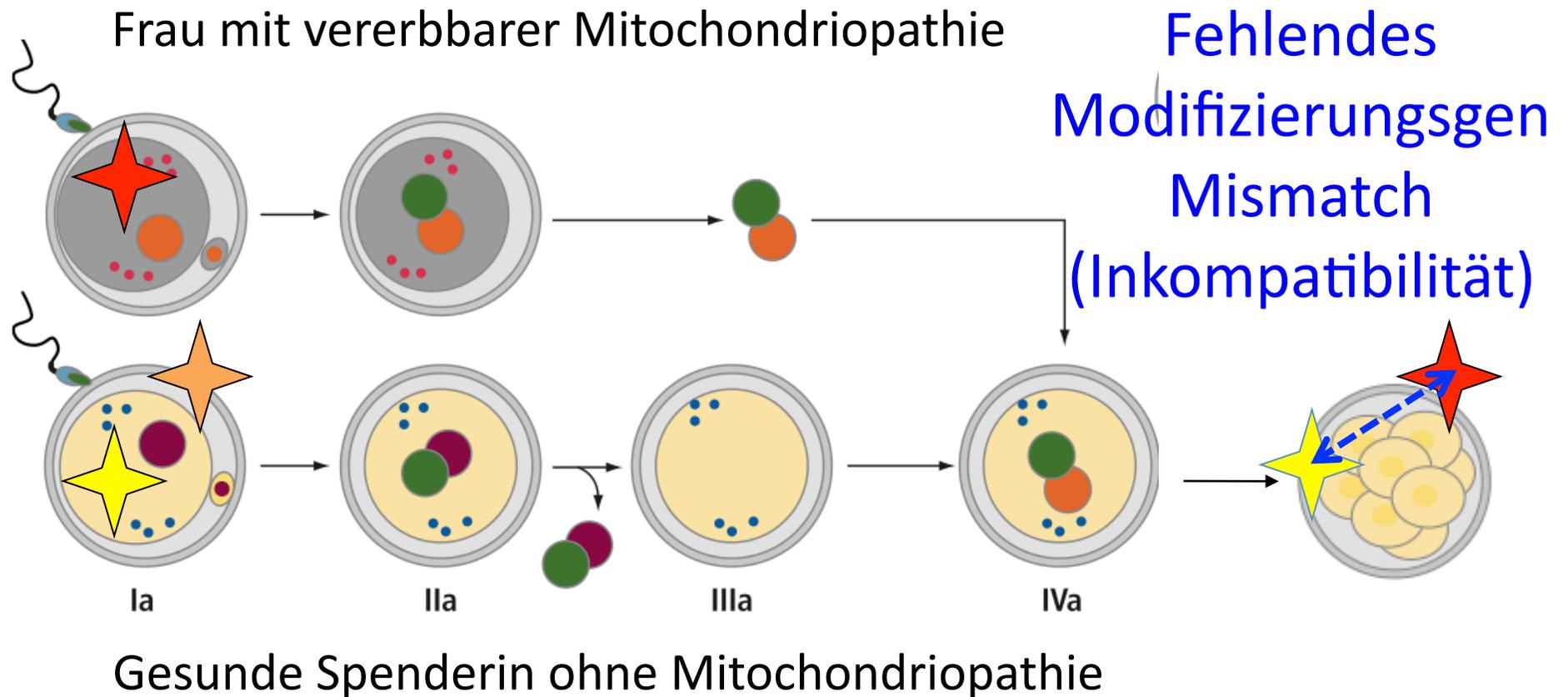
Familie 3

(mütterlicherseits)



Mit mitochondrialen
Mutation
und
nuclearem
Modifizierungsgen

Mitochondrienersatz: Vorkern-Transfer



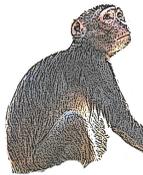
Mitochondrienersatztherapie: Risiken

Zelllinien/ Blastozyste/ Jugendalter

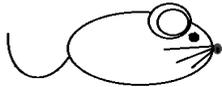
Erwachsen/ Geschlechtsreif



43% der Embryos normal entwickelt
Genexpression & Metabolismus normal



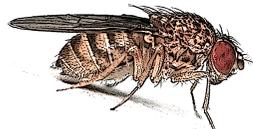
61% der Embryos normal entwickelt
4/4 Nachkommen normal entwickelt,
normaler Stoffwechsel



Respiration und Wachstum verändert

Überleben bis Geschlechtsreife normal

Leistung & Wachstum der Männchen niedriger
Lernen der Männchen reduziert
Explorationsverhalten der Männchen reduziert



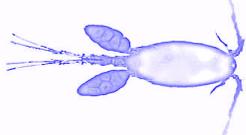
Juvenilüberlebensfähigkeit verändert

Genexpression der Männchen verändert
Männchen altern vorzeitig
Verändertes Altern der Weibchen
Männchen unfruchtbar
Gestörte Mitochondrienfunktion bei Männchen



Veränderte Entwicklungsdauer
Veränderte Stoffwechselrate

Veränderte Fruchtbarkeit der Männchen
Verändertes Überleben der Weibchen



Verringertes Überleben

Mitochondrienfunktion & Energieproduktion reduziert

Quelle: Reinhardt, Dowling, Morrow, *Science* Bd. 341: S. 1345-1346

Mitochondrienersatztherapie: Risiken

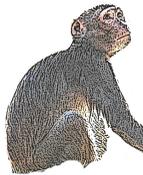
Zelllinien/ Blastozyste/ Jugendalter

Erwachsen/ Geschlechtsreif



43% der Embryos normal entwickelt
Genexpression & Metabolismus normal

Keine Daten



61% der Embryos normal entwickelt
4/4 Nachkommen normal entwickelt,
normaler Stoffwechsel

Keine Daten



Respiration und Wachstum verändert

Keine Daten

Überleben bis Geschlechtsreife normal

Leistung & Wachstum der Männchen niedriger
Lernen der Männchen reduziert
Explorationsverhalten der Männchen reduziert



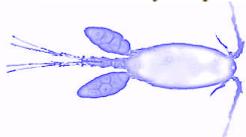
Juvenilüberlebensfähigkeit verändert

Genexpression der Männchen verändert
Männchen altern vorzeitig
Verändertes Altern der Weibchen
Männchen unfruchtbar
Gestörte Mitochondrienfunktion bei Männchen



Veränderte Entwicklungsdauer
Veränderte Stoffwechselrate

Veränderte Fruchtbarkeit der Männchen
Verändertes Überleben der Weibchen



Verringertes Überleben

Mitochondrienfunktion & Energieproduktion reduziert

Quelle: Reinhardt, Dowling, Morrow, *Science* Bd. 341: S. 1345-1346

Drei falsche Einwände zu den Risiken

- brit. Regierungsbehörde HFEA
- Amato, Tachibana et al. 2014 in: Fertility & Sterility
- Chinnery et a. 2014. in : PLoS Genetics
- Mitalipov et al. 2014. in Trends Endocrinology & Metabolism

1. Geschlechtliche Fortpflanzung führt regelmäßig zur Interaktion neuer Mitochondrientypen (des Männchens) mit Kern-DNA.

2. Die genetische Vielfalt der Fliegenlinien widerspiegelt die große genetische Vielfalt des Menschen nicht.

3. Die vier Affenkinder sind doch ein Beweis, dass es keine Komplikationen geben wird.