

mitoMETABO

Effizientere Diagnose und Behandlung von Patienten mit Erkrankungen der Mitochondrien durch die Entwicklung molekularer Signaturen

Projektstandort: Greifswald

Stand der Forschung

Arbeitsplan

Das Projekt teilt sich in fünf Arbeitspakete (APs) über die eine Integration von Patientenstratifizierung, Biomarkerevaluierung, und der Translation zur Allgemeinbevölkerung der Befunde erreicht werden soll. AP1 ist der umfangreichen Aufarbeitung der Daten gewidmet um ein Höchstmaß an Qualität für alle folgenden Untersuchungen zu gewährleisten. Dazu gehört auch die Generierung eines metabolischen Netzwerks als Grundlage für die Untersuchung von Stoffwechselwegen. Unter Verwendung von Verfahren des maschinellen Lernens sollen Untergruppen von Patienten sowie Biomarker für diese spezifischen Erkrankungen bestimmt werden (AP2). Über die Integration der umfangreichen Patientendaten wird eine klinische Relevanz validiert. Hier finden auch Verfahren der Netzwerkanalyse Anwendung. AP3 widmet sich den longitudinalen Daten für die Patienten zur Identifizierung von Biomarkern der Progression mitochondrialer Erkrankungen, die als Evaluationskriterien für klinische Interventionen Verwendung finden sollen. Zudem lässt sich auf Basis dieser Daten erstmals die metabolische Flexibilität der Patienten, sprich die Kapazität einen stabilen metabolischen Zustand trotz Krankheitsprogression zu erhalten, untersuchen. Das mitochondriale Genom beinhaltet noch immer eine Reihe von Genabschnitten deren Funktion nicht bekannt ist, über die Verlinkung von Gensequenzierungsdaten der Patienten mit Metabolitmessungen (AP4) soll eine Einbettung dieser in bekannte Stoffwechselwege erfolgen. Als Blaupause dient hier der umfangreiche Katalog an Gen-Metabolit Beziehungen auf Basis von Daten aus der Allgemeinbevölkerung. Um das Prinzip, dass es sich bei seltenen Erbkrankheiten um eine extreme Ausprägung von Phänomen aus der Allgemeinbevölkerung handelt auch für mitochondriale Erkrankungen zu untersuchen (AP5), werden Biomarker aus AP2-4 auf ihre polygenen Einfluss hin innerhalb populationsbasierter Studien untersucht.

Ziele

Im Zuge der Vorarbeiten innerhalb des mitoNET-Konsortium ist eine bedeutende Sammlung an Bioproben, namentlich Blutplasma, von Patienten mit Defekten der mitochondrialen Funktion gesammelt worden. Diese Proben, darunter mehrfach Abnahmen von Patienten unter der Behandlung, wurden mittels massenspektrometrischer Verfahren detailliert charakterisiert und stehen nun für unser Projekt zur Auswertung zur Verfügung. Ziele sind:

- 1) Ein besseres Verständnis der Mechanismen mitochondrialer Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation über die Analyse gestörter Stoffwechselwege.
- 2) Die Identifikation neuer biochemischer Marker zur Diagnose und Prognoseabschätzung.
- 3) Physiologische Annotierung unzureichend charakterisierter Gene im mitochondrialen Genom.
- 4) Die Entwicklung möglicher therapeutischer Verfahren um innerhalb des Projektes identifizierte krankheitsursächliche Stoffwechselwege zu normalisieren.

Projektmanagement und Kontaktadresse

Maik Pietzner, Dr.

Universitätsmedizin Greifswald

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald

E-Mail: maik.pietzner@uni-greifswald.de

Projektteilnehmer

Gabi Kastenmüller, Dr.

Helmholtz Zentrum

Institut für Bioinformatik und Systembiologie
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Tel: +49 89 - 3187 - 3578

Fax: +49 89 - 3187 - 3585

E-Mail: g.kastenmueller@helmholtz-muenchen.de

© mitoNET 2019