

Mitochondrien sind die Hauptquelle von ATP, gebildet durch die mitochondriale Atmungskette bzw. oxidative Phosphorylierung (OXPHOS). OXPHOS ist ein komplexer biochemischer Prozess unter der Kontrolle zweier Genome, dem nukleären und mitochondrialen, unter Einbeziehung hunderter Gene. ATP Mangel führt zu zellulärer Fehlfunktion und letztlich zum Zelltod, besonders in Geweben mit hohem Energiebedarf. Dies erklärt die enorme Heterogenität von mitochondrialen Erkrankungen, eine Herausforderung für Diagnostik und klinische Betreuung. Deren Häufigkeit beträgt in Europa ca. 1-2 pro 10.000 Lebendgeburten. Um die Herausforderung von Diagnostik und Behandlung der heterogenen Patientengruppe mit OXPHOS Defekten bewältigen zu können, wurden lokale und nationale Netzwerke gebildet, mit dem Ziel spezialisierte Behandlungszentren für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen zu schaffen.

Forschung in einem gemeinsamen, europäischen Ansatz ist notwendig, um Expertisen zu vereinen und um die Anzahl von Patienten in Subgruppen dieser heterogenen mitochondrialen Erkrankungen zu erhöhen. Ein Netzwerk von spezialisierten Zentren in Deutschland, Italien, Frankreich, Israel, Österreich und Belgien (GENOMIT) wurde gebildet, um dieses e-rare Projekt zu beantragen, mit dem Ziel, Diagnostik, molekulares Verständnis and Behandlung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen in Europa zu verbessern. Dieses Ziel soll durch vier Arbeitspakete erreicht werden: Erstens, Schaffung eines europäischen Katalogs von Datenbanken und Sammlung von Biomaterial von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen. Zweitens, die Entwicklung neuer diagnostischer Protokolle (v.a. Next Generation Sequencing), die für gemeinsame Proben verwendet werden. Drittens, Erweiterung von funktionellen Studien an Genen und Stoffwechselwegen in der Pathophysiologie mitochondrialer Erkrankungen. Viertens, Testen neuer therapeutischer Optionen unter Einbeziehung neuer und verbesserter Tiermodelle. GENOMIT Partner sind als nationale Zentren für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen aktiv. Zusätzlich sollen die einzigartigen Expertisen der Partner synergistisch innerhalb des Netzwerkes genutzt werden.

Die Univ.-Kinderklinik der PMU Salzburg ist ein nationales Zentrum für die Diagnostik von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen, in enger Zusammenarbeit mit der Kinderklinik und dem Institut für Humangenetik der TU München ([www.mito-center.org](http://www.mito-center.org)) und darüber hinaus Teil des deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen ([www.mitonet.org](http://www.mitonet.org)). Unser Schwerpunkt ist die funktionelle Untersuchung von nativen Proben, wodurch neue Erkrankungen in der mitochondrialen Pyruvatoxidation und ATP Synthese entdeckt wurden. Darüber hinaus werden die Patientenproben mit verschiedenen biochemischen, histologischen und genetischen Techniken untersucht, um die molekularen Ursachen aufzuklären, und Methoden wurden für kleine Probenmengen bei Kindern optimiert.

Unser Teil in diesem e-rare Projekt ist hauptsächlich auf das dritte Arbeitspaket von GENOMIT fokussiert, besonders auf die Expertise der funktionellen und biochemischen Charakterisierung der OXPHOS für das Verständnis von molekularen und biochemischen Mechanismen mitochondrialer Erkrankungen. Dies ist Voraussetzung für die Identifizierung neuer Medikamente und Behandlungen. Atmungskettenkomplexdefekte werden unter Verwendung etablierter zellulärer Modelle evaluiert. Unser Projektabschnitt beinhaltet ein weites Spektrum von etablierten Methoden, die den Partnern verfügbar gemacht werden, und beinhaltet die Ziele i) Charakterisierung von neu identifizierten Kandidatengenomen ii) Beschreibung von Wegen in der Pathogenese von mitochondrialen Erkrankungen und iii) Validierung von therapeutischen Ansätzen in in-vitro Modellen.