Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Vorhabenbezeichnung: CureMILS - Zelluläre Reprogrammierungs-basierte Strategie zur Neupositionierung von Arzneimitteln bei Patienten mit maternal vererbtem Leigh-Syndrom (MILS)
Förderkennzeichen: 01GM2002A (Teilprojekt: Induzierte pluripotente Stammzellen und Organoide, Prigione)
Laufzeit des Vorhabens: 01.06.2021 - 31.12.2024
Zuwendungsempfänger: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Verantwortliche: Prof. Dr. Alessandro Prigione (Koordinator)
Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Teil I: Kurzbericht

Ursprüngliche Aufgabenstellung/wissenschaftlicher und technischer Stand zu Projektbeginn:
Das mitochondriale DNA (mtDNA)-assoziierte Leigh-Syndrom (MILS) ist eine schwere, früh einsetzende Hirnerkrankung, von der 1/100.000 Neugeborene betroffen sind. MILS wird in der Regel durch mtDNA-Mutationen in der ATP-erzeugenden Untereinheit MT-ATP6 verursacht. Es gibt keine Behandlungsmöglichkeiten für MILS und die Entwicklung von Medikamenten für MILS stellt eine besondere Herausforderung dar. Der begrenzte Zugang zu Nervengewebe von Patienten und die Schwierigkeit, mtDNA zu manipulieren, erschweren die Entwicklung transgener Tiermodelle und zellulärer Modelle, die für die Entwicklung von Therapien erforderlich sind.
Das Konsortium CureMILS hat sich zum Ziel gesetzt, neuronale Zellen, die durch Reprogrammierung von Zellen von MILS-Patienten erzeugt wurden, zu verwenden, um eine groß angelegte Screening-Kampagne mit einer qualitativ hochwertigen Bibliothek von wiederverwendbaren Substanzen durchzuführen. Für die Validierung von Hit-Substanzen haben wir eine Kombination aus mitochondrialer Profilerstellung und Multi-omics-Analyse unter Verwendung verschiedener durch Reprogrammierung erzeugter neuronaler Modelle von verschiedenen MILS-Patienten durchgeführt. Mit diesem Ansatz hat CureMILS das vermarktete Medikament Sildenafil identifiziert, das als Interventionen für MILS neu positioniert werden konnte. Diese Ergebnisse haben die Grundlage für eine multinationale klinische Studie gelegt und einen Weg zu wirksamen Behandlungen für MILS aufgezeigt. Gleichzeitig hat CureMILS eine patientenspezifische, auf Umprogrammierung ausgerichtete Wirkstoffforschungspipeline für die Neupositionierung von Medikamenten etabliert, die auch auf andere seltene unheilbare neurologische Erkrankungen angewendet werden kann.

Ablauf des Vorhabens und wesentliche Ergebnisse:

Das Vorhaben wurde in fünf Arbeitspakete gegliedert, welche in enger Zusammenarbeit der pan-europäischen Partner umgesetzt wurden. Die Ergebnisse des CureMILS-Konsortiums hatten drei wesentliche Implikationen: i) Es wurde festgestellt, dass Sildenafil als Arzneikandidat für das Leigh-Syndrom betrachtet werden kann. ii) Es wurden neuartige umwidmungsfähige Medikamente, einschließlich Talarozole und Sertaconazol, identifiziert, die bei der Behandlung des Leigh-Syndroms wirksam sein könnten. iii) Eine auf Reprogrammierung basierende Medikamentenentdeckungs- und -validierungs-Pipeline (basierend auf iPSCs und/oder iNPCs und Hirnorganoiden) könnte etabliert werden und ist bereit für die Anwendung auf andere Formen des Leigh-Syndroms oder andere seltene neurologische Erkrankungen.

Im Rahmen des CureMILS-Projektes haben vier Patentanmeldungen eingereicht:

- Zwei Patentanmeldungen bezogen sich auf die Verwendung von Sildenafil und PDE5i bei mitochondrialen Complex V- und Complex IV-Defekten.

- Eine Patentanmeldung bezog sich auf die Verwendung des Medikaments Talarozol bei Patienten mit Leigh-Syndrom.

- Eine Patentanmeldung bezog sich auf den Einsatz des Medikaments Sertaconazol bei Patienten mit Leigh-Syndrom.

Ein Orphan Drug Designation (ODD) Dossier wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) eingereicht. Im Oktober 2023 erteilte der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der EMA den ODD-Status für Sildenafil zur Behandlung von Patienten mit Leigh-Syndrom (EU/3/23/2831).

Das Hauptmanuskript zu CureMILS befindet sich aktuell in Begutachtung (Preprint bei MedRxiv: https://doi.org/10.1101/2025.05.15.25325571).