

Persönliche PDF-Datei für K. Reinhardt

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Risiken der Mitochondrien- Ersatztherapie in der Reproduktionsmedizin

DOI 10.1055/s-0035-1545932
Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 428–431

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0016-5751

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Risiken der Mitochondrien-Ersatztherapie in der Reproduktionsmedizin

Klaus Reinhardt

Die Mitochondrien-Ersatztherapie (MET) soll es Trägerinnen mitochondrial bedingter Mutationen ermöglichen, gesunde, aber genetisch „eigene“ Kinder zu bekommen. In Großbritannien wurde diese Methode Anfang dieses Jahres vom Parlament für die Klinik zugelassen. Und das obwohl in wissenschaftlichen Kreisen Risiken der MET diskutiert werden.

Am 3. Februar 2015 befürwortete das britische Parlament die klinische Einführung der Mitochondrien-Ersatztherapie (MET), nach entsprechender Zustimmung im Oberhaus eine Woche später hat dieser Vorschlag nun Gesetzeskraft. Die in der wissenschaftlichen Diskussion angesprochenen Risiken der MET wurden von einer Unabhängigen Kommission, dem Independent Review Panel (IRP), sämtlich als irrelevant angesehen, womit der Weg für die britische Regierungsbehörde HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority) frei war, die klinische Einführung der MET zu befürworten und dem Parlament zur Abstimmung vorzulegen.

HFEA konstatierte, dass MET „*not unsafe*“ sei, diese Formulierung lässt dabei offen, wie oft eventuelle Risiken der MET zu erwarten sind, und welcher Art diese sein könnten. Für die Gesundheit der Nachkommen und die Aufklärung der betroffenen Frauen (Einwilligungserklärung) ist dies eine unbefriedigende Situation.

In anderen europäischen Ländern ist momentan nicht mit einer Einführung der MET zu rechnen. Vor dem Hintergrund der Hoffnung, die diese Technologie weckt, scheint es aber angebracht, mögliche Risiken zu erläutern – nicht zuletzt auch deshalb, weil die von Befürwortern der MET den britischen Parlamentariern als Entscheidungshilfe vorgelegte Liste von Fakten zur MET (<http://www.progress.org.uk/mitochondrialdonationscience#note10>) nicht an allen Stellen den Tatsachen zu entsprechen scheint. In diesem Beitrag möchte ich mich auf rein wissenschaftliche Aspekte der Risiken beschränken und ethische und andere Gesichtspunkte so weit wie möglich unberücksichtigt lassen. Während die Vorteile unbestritten sind, sei aber an dieser Stelle

darauf verwiesen, dass mit der Entscheidung, vererbbares Material zu verändern, eine Schwelle überschritten wurde, die bis dato weltweit eine „rote Linie“ darstellte. Nach Meinung des Verfassers sollte ein solcher Schritt eine besonders sorgfältige wissenschaftliche Risikoabschätzung erfordern.

Fehlende rechnerische Risikoabschätzung

▼ Eine Risikoabschätzung der MET müsste nachvollziehbar 2 Risiken gegeneinander abwägen:

1. die Wahrscheinlichkeit, dass die Trägerin einer pathogenen mtDNA-Mutation ein krankes Kind bekommt gegen
2. die Wahrscheinlichkeit, durch Mitochondrienersatz (ME) ein krankes Kind zu bekommen.

Die oben erwähnte Einschätzung „*not unsafe*“ wurde durch die Betrachtung einer Reihe wissenschaftlicher Artikel und der Anhörung zusätzlicher Experten erreicht. Die Wichtung der Argumente ist dabei unklar (siehe unten), und erstaunlicherweise wurde weder vom IRP noch von der HFEA zu einem der beiden Risiken eine rechnerische Abschätzung vorgelegt, z.B. in Form einer Metaanalyse vorhandener Studien. Beide Aspekte sollen deshalb näher beleuchtet werden.

Risiko einer Mitochondriopathie

▼ **Häufigkeit des Auftretens von Mitochondriopathien bei Trägerinnen pathogener mtDNA-Mutationen**

Etwa 1 von 200 Personen weist potenziell pathogene mtDNA-Mutationen auf, bei 1 von 4000–10000 Personen kommt es zur

Ausbildung der Krankheit. Daraus ergibt sich, dass rechnerisch jede 20.–50. diagnostizierte Mutationsträgerin Kinder bekommt, bei denen eine Mitochondriopathie ausgeprägt ist (Risiko 0,02–0,05).

Befürworter der MET [1] rechneten vor, dass in Großbritannien pro Jahr 152 Frauen von der MET profitieren könnten. Diese Zahl enthält 98 Frauen „*at risk at transmitting disease*“, d.h. Frauen mit leichten Symptomen und asymptotische Verwandte 1. Grades von Mutationsträgerinnen [2]. Damit kann unter klinisch betroffenen Frauen und Frauen „*at risk*“ das Risiko der Krankheitsausprägung als 0,3 errechnet werden. In beiden Gruppen ergibt sich eine relativ große Zahl, die überflüssig mit einer MET behandelt werden würden. Überflüssige Behandlungen stellen ein Risiko dar, wenn die MET selbst nicht risikofrei ist. Damit wäre es wünschenswert, die Vorhersage zu verbessern, welche Personen unter den rein rechnerisch betroffenen mit kranken Nachkommen zu rechnen hätten (Risikofaktoren für die Ausprägung von Mitochondriopathien). Die Therapie sollte nach HFEA zunächst nur für jene Frauen vorgesehen sein, die bereits mehrere Kinder mit Mitochondriopathien geboren haben oder mehrere Fehlgeburten erlitten. Bei diesen Personen ist das Krankheitsrisiko für die Kinder offensichtlich sehr hoch, aber auch hier wäre eine systematische Untersuchung darüber wünschenswert, welche Faktoren das seriell erhöhte Risiko einzelner Personen bedingen (Risikofaktoren für die Ausprägung von Mitochondriopathien).

Risikofaktoren für die Ausprägung von Mitochondriopathien

Erhöhtes Risiko für den Ausbruch einer Mitochondriopathie besteht, wenn der Anteil mutierter Mitochondrien pro Zelle

erhöht ist [3]. Welche Faktoren eine Erhöhung dieses Anteils bedingen, scheint momentan schwer vorhersagbar zu sein. Dieser Anteil unterscheidet sich zwischen den Eizellen einer Frau und zwischen einzelnen Geweben. Beides erschwert eventuelle Vorhersagen anhand von Biopsien im Rahmen der Pränataldiagnostik. Eine Mutationsträgerin mit einem gesunden Kind kann sich daher ebenso wenig sicher sein, erneut ein gesundes Kind zu bekommen, wie die Geburt eines kranken Kindes bedeutet, dass sämtliche Nachkommen erkranken werden. Zur Frage, warum bestimmte Frauen konsistent Nachkommen mit Erkrankungen bekommen, konnte ich keine Studie ausfindig machen.

Risiken der MET

Risiken der MET setzen sich zusammen aus dem Risiko des ME an sich und dem Risiko, diese in die Therapie mitzuführen.

1. Risiken des ME

Risiken des ME an sich wurden bisher vorwiegend an gesunden Individuen untersucht, deren Nachkommen entweder Donor-Mitochondrien oder genetisch eigene Mitochondrien enthielten. In zahlreichen Tierversuchen – die 37 mitochondrialen Gene sind bei allen Tieren und dem Menschen gleich – zeigt sich, dass die mtDNA nicht mit allen chromosomalen Genotypen gleich gut kompatibel ist [4]. Dies bedeutet, dass einige nachteilige oder pathogene mitochondriale Mutationen durch chromosomale Allele ausgeglichen werden. Umgekehrt können auch chromosomale Mutationen von mitochondrialen Varianten ausgeglichen werden [5]. So ist z.B. die Parkinson-Krankheit bei Trägern der mtHaplogruppe J [6] geringer ausgeprägt oder mitochondrial bedingte Taubheit kann durch chromosomale Allele kompensiert werden [7]. Sowohl mitochondriale Mutation wie chromosomale Kompensation kann komplette Gene oder auch nur die Verschiebung einzelner Basen (SNPs) betreffen.

Diese Kompensation ist für die MET nun deshalb entscheidend, weil gesunde Eizellspermerinnen Mutationsträgerinnen sein könnten, die nur aufgrund der Kompensationsallele gesund sind. Bei einer MET würden die Mitochondrien solcher Spenderinnen nun mit chromosomaler DNA von Mutationsträgerinnen zusammentreffen, die höchstwahrscheinlich keine Kompensationsallele aufweisen

(denn deren Entstehung war in der mütterlichen Linie ja nie nötig). Dieser Fall könnte auf die oben erwähnten 1 von 200 Personen (Spenderinnen) zutreffen.

Aber das Risiko, dass eine MET zu gesundheitlich benachteiligten Nachkommen führt, könnte sogar noch höher liegen, denn die Spenderinnen repräsentieren ja nur jene Auswahl an Eizellen, deren Entwicklung so erfolgreich verlaufen ist, dass die Personen gesund und fortpflanzungsfähig sind. Bei der MET hingegen werden völlig unerprobte Kombinationen von mitochondrialer und chromosomaler DNA zusammengebracht. Wird dieses Zusammentreffen unerprobter Kombinationen im Tierversuch erzwungen, zeigen sich Komplikationen (Tab. 1). Diese empirisch gewonnenen Belege wurden vom IRP, HEFA und anderen Autoren (z.B. [8]) als theoretisch und irrelevant eingeschätzt. Als Begründung wurde vorgebracht, dass bei normaler sexueller Reproduktion ja die Hälfte des Genoms auch fremd für die Mitochondrien sei (das väterliche Genom). Und selbst wenn das chromosomale väterliche Genom genetisch weit entfernt von dem der Mutter sei, z.B. bei „mixed-race children“, würden keine Gesundheitsnachteile bei diesen Kindern auftreten.

Diese Begründung ist jedoch unrichtig, denn alle, auch „Mixed-race-Kinder“, tragen immer die Hälfte des mütterlichen Genoms – somit sind 100% der Mitochondrien mit mindestens dem halben (mütterlichen) Genom als lebens- und reproduktionsfähige Kombination erprobt worden. Im Gegensatz dazu werden bei der MET 100% der (väterlichen und mütterlichen) chromosomalen DNA in eine Umgebung gebracht, die mitochondrial wie auch zytoplasmatisch und epigenetisch 100% neu sind (denn sie stammen von der Spenderin) und noch nie auf Lebensfähigkeit getestet wurden.

Art der Komplikationen

Bisher wurden etwa 240 verschiedene Kombinationen von mtDNA mit Kern-DNA experimentell erzwungen und mehr als 3000 mütterliche Individuen und deren 27 000 Nachkommen untersucht. Dabei wurden in einigen Kombinationen gestörte Stoffwechsel-, Entwicklungs- und kognitive Prozesse und reduzierte männliche Fruchtbarkeit festgestellt (Tab. 1). Die 5 Studien zur technischen Durchführbarkeit des ME, die IRP und HEFA, und damit den britischen Parlamentariern, als

wesentliche Entscheidungsgrundlage dienten, betrachteten das Problem einer mangelnden Passfähigkeit von mtDNA und chromosomaler DNA kaum. Zudem weisen 3 jener Studien derartige Interpretationsschwächen auf, dass deren Hauptaussage, dass MET keine Gesundheitskonsequenzen hat, nicht haltbar ist [5]. Die dort gezeigten Daten legen eine geringere Entwicklungs- und Respirationsfähigkeit (menschliche Zelllinien) bzw. eine verringerte Entwicklungsrate (Rhesusaffenembryonen) nahe.

Häufigkeit

Analysiert man die Studien aus Tab. 1 weiter, zeigt sich, dass in etwa 75% der untersuchten mtDNA-Kern-DNA-Kombinationen Nachkommen mit schlechterer Gesundheit entstanden, wenn deren mtDNA der Kern-DNA fremd war, als bei Nachkommen mit eigener mtDNA. Dies trat im Durchschnitt bei 1 von ca. 20 mütterlichen Individuen auf. Daraus ergibt sich rechnerisch ($0,05 \times 75\% = 0,037$ oder 1 in 27) ein Risiko, durch Mitochondrienersatz ein Kind mit gesundheitlichen Schäden zu bekommen, sollte die Spenderin zufällig ausgewählt sein. Dieser Wert – in überraschender Nähe des Risikos einer Mutationsträgerin, ein Kind mit Mitochondriopathie zu bekommen – bedarf selbstredend dringendst einer Verfeinerung. Mangels anderer Abschätzung könnte diese Zahl weiterer Forschung als vorläufige Ausgangsbasis dienen. Dass sie nicht völlig unrealistisch ist, wird daraus ersichtlich, dass mindestens 2 (aber höchstens 6) von etwa 26 mütterlichen Subjekten in den 5 vom IRP berücksichtigten Studien einen Effekt zeigten. Diese Zahl, 0,077 (1 von 13), liegt sogar deutlich über der oben errechneten Erwartung von 0,037 (1 in 27).

2. Risiken einer MET

Geringe Evidenzbasis für die Häufigkeit zu erwartender Komplikationen

Bei 152 Fällen pro Jahr, und auch bei einer geringeren Zahl, wäre die rein numerische Evidenzbasis für eine Heilung durch MET sehr gering: Lediglich für 10 mt-chromosomale DNA-Paare menschlicher Zellen wurde die Energiegewinnung im Reagenzglas charakterisiert und deren Entwicklung bis zur 100-Zell-Embryonalstadium verfolgt. Dies wurde in 3 Studien untersucht. In einer 4. Studie bekamen 3 von 12 Affenmüttern nach ME gesunde Nachkommen, die gegenwärtig das Erwachsenenalter erreichen. Diese Studie wird als zentrales Beweisstück angesehen,

Tab. 1 Effekte des Mitochondrienersatzes bei menschlichen Zellen und in Tiermodellen. Die zur Risikoabschätzung wünschenswerte Anzahl untersuchter Kombinationen von mitochondrialer DNA (mtDNA) und Kern-DNA sind angegeben sowie die Anzahl verwendeter mütterlicher Individuen oder mütterlicher Zelllinien sowie die Gesamtzahl untersuchter Individuen, oder Einzelzellen. Die gelb unterlegten Studien sind die von einer britischen Expertenkommission als wichtig angesehenen, die grau unterlegten Studien wurden nicht als wichtig betrachtet. Für weitere Erläuterungen siehe Text. Die Referenzen der Studien sind in [9] aufgeführt.

	Anzahl von mt-Kern-Kombinationen	Anzahl von mütterlichen Untersuchungs-subjekten	Anzahl von Nachkommen
Studien mit chirurgisch-invasivem Mitochondrienersatz			
menschliche Zellen (Reagenzglas)			
▶ normale Genaktivität, verringerte Chance der Entwicklung bis zum 100-Zell-Embryo (Blastozyste)	4	wohl 7	98 Eizellen, 15 Blastozysten
▶ normale Entwicklung bis zum 100-Zell-Embryo (Blastozyste)	3	wohl 3	3 Embryos, 156 Blastozysten
▶ verringerter Energiestoffwechsel (Atmungskette)	3	3	wohl 4
Rhesusaffe (<i>Macaca mulatta</i>)			
▶ normale Entwicklung bis zum Embryo, normaler Stoffwechsel im Jugendstadium, Überleben bis zum 5. Lebensjahr	unklar (< 3)	3	4
Maus (<i>Mus musculus</i>)			
▶ normale Entwicklung, normale Fortpflanzung	1	10	20
▶ veränderte Atmung und verändertes Wachstum in Zelllinien	4	4	wohl 4
Studien mit genetischem Mitochondrienersatz			
Maus (<i>Mus musculus</i>)			
▶ verringertes Wachstum, verringerte körperliche Leistungsfähigkeit, verringerte Lernfähigkeit bei erwachsenen Männchen, normales Überleben	4		> 130
Taufliege (<i>Drosophila</i> , 2 Arten)			
▶ verändertes Überleben im Jugendalter	36		840
▶ veränderte Genaktivität erwachsener Männchen, normale Genaktivität bei Weibchen	5	40	200
▶ veränderte Alterung	> 60	> 150	22 420
▶ veränderte, meist reduzierte Fruchtbarkeit erwachsener Männchen	6		686
▶ verringerte Funktion der Mitochondrien bei Männchen, Unterschied in Entwicklungs- und Lebensdauer	7		415
Bohnenkäfer (<i>Callosobruchus maculatus</i>)			
▶ veränderte Entwicklungsdauer, veränderte Stoffwechselrate (2 Studien)	25		725
▶ veränderte Fruchtbarkeit der Männchen	75	16	1 200
▶ verändertes Überleben erwachsener Weibchen	9	54	486
Ruderfußkrebs (<i>Tigriopus californicus</i>)			
▶ reduziertes Überleben im Jugendalter, verringerte Aktivität der Mitochondrien und verringerter Energiestoffwechsel	9	10	90

die MET als komplikationslos zu befürworten. Jedoch zeigt die zentrale Abbildung dieser Studie eine verringerte Entwicklungsrate von durch ME hergestellten Blastozysten. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass die Autoren trotz Aufforderung die genetische Identität der erfolgreichen und der erfolglosen Affenmütter bisher nicht veröffentlichten (ein Vergleich der Genome erfolgreicher und erfolgloser Mütter böte vielleicht Anhaltspunkte für die Passung mt und chromosomaler DNA). In der bisher überzeugendsten, 5. Studie hatten 10 Mäusemütter nach ME jeweils 2 gesunde Nachkommen

zur Welt gebracht, deren Nachkommen auch gesund waren. Das ist damit die einzige Studie, die keine Effekte findet und zugleich geschlechtsreife Individuen untersucht.

Sich für eine MET auf die Ergebnisse lediglich 14 verschiedener Kombinationen von mtDNA und Kern-DNA zu verlassen, die ihrerseits auf insgesamt nur etwa 26 mütterlichen Zelllinien oder meist noch nicht geschlechtsreifer Subjekte beruhen, erscheint dem Verfasser riskant sowohl im Lichte anderweitiger Befunde an 3000 mütterlichen Individuen als auch im Hin-

blick auf die große genetische Variabilität menschlicher Spenderinnen und Empfängerinnen.

Nachvollziehbarkeit der Entscheidungskriterien für Gesundheitsrisiken von ME

Obwohl das IRP informiert wurde, dass dessen Einwände gegen die Studien an 3000 mütterlichen Subjekten (angebliche Inzucht der Versuchstiere und Nichtrepräsentation der menschlichen genetischen Vielfalt) nicht korrekt waren, revidierte es seine Entscheidung gegenüber der HFEA nicht. Die fehlende Nachvoll-

ziehbarkeit dieser und anderer Wirkungskriterien für den Ein- oder Ausschluss von Studien ist nachteilig und dahingehend riskant, dass die Evidenzbasis nicht zum Wohle von Betroffenen weiter verfolgt werden kann. Da gerade alle 18 Studien, die Gesundheitseffekte vom ME zeigten, vom IRP nicht berücksichtigt wurden, jedoch alle 5 Studien als wichtig erachtet wurden, deren Verfasser keine Effekte meldeten, wäre die Darlegung von Kriterien besonders wichtig.

Risiko durch Verschleppung mutierter Mitochondrien

Während des ME wird das Kernmaterial der Betroffenen in eine entkernte Spenderzelle transferiert. Dabei können mutierte Mitochondrien am Kern haften bleiben und sich in den Nachkommenzellen erneut vermehren. Die Verschleppungsrate wurde inzwischen auf weit unter 1% gesenkt. Bei einer Verschleppung von 0,1% wären das noch etwa 100 Mitochondrien, bzw. 500 Moleküle mtDNA. Da sich derart verschleppte Mitochondrien besonders stark vermehren [10], könnte sich die pathogene Mutation in der Tochter- oder Enkelgeneration erneut durchsetzen. Diese Möglichkeit wurde vom IRP als theoretisch und irrelevant eingeschätzt.

Geringe Evidenzbasis erschwert die Suche nach Spenderinnen

Ob oder welche Gesundheitseffekte nach ME auftreten können, lässt sich anhand der genetischen Unterschiede zwischen Betroffener und Spenderin bisher nicht vorhersagen. Während HFEA eine mt-Haplotypen-Ähnlichkeit zwischen Betroffener und Spenderin in Aussicht stellt, könnte sich dies als nicht ausreichend erweisen. So bewirkte der Unterschied einer einzigen Aminosäure in der mtDNA komplette männliche Sterilität in nur 1 von 5 chromosomalen Genotypen [11] – eine kaum vorhersagbare Situation.

Epigenetische Effekte

Bei der MET kommt die chromosomale DNA nicht nur mit fremder mtDNA in Kontakt, sondern auch mit fremdem Ooplasm. Damit sind ähnliche epigenetische Inkompatibilitäten zu erwarten wie mit unpassenden Mitochondrien [12]. Diese möglichen Wirkungen wurden vom IRP als nicht relevant erachtet.

Nichtwissenschaftliche Risiken

Wie jede Forschung resultiert auch die medizinische Forschung in ökonomischen Interessen, z.B. in Form von Patenten. Das ist wohl unabänderlich. Dass aber eine Studie, deren Verfasser jenes Patentinteresse zunächst nicht öffentlich machte [13], aber die sofortige Einführung der MET forderte und darauf hinweist, dass bei neuen Reproduktionstechnologien betroffene Familien immer das Risiko zu tragen hätten [8], erscheint dem Verfasser als kaum vereinbar mit einem Vorsichtsprinzip weiterer Forschung.

Fazit

1. Die Evidenzbasis einer die breite Allgemeinheit betreffende Wirksamkeit der MET muss als gering eingeschätzt werden. Bei geringerer Eile der klinischen Einführung der Technologie hätte dies verbessert werden können.
2. So müssen nach bisherigem Kenntnisstand an Tiermodellen etwa 1 von 20–50 Mutationsträgerinnen mit dem Auftreten einer Mitochondriopathie in den Nachkommen rechnen. Demgegenüber könnten einer vorläufigen Schätzung zufolge etwa 1 von 27 Personen nach ME mit Komplikationen rechnen müssen. Beide Zahlen bedürfen vor einer Therapieanwendung dringender Validierung.
3. Mögliche ME-Komplikationen sind nach bisherigem Kenntnisstand mit milderer Mitochondriopathie-Symptomen zu vergleichen. In Tierversuchen handelte es sich um kognitive, Entwicklungs-, Atmungs- und Reproduktionskomplikationen.
4. Risikofaktoren für die Vorhersage, bei welchen Mutationsträgerinnen sich die Krankheit bei den Nachkommen ausbildet, scheinen weitgehend unbekannt zu sein. Dagegen wurde bei experimentellem ME die Identität „eigener mtDNA“ als wesentlicher risikosenkender Faktor identifiziert. Deshalb soll an dieser Stelle vorgeschlagen werden, Eizellspenderinnen zu finden, die – mit Ausnahme der pathogenen Mutation – die komplett gleiche mtDNA-Sequenz wie die Betroffenen aufweisen.
5. Auswirkungen der Mitochondrienverschleppung sowie epigenetischer Signaturen der Eizelle auf das Ergebnis der MET sind unklar, ebenso, warum diese als irrelevant angesehen wurden.

Literatur

- 1 Gorman GS, Grady JP, Turnbull DM et al. Mitochondrial donation – how many women could benefit? *N Engl J Med* 2015; 372: 885–887
- 2 Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35–39
- 3 Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 878–890
- 4 Dobler R, Rogell B, Budar F et al. A meta-analysis of the strength and nature of cytoplasmic genetic effects. *J Evol Biol* 2014; 27: 2021–2034
- 5 Morrow EH, Reinhardt K, Wolff JN et al. Risks inherent to mitochondrial replacement. *EMBO Rep* 2015; DOI: 10.15252/embr.201439110
- 6 van der Walt JM, Nicodemus KK, Martin ER et al. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 804–811
- 7 Luo L-F, Hou C-C, Yang W-X. Nuclear factors: roles related to mitochondrial deafness. *Gene* 2013; 520: 79–89
- 8 Chinnery PF, Craven L, Mitalipov S et al. The challenges of mitochondrial replacement. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004315
- 9 Reinhardt K, Dowling DK, Morrow EH. Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science* 2013; 341: 1345–1346
- 10 Burgstaller JP, Johnston IG, Jones NS et al. mtDNA segregation in heteroplasmic tissues is common in vivo and modulated by haplotype differences and developmental stage. *Cell Rep* 2014; 7: 2031–2041
- 11 Innocenti P, Morrow EH, Dowling DK. Experimental evidence supports a sex-specific selective sieve in mitochondrial genome evolution. *Science* 2011; 332: 845–848
- 12 St John JC, Campbell KH. The battle to prevent the transmission of mitochondrial DNA disease: is karyoplast transfer the answer? *Gene Ther* 2010; 17: 147–149
- 13 The PLOS Genetics Staff. Correction: the challenges of mitochondrial replacement. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004472



Korrespondenz

Prof. Dr. rer. nat.
Klaus Reinhardt

Angewandte Zoologie, Fachbereich Biologie, Technische Universität Dresden, Dresden

klaus.reinhardt@tu-dresden.de