



## Wiadomości NA, Wydanie 36 – 14 lipca 2021 Neuroakantocytoza, informacje i badania naukowe

### WIADOMOŚĆ GŁÓWNA



Symposium NA 2021 było 10-tym Międzynarodowym Symposium na temat Zespołów Neuroakantocytozy, które odbyło się online w dniach 10–12 marca 2021 r. Sytuacja pandemii COVID19 sprawiła, że nasze spotkanie zaplanowane w Barcelonie w marcu 2020 zostało przełożone o jeden rok, a ostatecznie odbyło się online. Spotkanie było kontynuacją sympozjów międzynarodowych, z których ostatnie, dziewiąte, odbyło się w Dreźnie, Niemcy, w marcu 2018 r.

Symposium zachęciło do interakcji, wymiany pomysłów i tworzenia sieci kontaktów wśród dużej liczby uczestników z całego świata, w tym naukowców, neurologów, a zwłaszcza pacjentów i opiekunów. W 8-miu sesjach wygłoszono łącznie 27 prezentacji ustnych, obejmujących m.in. funkcje molekularne i komórkowe genów i białek VPS13, ich udział w Zespołach Neuroakantocytozy oraz aspekty kliniczne i opiekę nad chorymi. Ponadto zaprezentowano 5 plakatów. W sumie naukowcy i neurologi dyskutowali o ostatnich postępach, co dało podstawę dla podjęcia kolejnych kroków, wytyczenia punktów działania i przyszłych badań w ścisłej współpracy ze stowarzyszeniami pacjentów, które zawsze aktywnie uczestniczą w całym procesie. Zobacz artykuł na temat Symposium opublikowany przez Merce Masana, Manuela J. Rodrigueza i Jordi Alberch.

## Witamy czytelników Wydania 36

Dziękujemy za zapoznanie się z najnowszym wydaniem Wiadomości NA. Mamy nadzieję, że spodoba Ci się to wydanie, w którym dowiesz się, co wydarzyło się na sympozjum barcelońskim - dziesiątym spotkaniu poświęconym NA i usłyszysz o wspaniałym sukcesie NA-USA, organizacji która zebrała 100 000 dolarów, aby wesprzeć badanie tkanki mózgowej. W Wiadomościach NA dostępne są również informacje o nowych badaniach, wiadomości od pacjentów i nowości na temat zrozumiałości mowy. Aby uzyskać najnowsze informacje, nie zapomnij zapoznać się z naszymi stronami na Facebooku. Są one często aktualizowane i zawierają nowe wiadomości.



## NA USA zebrało 100 000 \$ w zbiórce publicznej

Fundacja Neuroacantocytosis Advocacy USA (NA-USA) w dniu 30 listopada 2020 r. ogłosiła kampanię zbiórki funduszy „Unlatch the Match” (pl. otwórz zasuwkę). Ambitnym celem organizacji było zebranie kwoty 100 000 dolarów potrzebnej na sfinansowanie 1-szego roku projektu Neuropatologia Neuroacantocytozy, badań nad tkanką mózgową pacjentów ChAc i McLeod, które mają zostać przeprowadzone w Icahn School of Medicine, Mount Sinai w Nowym Jorku. Ruth Walker, John Crary i Amber Tetlow są głównymi osobami pracującymi nad tym projektem. (Patrz [Nowości Naukowe](#) )



Zbiórka była zwiększona o dolar dla każdego zebranego dolara z sumy 50 000\$; stąd tytuł zbiórki “Unlatch the Match.”

Milo nam poinformować, że pełna suma 100 000 \$ została zebrana w lutym 2021. W dniu 15 kwietnia 2021 umowa grantowa została podpisana pomiędzy NA-USA i Icahn School of Medicine, równocześnie pierwsza transza funduszy, 60 000 \$, została przekazana.

Dziękujemy wszystkim, którzy zaangażowali się w organizację zbiórki i wzięli udział w tym wspaniałym przedsięwzięciu!

## Pacjenci i opiekunowie w centrum zainteresowania Sympozjum

Nawet globalna pandemia nie mogła przeszkodzić 10-temu Międzynarodowemu Sympozjum na temat Zespołów Neuroakantocytozy! Format musiał się zmienić, było to wirtualne wydarzenie, ale myślę, że wszyscy się z tym zgodzą, że był to ogromny sukces. Dwaj mówcy, Lori Quinn i Elina Tripoliti, podzielili się wiedzą specjalistyczną w sesjach dla pacjentów i opiekunów. Ich sesje były bardzo dobrze przyjęte, a

naukowcy i badacze bardzo się cieszyli, że wystąpiły Lori i Elina, ponieważ nie często słyszą o doświadczeniach opiekunów z pierwszej ręki.

Lori jest fizjoterapeutką i dyrektorem Laboratorium Badań Neurorehabilitacyjnych w Studium Nauczycielskim Columbia University. Omówiła ona wyzwania, z jakimi spotykają się pacjenci i opiekunowie podczas próby znalezienia fizjoterapii z powodu niedoboru informacji o Zespołach Neuroakantocytozy. Fizjoterapeuta może jedynie korzystać z ćwiczeń i planów leczenia opracowanych dla pacjentów z chorobą Huntingtona.

Dyskutowane były typy ćwiczeń i czas ich trwania dla zapewnienia korzyści terapeutycznej. Lori wspomniała, że będzie wysyłać manuskrypt pracy do publikacji do pisma *Movement Disorder Society (MDS) Journal* na temat korzyści dla pacjentów z wykonywania ćwiczeń jogi.

Elina jest specjalistką klinicznym ds. mowy w krajowym Szpitalu Neurologii i Neurochirurgii UCL w Londynie i od wielu lat współpracuje z Alex Irvine. Elina powiedziała, że niestety jest bardzo mało materiałów opublikowanych, ale że jest postęp. Podczas sesji poruszono kwestie dotyczące ćwiczeń jamy ustnej, które były niezwykle interesujące, a także poruszono temat karaoke! Elina mówiła o tym, jak śpiew może pomóc chorym, ponieważ aktywuje obie strony mózgu, a Alex jest dowodem na znajdowanie radości z karaoke.

Jeżeli ktoś chciałby się podzielić doświadczeniem na temat fizjoterapii czy terapii mowy, a właściwie czymkolwiek, co mogłoby pomóc innym pacjentom, proszę napisać do nas a zamieścimy tę informację w następnym Wiadomościach NA. Może to być bardzo ważne dla kogoś. Możemy w przyszłości reaktywować sekcję porad.



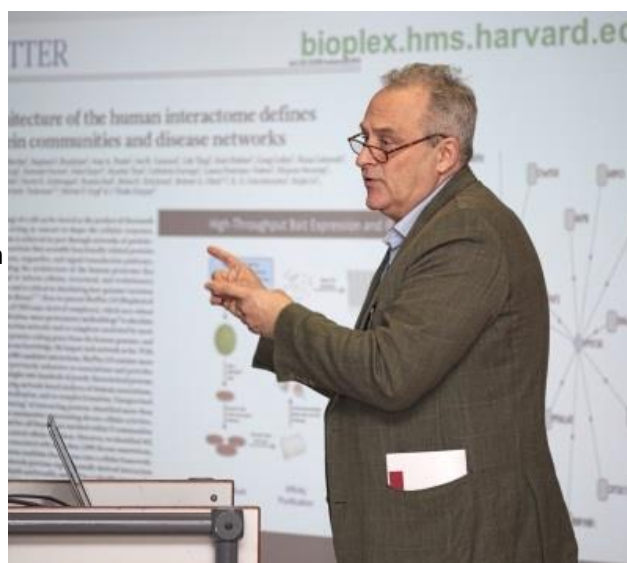
## Ludzie NA: Adrian Danek: Globalna Komunikacja

Nasza wytrwałość, posłuszeństwo i współczucie są ciągle wystawiane na próbę przez pandemię koronawirusa, ale niemal każdy doświadcza jednego z jego pozytywnych skutków ubocznych. Wideokonferencje wprowadziły nowe sposoby komunikowania się w nauce (patrz ostatnie Wiadomości NA), a nowy format został wykorzystany na 10-tym Sympozjum NA w marcu 2021. Ponieważ wideokonferencje są coraz bardziej popularne również w mniej formalnych sytuacjach i urządzenia techniczne są powszechnie dostępne, naturalnie przyszedł czas kiedy jeden z wieczorów został wykorzystany na wirtualne spotkanie w związku z końcem roku.

Około 50 pacjentów z naszej światowej społeczności, opiekunów, lekarzy i naukowców spotkało się na dwie godziny w dniu 7 grudnia 2020. Uczestnicy byli z co najmniej z dwunastu krajów, obejmujących 10 stref czasowych. Pomimo braku poprawiaczy nastroju: wina, ciasteczek i tym podobnych, rozwinęła się atmosfera nieoficjalnej wymiany i koleżeństwa. Pierwsza część wprowadzająca poinformowała uczestników o rozwoju NA Advocacy USA. Kolejne tematy były różne, od ogłoszenia przejęcia funduszy na wirtualne spotkanie grupy barcelońskiej (gratulacje!) do aktualnego stanu dostępności testów Western blot i pracy przy rejestrze

pacjentów. Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie nauki zostały przedstawione przez Ody Sibon (Groningen), Liz Conibear (Vancouver) i doświadczyliśmy wizyty w laboratorium, gdyż towarzyszyliśmy w pracy Aaronowi Niemanowi (Stony Brook, USA), który opiekował się kulturami drożdży.

Spotkanie było tak użyteczne, że niemal natychmiast po nim odbyło się następne (18 stycznia, 2021), tym razem poświęcone było medycznym pytaniom i odpowiedziom (Q&A). Oczywiście jest, że ten format online musi być kontynuowany i dalej rozwijany. Spotkania na zasadzie medycznych Q&A odbywające się w językach innych niż angielski byłyby naturalnym następstwem, ale należy również rozważyć regularne mini-sympozja naukowe. Nowatorski format online został niespodziewanie wprowadzony, ale w przypadku bardzo rzadkich chorób może one pomóc przezwyciężyć izolację pacjentów i polepszyć współpracę naukową poprzez interakcję na żywo na rzeczywiste światowym poziomie.



Drugie Forum NA odbyło się 5 lipca z dyskusją na temat zespołu McLeod. Przyszłe daty Forum NA online to: 27 września, kiedy Ruth Walker będzie przedstawiać grupę pracującą w Zakładzie Neuropatologii i 31 stycznia 2022 r. kiedy Kevin Peikert przedstawi temat „Białko skramblaza”.

## Dzień Chorób Rzadkich: Terapie Dostępne I Poszukiwanie Nowych

Wiosną otrzymaliśmy wiadomość od Teresy Żołądek w Polsce. Zorganizowała ona kolejne Wydarzenie na Dzień Chorób Rzadkich w lutym 2021, tym razem online. Joanna Kamińska zaprezentowała temat „Wykorzystanie drożdży jako modelu do badania chorób neurodegeneracyjnych”. Wzięło udział 165-ciu uczestników, więcej niż rok wcześniej! Informacje o Wydarzeniu można znaleźć na stronie <https://www.rarediseaseday.org/event/poland/754> a wykłady w języku polskim na stronie Youtube Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN .



## Praca nad dźwiękami i nad ogólną komunikacją - Część 1A

Kontynuujemy serię dotyczącą zagadnień jak Neuroakantocytoza (NA) wpływa na mowę i co można zrobić aby ją poprawić. W tej części skupimy się na konkretnych sposobach pracy nad mową, a także na sposobach zachowania jak najlepszej ogólnej komunikacji z otoczeniem.

Mamy trzy główne podsystemy mowy, z którymi pracujemy: wydawanie głosu, artykulacja i intonacja, czyli melodia mowy. Głos jest powiązany z naszą osobowością. Różnice w głośności i barwie to jest to, co nadaje naszemu głosowi jego charakter. W przypadku NA głośność może być zmniejszona lub mogą występować nieoczekiwane salwy głośności. Ćwiczenia głosowe mają na celu wzmocnienie głosu i uzyskanie jak

największej części jego charakteru z powrotem. Śpiew może być świetną metodą do pracy nad głosem, nawet proste melodie, takie jak „Wszystkiego najlepszego z okazji Urodzin” lub „Ty jesteś moim słońcem”. W przypadku ciasnego czy naprężonego głosu możemy potrzebować ćwiczeń nad relaksowaniem głosu za pomocą rozluźniania ściany gardła przez ziewanie lub innych technik.

Artykulacja może być głównym elementem naszej pracy. W zależności od liczby mięśni twarzy dotkniętych przez NA i stopnia, w jakim reagują na ćwiczenia, możemy wybrać pracę na tych mięśniach, które mogą zapewnić maksymalny efekt przy minimalnym wysiłku. Praca nad dźwiękami wargowymi (np. /p/b/) może być zazwyczaj najskuteczniejszym sposobem poprawy (zobacz przykłady z Alex Irvine poniżej). Język kontroluje większość dźwięków w naszych językach Indo-europejskich i może być on dotknięty przez NA. Na przykład dźwięki /k/ i /g/ wymagają podniesienia tylnej części języka do podniebienia, a dźwięki /t/d/ wymagają, aby czubek języka dotknął do przednich zębów. Nigdy nie myślimy o ilości precyzyjnych i dobrze skoordynowanych ruchów, których wymaga mowa, a produkujemy aż 180 dźwięków na minutę.

Utrzymanie osobistej intonacji lub rytmu mowy jest głównym aspektem komunikacji, ponieważ przekazuje większość naszego zamierzonego znaczenia wypowiedzi. W George Bernard Shaw, akcent Cockney Elizy Doolittle staje się centralną narracją w sztuce, przy założeniu, że nadanie jej tego akcentu zapewni jej rozpoznawalność jako przedstawiciela klasy średniej. W terapii często dążymy do rozwinięcia indywidualnego akcentu, a nie do jego zmiany lub wygaszenia. Najbardziej użytecznym sposobem pracy nad intonacją jest poprzez zadawanie pytań lub ćwiczenie wszystkiego, co ma dużo wykrzykników! Samogłoski odgrywają również dużą rolę w intonacji i akcencie: pomyśl o sposobie wymawiania słowa „scone”: Czy jest to bardziej jak „stone” czy „gone”? Istnieje „UK Scone App”, która pokazuje sposób wymowy słowa „scone” na Wyspach Brytyjskich!

Poezja ma ważne miejsce w naszej pracy, ponieważ może łączyć rytm języka, grupy oddechowe, dźwięki i obrazy, nawet wspomnienia z dzieciństwa.

Podczas pracy nad mową należy wziąć pod uwagę nie tylko mięśnie twarzy i tułowia, ale także wiek wystąpienia choroby i czas rozpoczęcia ćwiczeń: Nie ma badań, które by pokazywały kiedy wprowadzanie leczenia przez ćwiczenia jest najskuteczniejsze. Najczęściej uważa się, że klinicznie „im wcześniej lepiej”, nie tylko w odniesieniu do konkretnego zagadnienia mowy, ale także w odniesieniu do pielęgnowania i wspierania komunikacji jako całości. Kontynuacja udziału w jak największej liczbie działań i ról życiowych, jak przed diagnozą, tak długo, jak to możliwe, jest ostatecznym celem każdej interwencji. Na przykład, przystosowania do pracy mogą obejmować użycie wzmacniacza głosowego. Innym niedawnym osiągnięciem jest „bankowość głosowa” (patrz np. Acapela.com), sposób na syntezę i przechowywanie głosu w procesie chorobowym na wczesnym etapie i wykorzystanie go później za pomocą urządzeń „napisz aby powiedzieć”. Korzystanie z takiej pomocy komunikacyjnej wymaga wsparcia i szkolenia rodziny i przyjaciół.

Rzadki i rozproszony charakter choroby stanowi praktyczne wyzwanie zarówno dla lekarza, jak i dla pacjentów i ich rodzin. Klinicysta musi pracować w zespole, nie tylko w celu dzielenia się wiedzą, ale także w celu maksymalnego wykorzystania wszystkich aspektów funkcjonowania w celu zachowania komunikacji. Konieczne jest systematyczne, długotrwałe opisywanie zmian w komunikacji w całym procesie chorobowym, aby wspierać badania nad optymalną metodą leczenia. Trzeba też uwzględnić postęp w obrazowaniu i fizjologii w celu poprawy komunikacji.

### **Przykłady ćwiczeń z artykulacji:**

Pppppp/ and /bbbbbb/

1. Please Paul, pause for applause.
2. Peppercorn pudding and pelican pie

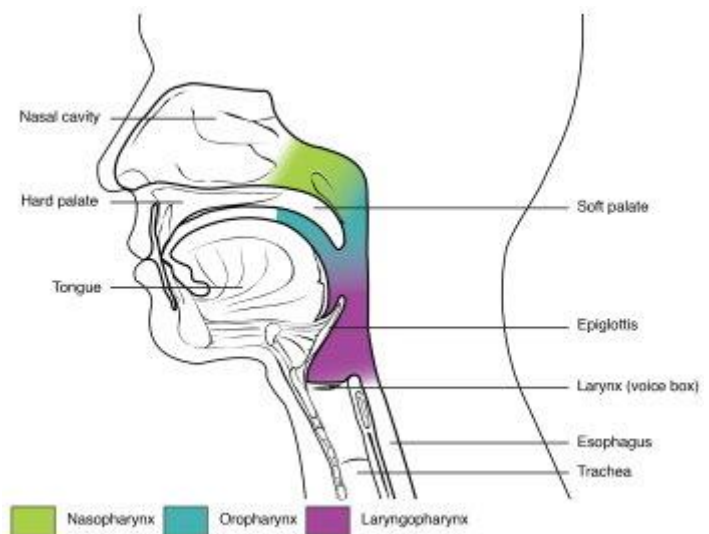
3. Plain plump Pansy played picquet pleasantly
4. The big baker bakes black bread
5. "The bun is better buttered", Billy muttered.
6. The busy bee buzzed busily around the busy beehive.
7. Big blue blisters bleeding badly
8. Betty blue blows big black bubbles

#### VVVVV

1. A vicarious veteran was bitten by a venomous snake
2. Victoria was victimising a very vivacious Vivaldi.
3. Violet voted various vets to be vetted.
4. Vivian the vet visited the various vipers.
5. The Viking were victorious at ending the violent war of Venetians.

Widok struktur mowy w przekroju. Przedstawione tu struktury mowy są zaangażowane w oddychanie, artykulację, oddźwięk, produkcję głosu i mowy. Struktury mowy obejmują język, szczękę, usta, krtań, podniebienie miękkie i gardło.

Rysunek pochodzi z publikacji: Barkmeier-Kraemer JM and Clark HH (2017). Speech-Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. In Tremor and Other Hyperkinetic Movements.



#### Literatura:

Barkmeier-Kraemer JM and Clark HH (2017).

Speech-Language Pathology Evaluation and Management of Hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. In Tremor and Other Hyperkinetic Movements.

Irvine G and Irvine G (2013). An Ultra-rare Disease? Where do we go from here? Tremor and Other Hyperkinetic Movement Disorders.

Peikert K, Danek A and Hermann A. (2018). Current state of knowledge in Chorea-Acanthocytosis as core Neuroacanthocytosis syndrome. European Journal of Medical Genetics, 61: 699-705.

Dziękujemy Elinie Tripoliti & Jacqueline McIntosh za kontynuację tego działu.

## Wysłuchaj serii seminariów online o chorobach rzadkich

Susan Wagner, z USA NA, poleca udział w 9-cio częściowej serii (comiesięcznej), Science AAAS, Rare Diseases Webinar. Seria tych Seminariów przedstawi trudności i przeszkody, jakie doświadczamy jako pacjenci NA, klinicyści, badacze i rzecznicy pacjentów NA.

Seminarium internetowe z 15 kwietnia 2021 pt. „Stabe diagnozowanie rzadkich chorób: przewyższenie niedoborów informacji, świadomości i zrozumienia” było drugim seminarium internetowym poświęconym chorobom rzadkim spośród 9-ciu, które odbędą się w 2021 r.

Streszczenie seminarium internetowego:

„Pacjenci cierpiący na choroby rzadkie muszą często czekać wiele lat na diagnozę — jedna czwarta pacjentów musi czekać ponad 4 lata na diagnozę, a 50% pacjentów musi żyć bez dokładnej diagnozy. Dlaczego tak się dzieje i czy można diagnostykę ulepszyć? W tej części naszej serii Wykładów o Chorobach Rzadkich omówimy ogólne wyzwania stojące przed społecznością chorób rzadkich na całym świecie. Istotną częścią problemu jest brak świadomości wśród środowisk medycznych i naukowych, ale istnieją również przeszkody stawiane przez zakłady ubezpieczeń zdrowotnych oraz szeroki brak świadomości przeszkód stojących przed chorymi na rzadkie choroby w domenie publicznej. Bycie bez diagnozy może mieć negatywny wpływ na fizyczne, psychiczne i emocjonalne samopoczucie pacjenta, a jednocześnie dokładna diagnoza może umożliwić mu i jego rodzinie postęp i przygotowanie do sprostania przyszłym wyzwaniom”.

Moderator: Shawn Sanders, PhD of Science AAAS, Washington DC

Prezenterzy: Kym Boycott, M.D., Ph.D. University of Ottawa

Jean-Louis Mandel, M.D., Ph.D. The French Foundation for Rare Diseases

William A. Gahl, M.D., Ph.D. National Institutes of Health Bethesda, MD

Anne O'Donnell-Luria, M.D., Ph.D. Broad Institute and Boston Children's Hospital

Ogólnie rzecz biorąc, panel wywołał poczucie synergii i optymizmu, gdyż ruszamy do przodu z rozpoznawaniem chorób rzadkich. Susan zauważyła:

- W USA i Europie definicje chorób rzadkich są różne. Każdego roku opisywane jest ponad 200 nowych chorób.
- Droga do diagnozy może być utrudniona ze względu na zakres ubezpieczenia lub przepisy dotyczące systemów opieki zdrowotnej. Prezenterzy wystosowali zdecydowaną rekomendację zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów, aby niezależnie kontaktowali się z badaczami uniwersyteckimi czy akademickimi, z ośrodkami badawczymi, jak międzynarodowy „Rare Genome Center Project”, oraz wykorzystywali uprawnienia grup Rzeczników Pacjentów do zdobywania wsparcia i wiedzy, gdy diagnoza staje się ograniczona poprzez systemy ubezpieczeń i systemy opieki.
- Wszyscy prezenterzy byli zgodni i przekonani o ważności wczesnej diagnozy choroby rzadkiej.
- Ostatnie postępy w diagnostyce genetycznej spowodowały poprawę diagnostyki chorób rzadkich.
- Genetyczni doradcy są **bardzo potrzebni**. Dziedzina genetyki będzie się rozrastać w przyszłości. Dr Bill Gahl obiecał, że będzie rekomendował młodym studentom wybranie kariery w dziedzinie genetyki.
- Międzynarodowa baza danych o chorobach rzadkich jest kluczowa dla współpracy i postępie w diagnostyce chorób rzadkich.

Udział w seminariach jest bezpłatny. SeminaRIA są prowadzone w języku angielskim.



**NOWOŚCI NAUKOWE**

Adrian Danek i Gabriel Miltenberger-Miltenyi przekazują nowości z Monachium | Ruth Walker & Adrian Danek | Kevin Peikert, Andreas Hermann i Lucia De Franceschi | Kevin Peikert & Lars Kaestner

### **Adrian Danek i Gabriel Miltenberger-Miltenyi z Monachium**

Grupa robocza Adriana Danka i Gariela Miltenberger-Miltenyi w Monachium nadal diagnozowała bezpłatnie obecność choreiny, wspierana przez hojną darowiznę środków zapoczątkowaną przez Betty i Carla Pforzheimera na rzecz NA Advocacy, na cześć i ku pamięci Glenna Irvine.

Raporty zawierające uzyskane wyniki dla każdego pacjenta są wysyłane do osoby kontaktującej się i dostępna jest szczegółowa dyskusja na temat każdego przypadku.



Jednocześnie zespół w Monachium kontynuuje badania genetyczne pacjentów z ChAc; szczegółowe informacje można uzyskać pod adresem danek@lmu.de lub gmiltenyi@medicina.ulisboa.pt.

Obecnie jednym z głównych pytań naukowo-technicznych, na których skupia się zespół, jest występowanie rzadkich przypadków pacjentów z pozornie normalnym poziomem choreiny w badaniu Western blot, pomimo patogennych mutacji w genie *VPS13A*. Dotychczas wykryto sześć takich przypadków. To trudne pytanie ma zostać rozwiązane poprzez badania związku genotypu z fenotypem.

Ponadto zespół w Monachium kontynuuje rozwój modelu rybki przegowanej dla zespołu ChAc i McLeod we współpracy z lokalnymi kolegami z Niemieckiego Centrum Chorób Neurodegeneracyjnych (DZNE).

**Fot.:** Gabriel Miltenberger-Miltenyi (L) i Adrian Danek (P)

### **Celowanie w kinazę Lyn w płasawicy-akantocytozie: Pierwsze doświadczenia z nowego podejścia do modyfikowania choroby**

#### **Kevin Peikert, Andreas Hermann i Lucia De Franceschi**

W czerwonych krwinkach i neuronach pacjentów chorych na płasawicę-akantocytozę (ChAc), enzym „kinaza Lyn” jest nadreaktywny, co prowadzi do upośledzenia niektórych procesów komórkowych. Kinaza Lyn jest zatem uważana za jednego z czynników napędzających tę chorobę. Tłumienie jej aktywności przez kilka związków chemicznych może częściowo odwrócić te szkody w modelach hodowli komórkowych. Na szczęście niektóre z tych leków, które mogą hamować Lyn, są już stosowane w leczeniu białaczki.



Na podstawie przedklinicznej pracy z kinazą Lyn międzynarodowe konsorcjum, prowadzone przez Andreego Hermanna (University Rostock, Niemcy) i Lucię de Franceschi (University of Verona, Włochy), starało się jak najszybciej „przetłumaczyć” tę wiedzę na korzyść dla pacjentów w klinice.



Pierwsi trzech pacjenci byli leczeni inhibitorem kinazy Lyn zatwierdzonym przez FDA, dasatinibem. Obiecujące były obserwacje, że niektóre parametry krwi odpowiedziały na leczenie, jednak nie było klinicznie oczywistego pozytywnego wpływu na centralny układ nerwowy, np. nie obserwowano żadnych zmian w częstotliwości napadów padaczkowych lub zmian w zaburzeniach ruchu. Podczas tych indywidualnych planów leczenia stało się również jasne, że nie wiemy wystarczająco dużo o naturalnej historii ChAc i o markerach, które odzwierciedlają postęp choroby – tzw. biomarkerach. Ogólnie rzecz biorąc, trudno jest ocenić, czy ta interwencja była skuteczna, czy nie, zwłaszcza w tak małej grupie pacjentów.

Aby dokładniej zbadać efekt hamowania kinazy Lyn, użyliśmy modelu myszki z ChAc. Najpierw zbadaliśmy rolę Lyn w zwojach podstawnych u myszy ChAc, a następnie przetestowaliśmy dasatinib i nilotinib. W przypadku myszy ChAc stało się jasne, że dasatinib nie osiągnął w wystarczającym stopniu najważniejszej części mózgu dla tej choroby, zwojów podstawnych, co może być powodem braku wpływu na centralny układ nerwowy poszczególnych pacjentów. Jednak substancja następnej generacji, nilotinib, była w stanie przeniknąć do tego regionu i poprawić jego funkcjonowanie.

W tym momencie konsorcjum zgromadziło obiecujące dane na temat potencjalnie korzystnego wpływu hamowania kinazy Lyn na pacjentów z ChAc. Jednak dowody te są zdecydowanie zbyt wstępne, aby ogólnie zalecić takie podejście do leczenia w ChAc. Będziemy informować społeczność NA, gdy tylko będziemy mieli dalsze dowody na skuteczność tej terapii.



Dziękujemy Fundacji Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients za stałe wsparcie i zapewnienie finansowania. Dziękujemy również pacjentom z neuroakantocytozą i ich rodzinom za zaangażowanie w badanie tej choroby rzadkiej oraz za bycie częścią naszego życia jako naukowców.

**Fot. 1:** Andreas Hermann (L) and Kevin Peikert (R)

**Fot. 2:** Lucia De Franceschi

Badania zostały opublikowane:

#### [Therapeutic targeting of Lyn kinase to treat chorea-acanthocytosis](#)

Peikert K\*, Federti E\*, Matte A, Constantin G, Pietronigro EC, Fabene PF, Defilippi P, Turco E, Del Gallo F, Pucci P, Amoresano A, Illiano A, Cozzolino F, Monti M, Garelo F, Terreno E, Alper SL, Glaß H, Pelzl L, Akgün K, Ziemssen T, Ordemann R, Lang F, Brunati AM, Tibaldi E, Andolfo I, Iolascon A, Bertini G, Buffelli M, Zancanaro C, Lorenzetto E, Siciliano A, Bonifacio M, Danek A, Walker RH, Hermann A\*, De Franceschi L\*. May 2021. Acta Neuropathol Commun 9:81. doi:10.1186/s40478-021-01181-y. \*równy wkład.

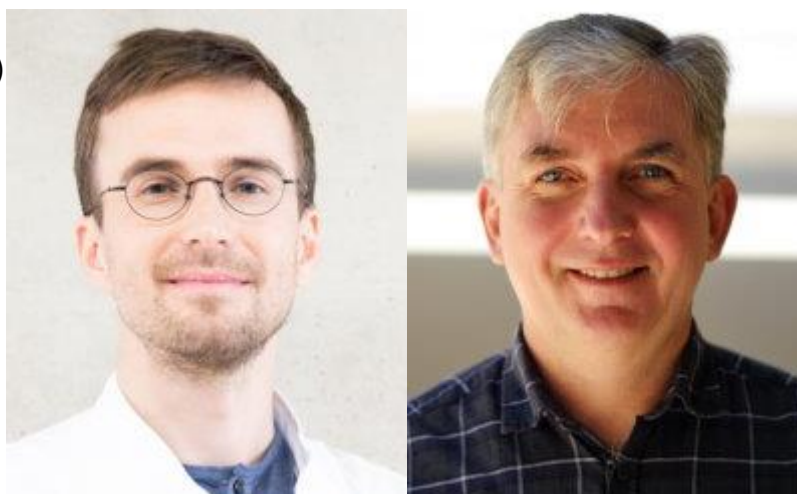
#### [Targeting Lyn Kinase in Chorea-Acanthocytosis: A Translational Treatment Approach in a Rare Disease](#)

Peikert K, Glaß H, Federti E, Matte A, Pelzl L, Akgün K, Ziemssen T, Ordemann R, Lang F, The Network for Translational Research for Neuroacanthocytosis Patients, De Franceschi L\*, Hermann A\*. May 2021. Journal of Personalized Medicine 11(5):392. . \* równy wkład .

## Tempo sedymentacji erytrocytów może służyć jako nowy biomarker Zespołów Neuroakantocytozy

**Kevin Peikert & Lars Kaestner**

Wskaźnik sedymentacji erytrocytów (ESR) jest jedną z najstarszych metod diagnostycznych. Już w czasach antycznych wiadomo było, że sedymentacja czerwonych krwinek może być bardzo różna. W rzeczywistości wiadomo było jeszcze przed wynalezieniem termometru, że wiele chorób powoduje wyższe ESR, co jak wiemy dzisiaj jest związane ze wzrostem temperatury ciała.



Z medycznego punktu widzenia

występują dwie przyczyny : wzrost stężenia białek osocza związanych z zapaleniem, oraz różny kształt erytrocytów przyczynia się do zmiany ESR. Nieregularne kształty komórek, takie jak komórki sierpowate lub akantocyty zmniejszają ESR. Jak dotąd w praktyce medycznej nie ustalono żadnego dolnego limitu jako patologicznego.

Niedawno w ramach wspólnego projektu pomiędzy neurologami Szpitala Uniwersyteckiego w Rostoku (Kevin Peikert, Hannes Glass i Andreas Hermann) i Monachium (Adrian Danek) a biofizykami pracującymi na Uniwersytecie Saarland (Alexis Darras i Lars Kaestner, Niemcy) zaproponowano niski poziom ESR jako nowy biomarker dla zespołów NA, płasawicy-akantocytozy i zespołu McLeod (Ryc. 1). Klinicyści i naukowcy podsumowali swoje wyniki w dwóch artykułach opublikowanych niedawno w czasopiśmie naukowych: (Darras i wsp. 2021; Rabe i wsp 2021).

Ustalono niższy limit dla ESR, jednak są to jedynie wstępne wyniki, które wymagają dalszych badań z większą liczbą ochotników w celu potwierdzenia swoistości metody. Ponadto nadal pozostaje niepewne, czy ESR może być stosowany jako biomarker do diagnozy, do postępu choroby poszczególnych pacjentów lub reakcji na potencjalne leczenie. Jednak na podstawie tych nowych danych autorzy zalecają pomiar ESR u wszystkich pacjentów z podejrzeniem Zespołów Neuroakantocytozy.

ESR należy do najstarszych metod diagnostycznych ale tym razem pomiary te zostały połączone z najnowszymi metodami optycznymi trójwymiarowej mikroskopii oraz zastosowaniem sztucznych sieci neuronowych do analizy danych (Ryc. 2).

Niezależnie od diagnostyki Zespołów Neuroakantocytozy, ESR został fizycznie opisany w zupełnie nowy sposób. Historycznie, ESR został opisany jako sedymentujące agregaty czerwonych komórek, ale teraz można go lepiej rozumieć jako żel perkolacyjny utworzony przez czerwone komórki w spoczynku.

**Fot. 1:** Kevin Peikert;

**Fot. 2:** Lars Kaestner

## Rycina 1, Rycina 2



Badania opublikowano:

Darras, Peikert, Rabe, et al (2021) [Acanthocyte sedimentation rate as a diagnostic biomarker for neuroacanthocytosis syndromes: experimental evidence and physical justification](#). Cells 10:788.

Rabe A, Kihm A, Darras A, et al (2021) [The Erythrocyte Sedimentation Rate and Its Relation to Cell Shape and Rigidity of Red Blood Cells from Chorea-Acanthocytosis Patients in an Off-Label Treatment with Dasatinib](#). Biomol 11:727.

### Neuroakantocytoza – Zmiany taksonomiczne

Ruth Walker & Adrian Danek

Określenie „neuroakantocytoza” (NA) jest stosowane w odniesieniu do spektrum zaburzeń neurologicznych, w których występują nieprawidłowe krwinki czerwone. Podczas, gdy NA historycznie odnosiło się do zaburzeń wchłaniania lipoprotein, promowaliśmy tę nazwę jako ogólny termin dla grupy chorób z zaburzeniem zwojów podstawy mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem dwóch chorób, które zdefiniowaliśmy jako „podstawowe” Zespoły NA. Nazwa „neuroakantocytoza” została również użyta do

odniesienia się do specyficznej, obecnie genetycznie zdefiniowanej choroby, zwanej inaczej „płasawica-akantocytozą”. Te różne zastosowania spowodowały zamieszanie diagnostyczne, a w wielu przypadkach dość prawdopodobne jest, że uniemożliwiły one przeprowadzenie precyzyjnej, molekularnej diagnozy. Nomenklatura chorób jest dziedziną stale rozwijającą się, zwłaszcza w obecnej erze rozwoju genetyki, a propozycje nazewnictwa są często dalekie od ideału. Sugerujemy jednak, żeby termin „neuroakantocytoza” nie był już stosowany ogólnie, a jeśli tak, to jedynie przy odpowiednim zrozumieniu jego ograniczeń. Ponadto proponujemy zmianę nazwy płasawica-akantocytoza na „chorobę VPS13A” zgodnie z jej etiologią genetyczną.



**Fot.:** Ruth Walker (L) i Adrian Danek (P)

Wyniki badań opublikowano:

Walker RH, Danek A. [“Neuroacanthocytosis” – Overdue for a Taxonomic Update](#). Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2021;11(1):1. DOI:

## Ruth Walker tłumaczy na czym polegają badania tkanki mózgowej

Z radością informujemy, że udana zbiórka funduszy Neuroacanthocytosis Advocacy-USA będzie bezpośrednio wspierać projekt dotyczący badania tkanki mózgowej osób dotkniętych zespołami NA. NA USA otrzymało 100 000 dolarów, na wsparcie przez rok badań, które są prowadzone pod nadzorem dr Ruth Walker w laboratorium dr John Crary, w Zakładzie Patologii w Mount Sinai School of Medicine, w Nowym Jorku. Dziękujemy bardzo za wszystkie darowizny!



DRS. Walker i Crary od kilku lat współpracują nad rozwojem Oddziału Neuropatologii i Banku Mózgów w Mount Sinai School of Medicine. Dzięki Bankowi Mózgów jesteśmy w stanie przeprowadzić szczegółowe, systematyczne badania osób cierpiących na zaburzenia mózgu, takie jak zespoły NA, ale także znacznie częściej spotykane choroby, jak choroba Parkinsona czy jej podobne. Oprócz własnych badań często dzielimy się tymi cennymi tkankami mózgowymi z innymi badaczami.

Płasawica-akantocytoza (ChAc) i zespół McLeoda są genetycznie odmienne, ale tkanki mózgu badane pośmiertnie mikroskopowo wyglądają bardzo podobnie. Mózgi osób, które cierpiały na inne zaburzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona, Alzheimerera i Huntingtona, zawierają złogi białkowe, zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz neuronów. Analiza tych białek daje dużo informacji w badaniach nad tymi zaburzeniami. Zespoły NA są odmienne, ponieważ takie złogi białkowe nie występują. W rzeczywistości, główne obserwacje u osób z NA prowadziły do wniosku, że zachodzi utrata komórek mózgu w określonych regionach i gromadzi się dużo tkanki bliznowatej, znanej jako „zwłóknienia”. Proponujemy wykorzystanie najnowszych technik neuropatologicznych oraz wykorzystanie wyników ostatnich badań z użyciem organizmów modelowych, takich jak drożdże, do poszukiwania nowych wskazówek aby się dowiedzieć, co zabija komórki mózgu w tych chorobach. W ramach tego projektu dr Gabryl Miltenberger będzie badał skład

lipidów (tłuszczów) w mózgu, ponieważ nieprawidłowości lipidów mogą leżeć u podstaw nieprawidłowej budowy czerwonych krwinek obserwowanej w NA, a poznanie tych zaburzeń może też dostarczyć informacji o mechanizmie uszkodzenia komórek mózgu. Jesteśmy szczególnie podekscytowani ostatnimi pracami DRS. Jae-Sook Park i Aaron Neiman w Stony Brook, USA, którzy odkryli, że dwa białka, które są uszkodzone u chorych z zespołem McLeoda i ChAc Ac wydają się znajdować w tych samych specyficznych miejscach w komórkach drożdży.

Będziemy współpracować ze wszystkimi naszymi kolegami w tej dziedzinie i będziemy dyskutować na zbliżającym się 10-tym Międzynarodowym Sympozjum Neuroakantocytozy w marcu 2021, aby zmaksymalizować postęp, który możemy uzyskać z naszych badań.

Ten projekt nie byłby możliwy bez bezcennego daru osób chorych na NA, którzy podarowali swoje mózgi i inne tkanki dla postępu nauki i dla lepszego zrozumienia tej ciężkiej choroby. Nasze podziękowania oczywiście kierujemy też do rodzin, które współpracowały z nami już wcześniej nad całą niezbędną dokumentacją i logistyką, którzy wykonali telefon w krytycznym momencie, tak że mogliśmy działać szybko aby zabezpieczyć i jak najlepiej wykorzystać ten dar.

## WIADOMOŚCI OD PACJENTÓW: Dillon DeBoer

Miło nam przedstawić wiadomości od pacjentów z całego świata. Mamy specjalne informacje od Dillona DeBoer z Iowa, z galerią zdjęć. Z przyjemnością przekazujemy te informacje:



Witam, nazywam się Dillon DeBoer, jestem jedynakiem. Mieszkam w Warrenville (USA, stan Iowa) z tatą i mamą oraz psem Dixie. Ma ona 15 lat. Nazywamy ją babcią! Nadal jednak zachowuje się jak szczeniak. Bardzo ją kocham. Jestem odpowiedzialny za jej wypuszczenie na spacer i karmienie. Lubię dawać jej smakołyki i kostki lodu, które po prostu kocha! Moja rodzina uwielbia się śmiać. Lubimy się wygłupiać.

Czasami moja mama mnie zawstydza, i nazywa mnie Bob, lub Pan Ogórek, ale wiem, że to wszystko jest dla dobrej zabawy! Moim ulubionym zajęciem jest spędzanie czasu z przyjaciółmi. Uwielbiam też pływać, tańczyć i oglądać WWE. Kiedy byłem małym brzdącem, moja mama włączała mi WWE. Byłem natychmiast zakręcony! Wskakiwałem na wysoką komodę w moim pokoju i rzucałem się na łóżko. Moja mam zawsze się o mnie bała, gdy to robiłem. Powiedziała mi, że pewnego dnia przeze mnie dostanie ataku serca! Mam ogromną kolekcję WWE DVD i figurki zapaśników WWE.

Jestem bardzo dobry w grze na X-Box, a nawet mogę korzystać z kontrolera do góry nogami i za głową! Żaden z moich znajomych nie może mnie pokonać w zapasach WWE na X-Box, nawet mój tata! Byłem na kilku meczach WWE na żywo, gdy występowali w Chicago. W rzeczywistości spotkałem się z jednym z moich Idoli, Seth Rollins. Był naprawdę miły. Dałem mu skałę z mojego ogrodu skalnego. Powiedział mi, że na zawsze zatrzyma moją specjalną skałę.

Mam publiczne konto na Facebooku, gdzie opisuję swoją historię. Konto nazywa się Dillon Rocks Warrenville. Sprawdź to. Jest wiele zdjęć i filmów ze mną. Dostaję malowane skały z całych Stanów Zjednoczonych. Mam kilka skał pochodzących z Irlandii i Costa Rica. Czuję się jak w Boże Narodzenie, kiedy dostaję skały. Moja mama płacze za każdym razem, gdy dostaję je w poczcie. Mam specjalny ogród skalny przed moim domem.

Lubię się przed nim rozsiąść i słuchać muzyki. Jest tak miło popatrzeć na moje wszystkie wyjątkowe skały i pomyśleć, jak wiele osób troszczy się o mnie.

Nie zapomnij wysłać swoich informacji do działu Wiadomości od Pacjentów na adres [Ginger Irvine](#)

## Ku Pamięci: Riccardo Fagrelli

Alessio Fagrelli przysłał do nas wiadomość:

Chciałem poinformować, że mój brat Riccardo właśnie od nas odszedł. Zawsze uśmiechał się, aż do końca był bardzo religijny i w każdą niedzielę udawał się na Mszę św., co dawało mu siłę. Spędzał swoje ostatnie dni pisząc e-maile na laptopie i wykonując różne czynności ze swymi kolegami lub fizjoterapeutą.

