



NA News Ausgabe 19 :: 04 Dez 2012

Herausgeber: The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients, [Ginger](#) und [Glenn Irvine](#)

:: Erkennung von Neuroakanthozytose

Häufige Frühsymptome, die anfangs (ab ca. Mitte 20) oft kaum auffallen:

Probleme mit der Kontrolle des Mundbereichs, unwillkürliche Geräusche, allgemeine Ungeschicklichkeit, Bewegungs- und Gleichgewichtsstörungen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Veränderungen der Persönlichkeit, wenig Lebenslust, Vergesslichkeit, epileptische Anfälle

Beginn der Symptome oft nach einer traumatischen Erfahrung

KLINISCHE ANZEICHEN

Akanthozyten im Blut und genetische Mutationen (verschieden je nach spezifischem NA-Syndrom)

Beim Auftreten solcher Symptome sollte man einen Neurologen aufsuchen. Weitere Infos für Ärzte und Patienten: www.naadvocacy.org

Die Advocacy übernimmt

Am 6. Dezember haben Sie in diesem Jahr die einmalige Gelegenheit, Ihre Spende an NA zu verdoppeln.

Big Give ist alljährlich eine Herausforderung und Chance, die mehr als £ 1 Million bereitstellt, um Spenden an gemeinnützige Organisationen wie die NA Advocacy zu verdoppeln. Können Sie uns am 6. Dezember mit einem beliebigen Betrag unterstützen? Hier folgen 8 wichtige Punkte, die Sie zum Big Give 2012 kennen sollten.

BigGive

1. Man hat in diesem Jahr nur eine einzige Chance – verpassen Sie diese nicht!

Big Give wird vollständig von Candis Magazine und der Reed Foundation finanziert. Aber wenn Ihre Spende nicht am 6,7 oder 8. Dezember erfolgt, wird es vor 2013 keine andere Chance geben. Wer der NA Forschung helfen will, findet hier die beste Gelegenheit.

2. Nur der frühe Vogel...erhält die Zuschüsse –Stellen sie Ihren Wecker auf 10-h AM

Big Give online Spenden werden bedient nach dem Motto "wer zuerst kommt, mahlt zuerst" –und viele gemeinnützige Institutionen wollen die ersten sein für die Verdoppelung. Wer spenden will, sollte um 10 h morgens am 6. Dezember online gehen. Denn Ihre online Spende wird solange gedoppelt wie noch Mittel aus den Fonds verfügbar sind. Falls diese Mittel an diesem Tag bereits verbraucht sind, versuchen Sie es bitte am 7.oder 8.Dezember um die gleiche Zeit.

3. Big Give hat einen großen Beitrag zur NA Forschung geleistet

Die Zuschüsse aus den jährlichen Big Give Aktionen erlaubten es der Advocacy, Forschern Beträge von bis zu £40.000 zur Verfügung zu stellen. Wir sind hocheifrig, dass mehr Wissenschaftler sich für unsere seltene Krankheit interessieren und dafür, wie das Fehlen eines Proteins zum Hirnzellentod führt, der wiederum schwere Bewegungsstörungen auslöst. Für diese Forscher müssen Fonds



Big Give

die Kosten für einen speziellen Bluttest, der helfen kann, NA aufzuspüren.

:: Hilfreiche Informationen

The Differential Diagnosis of Chorea: Ruth Walker (Hrsg), 2011. Das Buch informiert ausgiebig über die unkontrollierbaren Bewegungsabläufe bei NA und weiteren Krankheiten. ISBN 978-0-19-539351-4

Neuroacanthocytosis Syndromes II: Ruth H. Walker, Shinji Saiki und Adrian Danek (Hrsg), 2007. Zu beziehen: amazon.com

Chorein in Membranen von roten Blutzellen kann dank der Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients kostenlos getestet werden. Details als [PDF](#) zum Downloaden; Methode kann auf [PubMed](#) nachgeschlagen werden.

Gute Infos zu Chorea-Akanthozytose in [GeneReviews](#) von der Universität Washington, mit Unterstützung durch die National Institutes of Health.

Mehrsprachige Website für seltene Krankheiten, inkl. NA-Gemeinschaft und NA-Forum: www.rareconnect.org/de

Englischsprachige Infos bei PubMed unter [NA research](#) (Medline Datenbank).

bereitstehen und dabei hilft uns Big Give außerordentlich. Wir können nicht darauf verzichten.

4. Alle wesentliche Kreditkarten werden akzeptiert

Dazu gehören: Mastercard / Visa / Maestro / Switch / Solo / Delta / American Express.

5. Sie können auch aus dem Ausland spenden

Mit einer der obigen Kreditkarten kann man im Rahmen von Big Give an jedem beliebigen Platz der Welt spenden. Aber vergessen Sie nicht : Big Give beginnt um 10 h Greenwich Mean Time, also 5 Stunden früher in New York und eine Stunde später in Deutschland (CET).

6. Spenden bis zu 5.000 £ können verdoppelt werden

Einzel Spenden von bis zu £5.000 werden vom Sponsor zugunsten der beteiligten gemeinnützigen Institutionen verdoppelt, oberhalb dieses Betrages werden die ersten 5.000 gedoppelt (solange die Fonds nicht ausgeschöpft sind) und der Mehrbetrag wie eine normale Spende (ohne Verdoppelung) behandelt.

7. Off-line Spenden können nicht verdoppelt werden

Leider werden off-line Spenden von Big Give nicht bedient. Sponsoren Fonds stehen nur für online-Spenden während der 3 Tage bereit.

8. UK Steuerzahler können ihre Spende durch Gift Aid erhöhen.

Falls Sie dazu gehören, können Sie Gift Aid nur für Ihre eigene Spende, nicht für die Zuspense der Sponsoren beantragen. Für weitere Einzelheiten hierzu siehe [HMRC website](#)

Um zu spenden gehen Sie bitte am 6. Dezember, 10 h GMT online <http://new.thebiggive.org.uk/project/naadvocacy>

Das 6. NA Symposium bringt neue Erkenntnisse aus dem Klinikbereich, der Forschung und von Patienten

Ende Oktober trafen sich Wissenschaftler und Klinikärzte beim 6. internationalen Symposium für Neuroakantozytose. Sie stellten beachtliche neue Erkenntnisse vor und unterstrichen die Notwendigkeit zur Zusammenarbeit von Patienten und Klinikärzten bei der Datenerfassung.

Ort der Zusammenkunft war Ede, eine Stadt im Zentrum der Niederlande. Wie schon 2010 trafen Spezialisten der Grundlagenforschung und solche mit Klinikerfahrung sowohl von der NA als auch von der NBIA (Neurodegeneration mit Eisenanreicherung im Gehirn) zusammen. Ein weiteres Treffen beider Organisationen ist für 2014 in Norditalien geplant.

Im Mittelpunkt des ersten Tages standen Berichte der Arbeitsgruppen der EMINA (European Multidisciplinary Initiative on

Neuroacanthocytosis), die in 2009 eine dreijährige Förderungszusage und



Für mehr Fotos von Ausgabe 19 der NA News gehen Sie auf unsere [Facebook Page](#).

[Google](#) Auskünfte

NA Seite bei
[WeMove](#)

:: Unsere Website
www.naadvocacy.org

Für Betroffene
Für Ärzte/Forscher

Was ist NA?
Unterstützen Sie uns
Unsere Patienten
NA-Forschung
Forschungsförderung
NA Newsletter
Fachliteratur
Symposien
Kontaktaufnahme

**The Advocacy for
Neuroacanthocytosis
Patients ist unter
Registered Charity
Number 1133182 bei der
Charity Commission for
England and Wales
registriert.**

**:: Frühere Ausgaben, auf
Englisch und auf
Deutsch**

www.naadvocacy.org unter
NA Newsletter

*Seit Ausgabe 10 wird NA
News auch auf Deutsch
herausgegeben*

ab Mitte 2010 dann die Zuwendungen der EU erhielten zur Erforschung der klinischen Aspekte der NA. Ein zentraler Vortrag war der von Prof. Francois Tison aus Bordeaux, der von 15 Fällen der tiefen Hirnstimulation bei ChAc Patienten berichtete, bei denen Elektroden im Gehirn implantiert wurden. Elf der 15 Patienten konnten von einer Reduzierung der unkontrollierten Bewegungen profitieren und damit ihre Lebensqualität verbessern. Diese wertvollen Ergebnisse werden in Kürze in einem Bericht veröffentlicht.

Prof. Adrian Danek und Dr. Benedikt Bader aus München berichteten von 422 Blutproben von Patienten aus aller Welt, deren Symptome den Verdacht auf ChAc zuließen. Bei 132 der von ihnen untersuchten Proben war das Fehlen von VPS13A (Chorein) festzustellen, was die Diagnose von ChAc indizierte. Von den Proben ohne Nachweis von ChAc wurden einige an Dr. Hans Jung (Zürich) gesandt, der in diesen Fällen McLeod Syndrom diagnostizieren konnte.

Prof. Rainer Prohaska und Claudia Roos-Siegl, PhD aus Wien erörterten ihre Arbeitsergebnisse bezüglich der Zusammensetzung der roten Blutmembrane bei NA Erkrankungen. Dr. Zuhail Yapici aus Istanbul hatte 14 Blutproben von türkischen Patienten beigetragen. Es ist außerordentlich wichtig für diese und andere Studien, Proben und deren Daten von Patienten und deren nicht betroffenen Familienmitgliedern zu sammeln, um weiterreichende Einblicke bezüglich NA zu gewinnen. Wir möchten die Patientenfamilien ermutigen, mit Dr. Roos-Siegl (claudia.roos@meduniwien.ac.at) Kontakt aufzunehmen, wenn Sie durch Blutproben zum Erfolg dieser wichtigen Arbeit beitragen können.

Dr. Andreas Hermann aus Dresden erläuterte die Entdeckung seiner Arbeitsgruppe, dass das Fehlen von VPS13A in roten Blutzellen zu einer Reihe von Veränderungen in verschiedenen Zellproteinen führt, die als P13K, Rac 1, PAK1, Bad, und kortikales Aktin bekannt sind und den Zelltod zu fördern scheinen.

Judith Cluitmans berichtete von hämatologischen Studien in Nijmegen mit faszinierenden Videoaufnahmen von roten Blutzellen, die zeigten, wie sich Akantozysten durch simulierte Kapillaren und eine simulierte Milz bewegten.

Jan Vonk von der Universität Groningen beschrieb einen ganz anderen Zugang zu ChAc, indem er und seine Kollegen die Gene der Fruchtfliege manipulierten um einen Typ von ChAc Patienten in Miniatur zu schaffen. Diese Fliegen verlieren ganz plötzlich ihre Kletterfähigkeit bei insgesamt verkürzter Lebenszeit. Sie könnten Modell sein für erste Therapieversuche.

Der Nachmittag des ersten Tages galt den Planungen für die neue EU-Förderung in Höhe von 900.000 €, die Anfang Oktober gewährt wurde. Andreas Hermann, der die erfolgreiche Antragstellung geleitet hatte, stellte Pablo Blinder, PhD, aus Tel Aviv als neues Mitglied der Arbeitsgruppe vor. Dr. Blinder beschrieb die von ihm entwickelten Techniken für neuronale vernetzte Kulturen um festzustellen, ob Blutflussdynamik und Strukturen im Hirn des ChAc Maus Modells sich von denjenigen der nicht betroffenen (Mäuse) unterscheiden.

Die Vertiefung der Zusammenarbeit wurde in wichtigen Punkten präzisiert; dazu gehören regelmäßige Telefonkonferenzen unter Beteiligung auch solcher Kollegen, die sich nicht für die Förderung qualifizieren konnten.

Symposium Report: Zweiter und Dritter Tag in Ede

Hierbei handelte es sich um eine Gemeinschaftsveranstaltung mit den Kollegen von NBIA. Dr. Ruth Walker führte in die klinischen Aspekte von NA ein und Dr. Susan Hayflick gab einen Überblick der NBIA Krankheiten, um den Kontext zu schaffen für diejenigen Forscher, die erst kürzlich begonnen hatten, auf diesem Gebiet zu arbeiten.



Es folgten Berichte der EMINA Forscher ebenso wie die Berichterstattung über von der Advocacy gestützten Forschung:

Dr. Lucia de Franceschi erörterte die weitere Entwicklung zu ihren 2 bereits veröffentlichten Berichten mit dem Ergebnis, dass das Fehlen von VPS13A die Entwicklung der roten Blutzellen beeinflusste.



Aaron Neiman PhD, von der Stony Brook University, New York, der erst kürzlich eine Förderung der Advocacy erhielt, beschrieb seine Erfahrungen beim Studium von VPS13 in Hefe, die uns hoffentlich auch zu einem besseren Verständnis der Funktionen beim Menschen führen.

Alex Irvine, Froukje Vlestra und Arend Eedema. Mehr Fotos von Ausgabe19 der NA News finden Sie auf unserer [Facebook Page](#).

Wir hörten eine ganze Reihe von Vorträgen zu NBIA, einer Gruppe von zumeist im jugendlichen Alter ausbrechenden Krankheiten, die in einigen Fällen auch die für NA typischen stacheligen roten Blutzellen aufweisen. Die Themen beinhalteten auch sehr neue genetische Entdeckungen und Einblicke in die Pathologie dieser Erkrankungen.

Ergänzend wurde erstmalig bei einem NA Symposium die Perspektive des alltäglichen Lebens eines NA Patienten angesprochen. Alex und Ginger Irvine verbanden eine Dia-Präsentation mit Kommentaren von Alex auf ihrer Sprechmaschine. Sie behandelten die Themen Anziehen und Essen, Sprechen und Trinken, Bewegung und Spiele, den Besuch von Freunden und Ereignisse um das Spenden-Sammeln. Zur Einführung schob Alex ihre Mutter zum Podium.

Schließlich betonte Dr. Danek in seiner Zusammenfassung das Ziel "Bereit für Therapieversuche". Dieses wichtige Prinzip („trial readiness“) verlangt das Vorliegen aller Informationen zu den einzelnen Patienten, so dass bei Aussicht auf vielversprechende Therapiemöglichkeiten die dafür geeigneten Patienten schnellstens informiert und für klinische Behandlungsstudien identifiziert werden können. Dieses "Vorbereitet sein" kann bei ChAc nur dann erreicht werden, wenn Patienten und Klinikärzte eng zusammen arbeiten bei der Datenerfassung und Datenvervollständigung im [NA registry](#).

Patient Update

Mardi Williams in Brisbane, Queensland, Australien erzählt uns von den Besuchen bei ihrem Neffen Joshua und der Nichte Gabrielle. Ihr Schwager Rob und Joshua haben ihr neues iPod nach einigem Missgeschick arbeitsfähig gemacht, so dass sie wieder Spiele und Musik genießen kann. Sie und ihre Mutter kümmern sich auch um den Hund der Schwester. Wir freuen uns immer, mit NA Patienten zu korrespondieren, die uns den Lohn ihrer Anstrengungen zeigen mögen.



Bild von Mardi Williams. Für mehr Fotos zu NA News 19 siehe unsere [Facebook Page](#).

Froukje Vlestra und ihr Freund Arend Eedema sind vom Norden Hollands angereist, um an der Nachmittagssitzung des Symposiums teilzunehmen. Bei diesem speziell auf die Patienten abgestimmten Programmteil haben Froukje und Alex Irvine sich prächtig mit ihren Sprechmaschinen unterhalten und hatten viel Spaß.



Bild von Froukje Vlestra. Für mehr Fotos zu NA News 19 siehe unsere [Facebook Seite](#).

Wir möchten gern die Kommunikation zwischen Patienten fördern: Gehen Sie zur [Website](#) und dann auf "Our Patients", die Abonnenten Korrespondenz und Zugang in 5 europäischen Sprachen möglich macht.

Pete Clark, der in Essex lebt, traf sich mit Alex und Glenn Irvine in London und erzählte von seinen Erlebnissen in diesem Jahr. Pete sind 4 Botox-Injektionen pro Jahr gut bekommen, was Sprache und Essen betrifft. Als gründlicher Patient schreibt er für die Ärzte einen Bericht über seine Aktivitäten und die Veränderungen auf Medikamente. Ein solches Tagebuch über Symptome und Behandlungen stellt einen wertvollen Beitrag zur besseren Kenntnis des Verlaufs dieser äußerst



Pete Clark beim Segelfliegen. Weitere Fotos zu NA News 19 finden Sie auf unserer [Facebook Seite](#).

seltener Krankheit dar. Neben seinem Hobby Gärtnern schreibt Pete Gedichte; seine Poesie wird auf dieser [Website](#) veröffentlicht. Hier ein Gedicht, das Ihr vielleicht mögt, in seiner Sprache:

Time To Talk

Thank you all for giving me help and for giving me hope
Together, with fun and laughter, we are learning to cope

When you talk to me, there is no need for you to shout
Just give me enough time and I'll get my words out
Give me time - that's what you should do
Beware - for tomorrow it could happen to you

By Pete Clark, Southend Speakability Group

Ein Übersetzungsversuch:

Zeit zum Reden

Ich bedanke mich bei allen, dass ihr helft und ich hoffen kann
Mit Lachen und Humor packen wir's gemeinsam an

Wenn ihr mit mir redet, schreit mich doch bitte nicht an,
Lasst mir etwas Zeit damit ich die Worte rausbringen kann.
Mir Zeit schenken – nur das will ich von euch fordern
Es weiß ja heut' keiner ob er selbst krank sein wird morgen.

David Nicholson berichtet nach seiner DBS-Operation letztes Jahr: „es geht mir viel besser, ich kann das Haus verlassen und Dinge tun, die ich vorher nicht tun konnte. Mein einziges Problem ist die Balance, Schlurfen beim Gehen und das Sprechen.“

Wir wünschen David weiterhin, sein Leben voll leben zu können.



David Nicholson mit seiner Mutter und Benjy. Weitere Fotos zu NA News 19 finden Sie auf unserer [Facebook Seite](#).

Unser Dank an Francesca Roberts, Mitglied im Board of Trustees

Wir sind Francesca Roberts sehr dankbar, die sich im Dezember nach Ende ihrer 3-jährigen Amtszeit zurückziehen wird. Francesca hat uns von ihrer jahrelangen Erfahrung bei einem internationalen Rettungsdienst sowie einer englischen Medizinstiftung profitieren lassen. Sie ist jetzt Vorstand von CRASH, einer wohltätigen Organisation der britischen Bau- und Immobilienbranche, die die Verbesserung der Wohnbedingungen für Obdachlose betreibt.



Francesca Roberts

Glenn Irvine, Mitbegründer der Advocacy, hat Francescas Beitrag so zusammengefasst: "Francesca ist gleich nach Registrierung der Advocacy bei der Charity Commission of England and Wales zu uns gestoßen; sie hat ihre enorme Erfahrung im Wohlfahrtsmanagement in den Vorstand eingebracht und darüber hinaus wertvolle Ideen für PR und Marketing sowie Fundraising und Finanzen entwickelt. Sie betonte den Wert der regelmäßigen Erneuerung des Vorstands durch planmäßige Rotation und wollte ihrerseits beispielhaft vorgehen. Francesca ist seit Jahrzehnten unsere persönliche Freundin, wir stehen tief in ihrer Schuld für ihre großzügige Unterstützung".

NA-Forschung

In dieser Ausgabe berichten wir über folgende Forschungsthemen: 'Die Rolle des XK-Proteins beim Ionentransport in Erythrozyten', 'Vps13A Regulierung der Phosphatidylinositol-Phosphate in Säugetierzellen', 'Funktionsanalysen der Ionenkanäle in Chorea-Akanthozytose (ChAc) – krankheitsspezifischen induzierten pluripotenten Stammzellen (hergestellt aus Patienten-Zellen) sowie daraus abgeleiteten Neuronen in vitro' und 'In vitro Modellierung: Fibroblasten von Chorea-Akanthozytose (ChAc)-Patienten und daraus abgeleitete Zelltypen als ChAc-Modell in menschlichem Gewebe'.

Zwischenbericht "Die Rolle vom XK-Protein beim Ionentransport in Erythrozyten."

Alicia Rivera PhD an der Kinderklinik, Harvard Medical School, Boston, USA

Diese Studie befasst sich mit den molekularen Mechanismen der Entstehung von Akanthozyten in Patienten mit McLeod Neuroakanthocytose Syndrom (MLS). Diese seltene Erbkrankheit wird durch einen Fehler eines einzelnen Gens verursacht, des sogenannten XK-Gens (XK). Noch erschweren mangelnde Kenntnisse über die Funktion des XK-Proteins eine effektivere Bekämpfung der Krankheit. Dieses Projekt hat daher zum Ziel, die physiologische Rolle des XK-Proteins in Erythrozyten zu bestimmen und beschreiben. Unser neuer Bericht in der Zeitschrift „Blood Cells, Molecules and Diseases“ (Rivera et al, 2012) beschreibt deutliche Zeichen von bisher unbekanntem Veränderungen bei der Homöostase von zellulären Magnesium- und Kaliumionen in Erythrozyten in Xk Knockout-Mäusen gegenüber Wildtyp-Mäusen.



Alicia Rivera PhD an der Kinderklinik, Harvard Medical School, Boston, USA. Weitere Fotos zu NA News 19 finden Sie auf unserer [Facebook Seite](#).

Wir wollen feststellen, ob solche Veränderungen in McLeod-Erythrozyten von Menschen zu beobachten sind, bevor es zum Ausbruch der MLS-Krankheit kommt. Leider haben wir nicht genügend geeignete Probanden. Wir suchen Patienten mit der Diagnose McLeod-Syndrom, einem Fehlen des Kx-Antigens, die keine Medikamente für neurologische und andere Krankheiten einnehmen. Dazu gehören Benzodiazepine, Antikonvulsiva, Blutdruck- und andere Herzmittel sowie Antidepressiva. Wir suchen junge McLeod-Betroffene, die weder Symptome haben noch Medikamente benötigen, damit wir dieses von der Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients unterstützte Projekt zum Ziel führen können.

Fachzeitschriftartikel:

Ablation of the Kell/Xk complex alters erythrocyte divalent cation homeostasis. Rivera A, Kam SY, Ho M, Romero JR und Lee, S.

Blood Cells, Molecules and Diseases, 2012 Oct 30 [Elektronischer Vorabdruck]

Familien/Patienten:

Wenn Ihr Arzt das McLeod-Syndrom festgestellt hat, oder ein Fehlen des Kx-Antigens in Ihren roten Blutzellen diagnostiziert hat, eignen Sie sich vielleicht für diese Forschungsstudie. Arzneimittel könnten die

Untersuchungen an den roten Blutzellen verfälschen. Nur Patienten über 21 Jahre können an dieser Studie teilnehmen. Eine Teilnahme beinhaltet zwei Besuche bei Ihrem Arzt zur Aufzeichnung der eigenen und Familienanamnese sowie für Blutentnahmen. Es werden keine Medikamente verabreicht. Studienteilnehmer werden gefragt, ob ihre nahen Verwandten auch teilnehmen möchten. Es entstehen keine persönlichen medizinischen Vorteile für Studienteilnehmer. Dennoch hilft uns die Studie, das McLeod-Syndrom besser zu verstehen, wodurch in Zukunft Patienten gezielter geholfen werden kann.

An behandelnde Ärzte:

Die Forscher isolieren DNA aus einer Blutprobe zur Bestätigung, dass das Kx-Antigen im Blut fehlt. Wir beurteilen den Transport von Kationen in normalen roten Blutzellen und schätzen ab, wie sich das Fehlen von XK-Protein auf diese wichtige Aufgabe auswirkt.

Falls Sie weitere Informationen zur Teilnahme an dieser wichtigen Forschungsstudie erhalten möchten, schreiben Sie bitte auf Deutsch an Prof. Dr. Hans Jung Hans.Jung@usz.ch oder auf Englisch an Dr. Alicia Rivera, Leiterin der Forschung, oder Dr. Ruth Walker, zuständig für die Erstellung einer Probandengruppe: alicia.rivera@childrens.harvard.edu oder ruth.walker@mssm.edu. (Die Familie von Mark Willard vergab direkt, mit Hilfe der Advocacy, die finanzielle Förderung für diese Studie.)

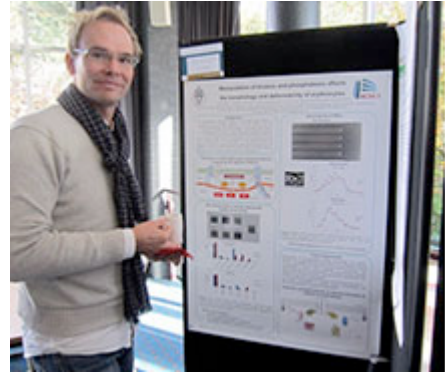
Vps13A-Regulierung von Phosphatidylinositol-Phosphat in Säugetier-Zellen

Aaron Neiman

In Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) hat das Vps13-Protein mehrere Funktionen. Einerseits ist es für den Transport anderer Proteine zur Vakuole während des vegetativen Wachstums erforderlich, sowie, unabhängig davon, für den Aufbau intrazellulärer Membranen bei der Sporenbildung. Wie wir festgestellt haben, reguliert Vps13 die Konzentration von spezifischen Membrankomponenten innerhalb der wachsenden Membran. Reicht die Konzentration dieser spezifischen Lipide nicht aus, entstehen Membranveränderungen, wie sie in mutierten vps13-Zellen zu finden sind. Mit finanzieller Unterstützung der Advocacy überprüfen wir, ob das Vps13-Ortholog (Chorein) die spezifischen Lipide in Säugetierzellen ähnlich reguliert. Sollte die Hypothese stimmen, könnte dieses Wissen Hinweise über die molekularen Hintergründe der bei Chorea-Akanthozytose-Patienten vorhandenen Phänotypen geben und zu Strategien für die Behandlung der Krankheit führen.

Bericht zur NA-Diagnostik, Benedikt Bader, München

Insgesamt analysierten wir im Jahr 2011 Proben von 76 Patienten und im ersten Halbjahr 2012 Proben von 23 Patienten per Western-Blot. Chorea-Akanthozytose fanden wir 2011 bei 22 Patienten und in der ersten Hälfte 2012 bei 6. Die Proben kamen zumeist aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich und der Türkei aber auch aus Australien, Bulgarien, Indien, Iran, Israel, Kanada, Südkorea, Österreich, Polen, Schweden, der Schweiz sowie den USA. Insgesamt haben wir 29 neue Patienten identifiziert, darunter einige, die sich der Advocacy for Neuroacanthocytosis angeschlossen haben.



Benedikt Bader. Weitere Fotos zu NA News 19 finden Sie auf unserer [Facebook Seite](#).

Neue Manuskripte für die Veröffentlichung wissenschaftlicher Erkenntnisse

Zwei Dokumente sind druckreif. Das Erste befasst sich mit Chorein in Organen außerhalb des Gehirns und meldet eine Präferenz für mesodermale Strukturen wie Gehirn, Blut, Muskel und Nerven. Das Mesoderm ist ein Gewebetyp, der im embryonalen Stadium entsteht und sich zu folgenden Geweben entwickelt: Skelettmuskeln, Blut und Blutgefäßen, Milz, Nieren und einigen Weiteren. Pathologische Veränderungen haben daher sowohl Auswirkungen auf das Gehirn als auch beispielsweise Muskeln, Nerven und Blut.

Muskelgewebsproben weltweiter Herkunft aus den letzten Jahren wurden analysiert. Anscheinend entsteht die Pathologie der Muskeln, wie Muskelschwäche oder Muskelatrophie, hauptsächlich aufgrund veränderten Nervengewebes.

Das aktuelle Projekt analysiert Hirngewebe und deren Pathologie, ermöglicht durch die großzügige Spende von 10 Patienten, die uns ihre Organe nach dem Tod zur Verfügung stellten. Bis Mitte 2013 rechnen wir mit den Ergebnissen. So werden die EMINA-Ziele der Münchener Gruppe bis Ende des EMINA-Projektes erfüllt sein.

**Dr. Antonio Velayos-Baeza
Wellcome Trust Centre for
Human Genetics, Universität
Oxford, UK**

Die Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients hat mir eine Förderung zugeteilt um die Funktionsmerkmale von Chorein, dem bei ChAc-Patienten veränderten Protein, welches vom Gen VPS13A kodiert wird, weiter zu erforschen. Das Geld ermöglichte die Anstellung eines Forschungsmitarbeiters (50%-Stelle, ab Oktober 2012). Luiz Guidi studierte

Neurowissenschaften an der Universität Oxford (MSc) und nahm zusammen mit mir am zweiten NA/NBIA-Symposium in Ede (NL) teil, welches perfekt geeignet war, um ihn mit vielen Unterstützern, Forscherkollegen und den verschiedenen Forschungsschwerpunkten bekannt zu machen.



Dr. Antonio Velayos Baeza, The Wellcome Centre for Human Genetics

Dieses Projekt steht noch am Anfang. Unsere grundsätzliche Charakterisierung von Chorein auf zellulärer Ebene wird in mehreren Versuchen vervollständigt. Wir suchen Antworten auf Fragen wie: Wo befindet sich dieses Protein innerhalb der Zelle und was passiert mit Chorein, wenn man dem System solche Veränderungen zufügt, die bei ChAc-Patienten erkennbar sind. Außerdem wollen wir die Verwendung einiger Antikörper analysieren, um die zurzeit gängige Methode der ChAc-Diagnostik (Chorein Test) zu verfeinern.

Funktionsanalysen der Ionenkanäle in Chorea-Acanthocytosis (ChAc)-krankheitsspezifischen induzierten pluripotenten Stammzellen (hergestellt aus Zellen von Patienten) sowie abgeleiteten Neuronen in vitro

F. Wegner, N. Stanslowsky, A. Hermann, A. Storch

Dieses Forschungsprojekt untersucht die funktionellen Pathomechanismen bei Chorea-Akanthocytose (ChAc). Wir erstellten ein in vitro ChAc-Modell durch die genetische Umwandlung von Patienten-Hautfibroblastzellen um induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) herzustellen. Für das Projekt kommen zwei aus ChAc-Patientenproben und eine von Gewebe einer gesunden Kontrollperson hergestellten iPS-Zelllinien für die Differenzierung in Neurone zum Einsatz um die Ionenkanälenfunktion und die synaptischen Aktivitäten zu untersuchen.

Für die Erzeugung mittelgroßer dornentragender GABAerger Striatum-Neurone, die primär durch die Neurodegeneration bei ChAc betroffen sind, haben wir anhand von Kenntnissen aus der embryonalen Stammzellenforschung (Ma et al. 2012, Cell Stem Cell) ein effektives Differenzierungsprotokoll für iPS-Zellen entwickelt. iPS-Zellkolonien werden als Embryo-ähnliche Aggregate (embryoid bodies) in Suspension kultiviert, um die Differenzierung anzuregen. Auf Zellkulturplatten bilden sich Neuralrohr-ähnliche Rosetten, Zeichen für eine beginnende neuronale Entwicklung. Nach weiterer Differenzierung werden die Vorläuferzellgruppen aufgeteilt und Einzelzellen werden auf Zellkulturplatten angebracht. Valproinsäure kommt zum Einsatz, um GABAerge Vorläufer zu erzeugen und anschließend Zytokine, damit viele reife striatale mittelgroße dornentragende GABAerge Neurone für Funktionsanalysen bereitstehen. Wir wollen kranke und gesunde Neurone miteinander vergleichen, um die

Pathophysiologie der Funktion zu erhellen und um hoffentlich eine Therapie für ChAc zu entwickeln.

In vitro Modellierung: Patienten-Fibroblasten und abgeleitete Zelltypen als Modelle für ChAc anhand menschlichen Gewebes **A. Storch**

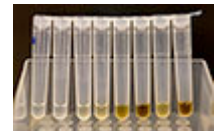
Dieses bereits laufende Projekt hat die Entwicklung eines in vitro ChAc-Modells zum Ziel. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), durch künstliche Umprogrammierung des Gewebes von ChAc-Patienten hergestellt, sollen zu Neuronen und Blutzellen werden. Nach Differenzierung der ChAc-iPS-Zelllinien zu Neuronen im Allgemeinen haben wir uns in letzter Zeit auf die Entwicklung und Optimierung der Differenzierung von ChAc-iPS-Zellen in Erythrozyten sowie striatale Neurone (mittelgroße dornentragende Neuronen, MSN) konzentriert.

Interessanterweise zeigten Erythrozyten von iPS-Zellen der Patienten spontan eine akanthozytische Morphologie. Diese werden jetzt eingesetzt, um mögliche therapeutische Ziele zu suchen, die den Phänotyp der roten Blutzelle verbessert.

Bisher zeigte sich kein Phänotyp in den aus Patientengewebe abgeleiteten Neuronen. Es gibt mehrere mögliche Erklärungen dafür: durch unsere Methode werden gesunde Neuronen selektiert und eventuell werden kranke Phänotypen übersehen, weil der Zelltod vor unserer Analyse stattfindet. ChAc ist keine Entwicklungsstörung und vielleicht müssen wir die Neuronen im Labor ausreifen lassen, um die Neurodegeneration in vitro beobachten zu können. In den nächsten Monaten wird dies unter Einsatz verschiedener Stressoren, welche bekanntermaßen die Zellalterung beeinflussen, durchgeführt.

So können wir auf die entsprechenden Zelltypen zugreifen, um die Pathophysiologie sowohl der Neuronen als auch der Erythrozyten weiter zu analysieren.

ChAc-Patienten und Gentests: wie sinnvoll ist eine DNA-Untersuchung?



Ruth Walker und Antonio Velayos

Uns ist bekannt geworden, dass Patienten mit einer klinischen Diagnose der ChAc-Krankheit oder ihre Familien manchmal private Dienstleister mit der molekularen Bestätigung der Diagnose beauftragen. Während des letzten NA/NBIA - Symposiums in Ede (NL) erhielten wir eine E-Mail von einem Mann, dessen Tochter möglicherweise an ChAc leidet. Die Firma „23andme“ hat die DNA mehrerer Familienangehörige analysiert. Der Mann fragte nach, ob die dadurch erhaltene Information ausreicht, um die Diagnose der Tochter zu bestätigen.



Ruth Walker

In diesem Fall war die Analyse der DNA im Hinblick auf das VPS13A-Gen keine vollständige Auswertung, sondern eine Bestimmung des Genotyps.

Das menschliche Genom (der Chromosomensatz) enthält tausende nicht pathogene Veränderungen, d.h. die DNA-Sequenz kann an bestimmten Stellen bei unterschiedlichen Menschen verschieden sein. Die Genotypisierung analysiert die Sequenz eines Individuums an solchen Stellen. Die gewonnenen Informationen sind zwar von Interesse, ergeben aber an sich keine definitive molekulare Bestätigung einer ChAc-Diagnose.

Empfehlungen an Familienangehörige beim Verdacht auf ChAc

Allen Betroffenen mit einer möglichen ChAc-Diagnose, ihren Verwandten sowie fachfremden bzw. auf diesem Feld unerfahrenen Ärzten empfehlen wir, den Rat eines auf dem Gebiet erfahrenen Neurologen zu suchen. Als Erstes beurteilt man die klinischen Begebenheiten und Symptome auf die Wahrscheinlichkeit einer ChAc –Diagnose hin. Ist dies der Fall, lässt man einen speziellen Bluttest durchführen; dieser durch die Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients unterstützte „Chorein-Test“ wird momentan kostenlos in München angeboten (<https://www.euro-hd.net/edit/na/network/docs/na-blood-sampling-instructions.pdf>). Dabei wird untersucht, ob Chorein in roten Blutzellen vorhanden ist. Üblicherweise ergibt sich eines der folgenden Ergebnisse:

a. normale Konzentration;

b. leicht reduzierte Konzentration;

c. deutlich reduzierte Konzentration;

d. kein Choreinnachweis.

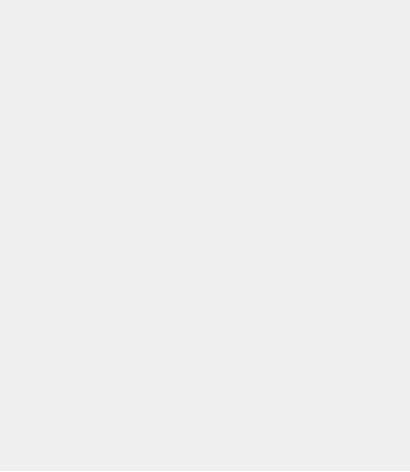
Die letzten zwei Befunde (c, d) gelten als Beweis für ChAc. Die ersten zwei Kategorien (a, b) beweisen die ChAc-Diagnose nicht, die aber dadurch noch nicht ausgeschlossen werden kann. Manche Mutationen führen dazu, dass Chorein zwar vorhanden, jedoch nicht funktionsfähig ist. Gentests sind demnach nur dann für eine Bestätigung der Diagnose nötig, wenn Chorein in normaler oder leicht reduzierter Konzentration nachweisbar ist.

Denkbar ist dennoch, dass Betroffene oder Verwandten eines bestätigten Falles über die zuständige(n) Mutationen(en) hinter der Erkrankung Bescheid wissen möchten. Wir weisen hier darauf hin, dass ChAc eine rezessive Krankheit ist, dh. Betroffene erben von *beiden* Elternteilen den Genfehler. Deswegen sind ihre Nachkommen zwar (mit einem mutierten Gen) Überträger der Krankheit, ohne jedoch selbst zu erkranken. Nur wenn der jeweils andere Elternteil Mutationsträger (oder selbst betroffen) ist und sie auch von dieser Seite einen Genfehler erben, wären sie selbst betroffen. Dies ist nur da wahrscheinlich, wo ein Elternpaar blutsverwandt ist. Hier empfiehlt sich eine humangenetische Beratung durch einen geeigneten Facharzt.

Die allgemeine Bedeutung von Genanalysen

Die Verfahren zur Analyse von humangenetischen Daten wurden und werden wohl in Zukunft immer schneller entwickelt. Für die Genforschung und verwandte Forschung im Labor ist dies von Vorteil und auch der Laie kann Informationen zum eigenen Genstatus erhalten. Üblicherweise beauftragt man hierfür privat einen kommerziellen Anbieter mit einer Genanalyse. Dies stößt auf kontroverse Reaktionen, sowohl in der Fachpresse, als auch unter Laien.

Für Neuroakanthozytose (NA), und insbesondere Chorea-Akanthozytose (ChAc) waren die meisten bisherigen Genanalysen der Betroffenen bzw. in Verdachtsfällen Teil einer Forschung anerkannter Expertengruppen. Die Analyse des bei ChAc veränderten Gens VPS13A wird auf kommerzieller Ebene bisher kaum durchgeführt. Wir kennen aktuell nur einen Anbieter in



Deutschland (ca. €3000 pro Untersuchung). Die Kosten für Analysen im Allgemeinen sind unterschiedlich und hängen davon ab, wie aufwendig die Untersuchung ist und welche Auskünfte der Klient erhält.

Die genetischen Ursachen vieler Krankheiten sind bekannt bzw. die Analyse des betroffenen Gens ist technisch oft nicht anspruchsvoll. Leider gilt diese Aussage nicht für ChAc, denn das VPS13A-Gen ist strukturell eines der kompliziertesten im menschlichen Genom, mit 72 Exons (einzelnen Teilen des Gesamtmoleküls, das für das Protein kodiert). Darüber hinaus gibt es keine "hot spots" für Mutationen, sondern die pathogenen (zur Krankheit führenden) Veränderungen finden sich an verschiedensten Stellen des Gens. Die Inanspruchnahme eines kommerziellen Dienstleisters sollte neben den konkreten Befunden auch eine kompetente Interpretation beinhalten.