7. INTERNATIONALE WISSENSCHAFTLICHE

ANGELMAN KONFERENZ

15. - 17. September 2022

Wien, Österreich

Zusammenfassung der Konferenz

&

Abstracts der Vorträge

Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms Österreich

INHALTSÜBERSICHT

Einführung 3
Zusammenfassung der Konferenz 5
Molekulare Grundlagenforschung an Zelllinien und Mausmodellen 7
Kurzvorträge 133
Kleine Moleküle: Therapeutisches Potenzial von UNCilencer 53 177
Angelman-Syndrom und Links zu anderen Störungen 20
Lebensqualitätsstudie - Erasmus Medical Center Rotterdam - ENCORE 22
ASA-Forschungsprojekte 2021 23
Biomarker 27
Aktuelles zu klinischen Studien von Roche, IONIS und PTC Therapeutics 29
Plenarsitzung 1: Wissenschaftler: Was wissen wir NICHT über das AS? 35
Plenarsitzung 2: Ärzte: Warum eine AS-Klinik gründen? Welche Spezialisierungen werden benötigt? Welche Einrichtungen werden benötigt? Programm? 37
Netzwerke & Zusammenarbeit, Leiterdatenbank & Lernnetzwerk 39
Praktische Hilfe für das tägliche Leben 40
Unterstützte Kommunikation (UK) - Augmentative und alternative Kommunikation 40
UK-Fallbericht Kolumbien 41
Cannabidiol (CBD) 43
Verbesserung des Schlafs 44
Programm der Konferenz 47
Tag 1 - Donnerstag 47
Tag 2 - Freitag 48
Tag 3 - Samstag 49

EINFÜHRUNG

Liebe Eltern, Dezember 2022
liebe Freunde,

die **7. Internationale Wissenschaftliche Angelman-Konferenz**, die vom 15. bis 17. September 2022 an der Medizinischen Universität Wien stattfand, war ein voller Erfolg.

Mehr als 130 Personen aus 23 Ländern der Welt kamen zusammen, fruchtbare Diskussionen zwischen Wissenschaftlern, Pharmaunternehmen und Eltern konnten in einem schönen Ambiente stattfinden und werden noch lange in Erinnerung bleiben. Viele neue Ideen konnten entwickelt und mitgenommen werden.

7. Internationale Wissenschaftliche Angelman- Konferenz

Der Schwerpunkt der ersten beiden Tage (Donnerstag, Freitag) lag auf dem wissenschaftlichen Austausch zwischen Wissenschaftlern und Medizinern. Am Samstag (Elterntag) stand ein Überblick über die wissenschaftliche und klinische Forschung auf dem Programm. Die Gewinner der ASA-Awards konnten ihre Projektvorschläge vorstellen. Vorträge zu den Themen Kommunikation und Cannabidiol (CBD) boten praktische Hilfe für den Alltag.

Dieses Dokument beginnt mit einer **Zusammenfassung,** die freundlicherweise vom Angelman-Zentrum München zur Verfügung gestellt wurde, gefolgt von den **Abstracts** der Referenten, gegliedert nach Themenbereichen:

- UBE3A, Mausmodelle, zelluläre Signalwege
- kleine Moleküle
- Verbindungen zu anderen Erkrankungen
- Lebensqualitätsstudie
- ASA-Grants 2021
- Biomarker
- Update zu klinischen Studien
- Netzwerke und Kooperationen
- Elterntag: Unterstützte Kommunikation (UK), Cannabidiol (CDB) und Schlaf.

Die während der Vorträge gemachten Notizen wurden den Zusammenfassungen hinzugefügt.

Darüber hinaus wurden die wichtigsten Punkte der beiden **Plenarsitzungen** zusammengefasst und können für zukünftige Aktivitäten und Aufgaben der ASA genutzt werden.

Das Konferenzprogramm ist im Anhang enthalten.

Das lokale Organisationskomitee der 7. Internationalen Wissenschaftlichen Angelman-Syndrom-Konferenz:

- Thomas Schramm, Vorsitzender des Vereins zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Sandra Martinz, Stellvertretende Vorsitzende des Vereins zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Pia Schlögl, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Martine Schramm, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Roland Spielhofer, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Mirella Karoly, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Nicole Scheickl, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Dr. med. Christel Kannegießer-Leitner, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms
- Univ. Prof. Dr. Harald Sitte, Medizinische Universität Wien, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats Angelman Syndrome Alliance

In diesem Sinne wünschen wir Ihnen eine interessante Lektüre und hoffen, dass sie Ihnen eine gute Erinnerung für die nächsten ASA-Aktivitäten sein wird.

Beste Wünsche,

Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms Österreich

Die vorliegende Übersetzung wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Wir können dennoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen übernehmen.

Zusammenfassung der Konferenz

vom Angelman-Zentrum München

Liebe Eltern,

im September hatten wir als Mitarbeiter des Angelman-Zentrums München das Vergnügen, am 7. Internationalen Angelman-Kongress in Wien teilzunehmen. Im Folgenden möchten wir Ihnen einen kurzen Überblick über die aktuellen Forschungsprojekte und Ergebnisse geben.

Wir möchten mit Neuigkeiten aus der molekularen Grundlagenforschung an Zelllinien und Mausmodellen beginnen, die für das Verständnis der Pathomechanismen des Angelman-Syndroms (AS) und für die Entwicklung von Therapien von großer Bedeutung sind. Es ist zwar bekannt, dass der Verlust des Proteins UBE3A zum Angelman-Syndrom mit schwerer neurologischer Entwicklungsstörung führt, aber die genaue Funktion von UBE3A in Neuronen ist noch nicht verstanden. In einem Zellexperiment, das von einer Forschungsgruppe der Universität Aveiro durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass es verschiedene UBE3A-Subtypen gibt, die wichtig sind, um die Entwicklung von erregenden und hemmenden Synapsen zu steuern und ein Gleichgewicht zwischen ihnen herzustellen[1]. In einer anderen Forschungsgruppe an der Universität Lissabon war es möglich, Organoide des Kleinhirns aus pluripotenten Stammzellen zu erzeugen und zu untersuchen, die eine UBE3A-Mutation oder -Deletion auf dem Locus 15q11-13 tragen. Diese Organoide wiesen im Gegensatz zu den Kontrollorganoiden eine geringere Größe, eine verzögerte neuronale Reifung und eine eingeschränkte Funktionalität auf. Dies könnte die Ataxie bei AS-Patienten erklären, die auf einen Mangel an Kleinhirnfunktionalität zurückzuführen ist[2]. Neben der Zelllinienforschung werden auch verschiedene Mausmodelle verwendet. Die meisten bisher verwendeten Mausmodelle basieren auf einer UBE3A-Mutation, nicht auf einer Deletion, und befassen sich daher nicht mit Expressionsveränderungen anderer Gene auf dem 15q11-13-Lokus, die bei AS ebenfalls relevant sind. Die Charakterisierung einer Mauslinie der Firma Roche mit einer Mutation, die das AS-PWS Prädispositionszentrum betrifft, zeigte, dass diese Mäuse ähnliche Defizite aufweisen wie die Mäuse mit UBE3A-Mutation[3] . Des Weiteren wurde von der Firma PTC Pharmaceutics eine Studie an AS-Mäusen vorgestellt, bei der den Mäusen ein adeno-assoziierter viraler Vektor als Genersatztherapie des UBE3A-Gens in die Zerebrospinalflüssigkeit oder den Hippocampus verabreicht wurde. Daraufhin verbesserten sich die motorischen Funktionen, die neurologischen Gesamtwerte und die Angstzustände der AS-Mäuse. Das UBE3A-Protein wurde noch 6 Monate nach der Injektion in den Mäusen nachgewiesen.

Neben der Erforschung molekularer Mechanismen auf der Ebene von Zelllinien und Mausmodellen ist es wichtig, klinische Biomarker zu entwickeln, um Veränderungen bei AS-Patienten nach einer pharmazeutischen Intervention zu messen. Biogen berichtet, dass sie einen Test entwickelt haben, um das UBE3A-Protein bei gesunden AS-Patienten und bei AS-Patienten, die sehr niedrige Konzentrationen von UBE3A in ihrem Liquor haben, zuverlässig nachzuweisen. Die Konzentration des UBE3A-Proteins im Liquor könnte ein wertvoller Biomarker für laufende und zukünftige Interventionsstudien sein.

Auch die von Roche vorgestellte FREESIAS-Studie hatte zum Ziel, praktikable und geeignete Endpunkte für die Messung aussagekräftiger Veränderungen bei Kindern mit AS zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde eine breite Palette von klinischen Messungen, nächtlichen EEGs durchgeführt und weitere Gesundheitsdaten digital erfasst. Für die klinische Bewertung wurden sehr gute Durchführungsraten ermittelt, während nur etwa ein Drittel der nächt-

lichen EEGs durchgeführt werden konnte (vermutlich aufgrund der COVID-Pandemie). Die Erfassung digitaler Gesundheitsdaten (z. B. mittels Schlafmatte oder Aktigraphie) war sehr unterschiedlich. Darüber hinaus wurde das Schlafverhalten von Patienten mit AS mithilfe eines Schlaftagebuchs, einer unter der Matratze positionierten Schlafmatte, der Polysomnografie und einer klinischen Schlafskala bewertet. Bei Personen mit AS[4] wurde eine stark abnorme Schlafstruktur und -physiologie festgestellt.

In einer klinischen Studie zum Schlafverhalten von Kindern mit AS am Angelman Center in Rotterdam berichteten die Kollegen Bindels de Heus et al., dass Schlafprobleme durch eine verhaltenstherapeutische Intervention verbessert werden konnten, die Psychoedukation, eine Schlafevaluierung durch einen Verhaltenstherapeuten und anschließende individuelle Beratung umfasste. Die Kinder in der Interventionsgruppe (Behandlungsgruppe) zeigten eine Verbesserung der Gesamtschlafzeit mit positiven und dauerhaften Auswirkungen auf die Schlafhygiene und die Lebensqualität[5]. Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie, die in Rotterdam durchgeführt wurde, soll zeigen, ob und wie Genotyp, Epilepsie, Schlafprobleme, kognitiver Entwicklungsstand, autistische Züge und emotionale Verhaltensprobleme die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes und die elterliche Stresssituation beeinflussen. Es wurde festgestellt, dass der Genotyp der Deletion und ein höheres Alter mit einer geringeren Lebensqualität verbunden sind. Schlafprobleme und emotionale Verhaltensprobleme stehen im Zusammenhang mit elterlichem Stress[6].

Weitere Vorträge behandelten Cannabidiol und Unterstützende Kommunikation (UK).

Schließlich berichtete Roche, dass der erste Teil der klinischen ASO-Studie TANGELO und die Patientenrekrutierung abgeschlossen sind. Die Ergebnisse werden erst nach Abschluss des zweiten Teils der Studie ausgewertet und veröffentlicht. Die klinische ASO-Studie HALOS von Ionis wurde ebenfalls von dem Unternehmen vorgestellt, allerdings liegen auch hier noch keine Ergebnisse zur Wirkung der ASO-Therapie bei AS-Patienten vor.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir als "Kliniker" viel über die Grundlagenforschung an Stammzellen und Mausmodellen lernen konnten. Dies ist wichtig, um auch als Kliniker Einblicke in die molekulare Grundlagenforschung zu erhalten. Auch der Austausch mit dem Angelman Center in Rotterdam über aktuelle Forschungsergebnisse zu Schlaf und Verhalten war sehr interessant und inspirierend für unsere tägliche Arbeit in München. Die Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen ist essentiell für die Entwicklung einer Therapieoption für AS-Kinder. Auf der Konferenz konnten wir uns in persönlichen Gesprächen über die neuesten Ansätze informieren. Der enge Kontakt und der interdisziplinäre Austausch in einem netten Ambiente mit allen Teilnehmern hat unser Wissen über AS erweitert und wird in unsere tägliche Arbeit mit Ihren Kindern einfließen. Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung.

Ihr Angelman-Zentrum München, Lena Manssen und Christine Makowski

Quellen: Präsentationen während des 7. Internationalen Angelman Kongresses in Wien von Ype Elgersma, Ugo Mayor, Rajini Rao, Stormy Chamberlain, Ben Distel, Hanoch Kaphzan, Ramiro Almeida[1] , Gaia Novarino, Evgenia Bekman[2] , Simao Rocha[2] , Ilaria Tonzzini, Laura Borancelli, Karen Bindels[5] , Marie Claire de Wit, Christel Kannegiesser Leitner, Michaela Zöbl, Hanna Vihma, Ramanathan Narayanan[3] , Sebastian Camillo Holst4, Rob Komorowski, Matteo Fossati, Carin Maranga, Mia Tichy, Doesjka Hagenaar[6] , Cesar Ochoa-Lubinhoff, Alberto Velez van Meerbeke, Brenda Vincenzi, Ifode Ajari, Becky Crean.

MOLEKULARE GRUNDLAGENFORSCHUNG AN ZELLLINIEN UND MAUSMODELLEN

Ype Elgersma, PhD
Erasmus MC, Abteilung für Neurowissenschaften, Rotterdam, Niederlande

Neuartige Mausmutanten zur Beantwortung neuer Fragen

Schlüsselwörter: neue Mausmodelle, Bedeutung von UBE3A im Zellkern, Striatum

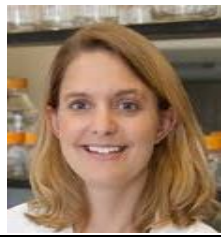
In meinem Vortrag ging ich darauf ein, wie es uns gelungen ist, AS-Mausmodelle erfolgreich zu nutzen, um die dem Angelman-Syndrom zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen und Therapien zu testen. Dies hat zu einer großen Erweiterung unseres Wissens darüber geführt, wie der Verlust von UBE3A zu Problemen mit der neuronalen Funktion führt. Insbesondere haben wir die **Bedeutung von UBE3A im Zellkern** nachgewiesen**.** Wir haben ferner gezeigt, dass die meisten UBE3A-Fehlmutationen, wie sie bei AS-Patienten gefunden werden, dazu führen, dass UBE3A nicht in den Zellkern gelangen kann.

AS-Mausmodelle zeigten auch die Bedeutung der Gehirnregion **Striatum**. Wir haben gezeigt, dass UBE3A für die Entwicklung des Striatums bei Mäusen wichtig ist. Beim Menschen könnte eine Funktionsstörung des Striatums vielen der wesentlichen Phänotypen des Angelman-Syndroms zugrunde liegen.

Mausstudien haben nicht nur Einblicke in die Mechanismen gewährt, die das AS verursachen, sondern auch die Entwicklung von Therapien wie der ASO-Therapie erleichtert. Der Schlüssel zu diesem Erfolg ist, dass AS-Mäuse die menschliche Erkrankung sehr gut nachahmen (z. B. Probleme mit der motorischen Koordination, Epilepsie, Verhaltensprobleme).

Ich habe auch darauf hingewiesen, dass alle unsere Mausstudien einen Schwachpunkt aufweisen, da alle unsere Mäuse eine UBE3A-Mutation tragen.

Bei AS-Patienten haben nur 15 % der Patienten eine UBE3A-Mutation. Daher haben wir nun auch untersucht, ob Mäuse die UPD- und Imprinting-Mutationen (ICD) nachahmen, die bei einigen AS-Patienten vorhanden sind. Zu guter Letzt haben wir nun **ein neues Mausmodell** entwickelt, das auf der **großen 15q11-13-Deletion basiert**, die bei den meisten AS-Patienten zu finden ist. Dies wird es uns ermöglichen, noch besser für das Angelman-Syndrom beim Menschen ein Modell zu entwickeln und bessere Behandlungsmöglichkeiten zu finden.



Stormy Chamberlain, PhD

Roche

Koordinierte Regulierung von UBE3A-ATS und UBE3A

Kein Abstract verfügbar.

Anmerkungen

Stormy Chamberlain ist außerordentliche/außerplanmäßige Professorin, und ihr Labor verwendet induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC), um Störungen der menschlichen Prägung als Modell nachzustellen und zu untersuchen. In ihrem Vortrag sprach sie über die Untersuchung der folgenden Forschungsfragen.

1. Wie läuft die Prägung bei AS ab? 15q11-q13 ist ein komplexer Locus. Kodierende und nicht-kodierende Gene werden allelspezifisch reguliert. Die DNA-Methylierung an PWS-IC geschieht in der mütterlichen Keimbahn und wird in allen somatischen Zellen beibehalten – dies führt zur Expression mehrerer kodierender und nicht-kodierender Gene ausschließlich durch das väterliche Allel. Die Prägung von UBE3A findet nur in reifen Neuronen statt und ist auf die neuronspezifische Expression von UBE3-ATS zurückzuführen.

2. Wie wird die Kollision der beiden Züge UBE3A-ATS und UBE3A verhindert: Wie heben ASOs die Dysfunktion von UBE3A auf? Wenn ASOs auf eine RNA abzielt, die bereits transkribiert wurde, wie wird dadurch die "Kollision" verhindert?
    - Erfordert die UBE3A-Aktivierung in AS-Neuronen die Entkopplung von RNA Pol II?
    - Entwicklung einer ASO, die unmittelbar auf SNORD 109B abzielt
    - Hypothetisch würde dies verhindern, dass sich XRN2 von RA Pol II abkoppelt.

Hanoch Kaphzan, PhD

Universität von Haifa, Sagol-Abteilung für Neurobiologie, Israel

Angelman-Syndrom, Erkenntnisse aus bioinformatischen Analysen und die Rolle der Redox-Homöostase in der frühen Gehirnentwicklung

Schlüsselwörter: ROS, Angelman-Syndrom, neurologische Entwicklung, Mitochondrien.

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine genetisch bedingte neurologische Entwicklungsstörung, die bei etwa 1:15.000 Lebendgeburten auftritt und durch den Verlust der mütterlichen Kopie des UBE3A-Gens verursacht wird. Das AS ist gekennzeichnet durch Entwicklungsstörung, mangelnde Sprachfähigkeit, motorische Störungen, Epilepsie, autistische Züge und ein einzigartiges Verhaltensprofil mit fröhlichem Auftreten. Trotz des offensichtlichen Zusammenhangs zwischen der UBE3A-Expression und neurologischen Entwicklungsstörungen ist bisher nur sehr wenig über die zellulären Wege bekannt, die die UBE3A-Expression mit AS-Merkmalen im Allgemeinen und während der Neuroentwicklung im Besonderen verbinden. Ziel der vorliegenden Studie war es, die funktionellen Auswirkungen des Verlusts von Ube3a während der embryonalen Neuroentwicklung zu untersuchen. Wir fanden heraus, dass embryonale neurale Vorläuferzellen mit AS eine veränderte apoptotische Kapazität und mitochondriale Stoffwechselabweichungen, wie Reactive oxygen species (ROS / Reaktive Sauerstoff-Spezies), aufweisen. ROS spielen eine wichtige Rolle in Signalwegen und bei der Regulierung physiologischer Funktionen und der Entwicklung. Da die Mitochondrien eine der wichtigsten Quellen für körpereigene ROS sind, haben wir untersucht, wie die Veränderung der Expression von UBE3A zu mitochondrialen Anomalien führt, die verschiedene zelluläre Prozesse (wie Apoptose = Form des programmierten Zelltods, Proliferation, oxidativen Stress und ROS-Akkumulation) beeinflussen. Diese Studie hat gezeigt, dass die Dysregulation von UBE3A im späten Embryonalstadium zu erhöhten Werten von ROS führt, was wiederum zelluläre Prozesse wie Apoptose und Proliferation beeinträchtigt, die für eine normale Gehirnentwicklung erforderlich sind.

Ramanathan Narayanan, PhD

Roche

Charakterisierung des mICD-Mausmodells für das AS

Schlüsselwörter: mICD-Mäuse, UBE3A-Protein, Modellierung (Darstellung als Modell), Mausmodelle

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine schwere neurologische Entwicklungsstörung mit einer geschätzten Häufigkeit von 1 zu 20.000. Menschen mit AS weisen starke Defizite in der Fein- und Grobmotorik, fehlende Sprache, geistige Behinderung und abnormales Verhalten auf (Williams et al., 2006). Darüber hinaus haben 80 % der Patienten Epilepsie und Schlafprobleme (Williams et al., 2006; Bindels-de Heus et al., 2019). Derzeit gibt es nur eine symptomatische Behandlung, die in erster Linie auf die Verringerung der Anfälle und die Verbesserung des Schlafs abzielt. Das AS wird durch das Fehlen eines funktionellen mütterlicherseits abgeleiteten UBE3A-Proteins verursacht. Dies ist auf eine Deletion in der Region 15q11-q13 [DEL, >75 % der AS-Patienten], Imprinting-Defekte, die das AS-Imprinting-Center (ICD) betreffen, eine väterliche uniparentale Disomie von Chromosom 15 (UPD) und Mutationen zurückzuführen, die speziell das UBE3A-Gen betreffen (Buiting et al., 2016). Aktuelle Mausmodelle, die in der AS-Forschung verwendet werden, beziehen sich bezüglich der Pathophysiologie des AS auf UBE3A-Modelle und befassen sich nicht mit den Expressi-

onsänderungen anderer Gene im 15q.11-13-Lokus. Dies schränkt das Potenzial ein, Unterschiede in der therapeutischen Reaktion auf aktuelle Strategien, die auf das UBE3A zielen, zu untersuchen, und behindert die Identifizierung neuer Therapeutika/Ko-Therapeutika.

Hier haben wir eine Mauslinie untersucht, die eine Mutation aufweist, die das AS-PWS Prägezentrum betrifft (Lewis et al., 2019), und somit die mICD- und UPD-AS-Mutation nachbildet. Die mICD-Mäuse zeigten eindeutige Defizite, wie sie zuvor für Ube3a-Mäuse berichtet wurden (Jiang et al. 1998; Sonzogni et al., 2019), wie z. B. ein erhöhtes Körpergewicht, ein verringertes Gehirngewicht, eine beeinträchtigte Rotarod-Leistung, ein verringertes Vergraben von Murmeln, einen verminderten Nestbau und eine erhöhte Unbeweglichkeit sowie ein Umklammern der Hinterbeine beim Schwanzaufhängungstest. Diese Verhaltensanomalien gingen mit einem Verlust des UBE3A-Proteins im Kortex und einer bi-allelischen Expression des Genclusters Ube3a-ATS, Mkrn3-Snord115 einher. In weiteren Experimenten soll die Expression von UBE3A in neonatalen mICD-Mäusen durch die Anwendung von Antisense-Oligonukleotiden (ASOs), die auf Ube3a-ATS abzielen, wiederhergestellt und die Verhaltens-/Molekularphänotypen im Erwachsenenalter untersucht werden.

Eine solche umfassende Analyse von Mausmodellen, die alle AS-Subtypen abdeckt, wird die Erfolgsquote bei der Umsetzung präklinischer Erkenntnisse in die Klinik erhöhen, indem sie Unterschiede in der Dosierung und Wirksamkeit bewertet und zu therapeutischen Strategien führt, die nicht auf Ube3a abzielen.

Ugo Mayor, Dr.
Universität des Baskenlandes UPV/EHU, Abteilung für Biochemie, Spanien

UBE3A-induzierte Veränderungen der Ubiquitinierung im Gehirn, aufgeklärt durch Proteomics

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung mit komplexer Symptomatik, die durch den Verlust der mütterlichen Allelexpression eines einzigen Gens im Gehirn, der Ubiquitin-E3-Ligase UBE3A, verursacht wird. Die dem AS zugrunde liegende genetische Basis und die Phänotypen, die sowohl beim Menschen als auch in Tiermodellen des AS beobachtet werden, sind bereits ausführlich beschrieben worden. Die molekularen Mechanismen, die durch die Ubiquitinierung von UBE43A im Gehirn reguliert werden, sind jedoch nach wie vor sehr schwer zu verstehen.

Frühere Studien haben über eine Reihe von Proteinen berichtet, deren Häufigkeit oder Aktivität in AS-Modellen verändert ist, was auf verschiedene Signalwege in der Physiopathologie des AS hindeutet. Die identifizierten Signalwege könnten aber auch weiter stromabwärts von UBE3A-Ubiquitinierungsereignissen verändert sein. Hier liefern wir den ersten proteomischen Bericht über Ube3A-vermittelte Ubiquitinierungsereignisse in einem Säugetiergehirn. Dazu haben wir sowohl unser bioUb-Mausmodell als auch einen neuen Mausstamm verwendet, der die UBE3A-Konzentration nur leicht erhöht. Mehrere Proteine, von denen bekannt ist, dass sie am Transport und an der Aufrechterhaltung von Neurotransmitter-

Rezeptoren beteiligt sind, sowie Proteine, die die Signale dieser synaptischen Rezeptoren weiterleiten, werden durch UBE3A ubiquitiniert. Die identifizierten Proteine spielen eine Rolle bei höheren geistigen Funktionen, Langzeitpotenzierung, Krampfanfällen und neurologischen Entwicklungsstörungen, da sie an den BDNF-RAS/ERK- und TSC/mTOR-Signalwegen beteiligt sind. Eine reduzierte Ubiquitinierung dieser Proteine ist zu erwarten, wenn der UBE3A-Spiegel bei Angelman-Patienten niedriger ist, so dass ihre Identifizierung der Schlüssel zu neuen therapeutischen Strategien zur Behandlung von AS sein könnte. Weitere Arbeiten werden erforderlich sein, um zu charakterisieren, wie UBE3A jedes dieser vielfältigen regulatorischen Ereignisse im menschlichen Gehirn organisiert.

Ramiro Almeida, PhD
Institut für Biomedizin, Abteilung für Medizinische Wissenschaften,# Universität Aveiro, Portugal

Die Rolle von UBE3A bei der Bildung und Funktion von Synapsen

Dem Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) wird eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung, Erhaltung und Funktion von Nervenzellen zugeschrieben. Neuere Studien zeigen, dass die Kontrolle des Proteinumsatzes durch das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) lokal an Synapsen stattfindet. Tatsächlich sind ubiquitinierte Proteine in der NMJ (Drosophila melanogaster larval neuromuscular junction) stark angereichert, wobei Aggregate von Ubiquitin (Ub)-Konjugaten die aktive Zone umgeben. Darüber hinaus umfasst das präsynaptische ubiquitinierte Proteom sowohl Struktur- und Signalproteine als auch Proteine mit bekannter Rolle in der Synaptogenese. Wir haben kürzlich gezeigt, dass die Hemmung des Proteasoms die Bildung neuer präsynaptischer Endigungen induziert. Wir konnten zeigen, dass die Hemmung des Proteasoms speziell in Axonen zu einer Zunahme der Anzahl präsynaptischer Endigungen führt. Außerdem sind diese neu gebildeten Synapsen funktionell. Schließlich beobachteten wir, dass bei der Bildung von axo-dendritischen Synapsen das Proteasom lokal gehemmt wird, und zwar vor der Bildung präsynaptischer Endigungen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine lokalisierte Wirkung des Proteasoms eine entscheidende Rolle spielt und, was noch wichtiger ist, dass polyubiquitinierte Proteine die Bildung präsynaptischer Boutons regulieren. UBE3A kodiert für eine Ubiquitin-Ligase, ein Protein, das normalerweise Substrate mit Ubiquitin-Anteilen versieht und deren Schicksal bestimmt. Auf molekularer und zellulärer Ebene ist das AS durch ein verzögertes Zeitfenster der Synapsenbildung und eine schlechte Verfeinerung der synaptischen Konnektivität gekennzeichnet. Bei Mäusen, bei denen die mütterliche Ube3A-Kopie nicht exprimiert wird, sind die Langzeitpotenzierung, die exzitatorische synaptische Übertragung und die erfahrungsabhängige Reifung der neuronalen Schaltkreise beeinträchtigt. Insgesamt ist die Gehirnfunktion in der frühen Entwicklungsphase stark beeinträchtigt, was darauf hindeutet, dass die anfängliche Verdrahtung der neuronalen Schaltkreise nicht richtig erfolgt. Die Rolle von Ube3A bei der Synapsenbildung ist jedoch nur unzureichend bekannt. Wir haben beobachtet, dass die Deletion von Ube3A zu einer Abnahme der Anzahl von Synapsen und Vglut1-Punktierungen führt, was darauf hindeutet, dass Ube3A für die Bildung präsynaptischer Cluster erforderlich ist. Diese Ergebnisse enthüllen einen neuen, mit Ube3A verbundenen Mechanismus, der die Bildung präsynap-

tischer Zentren vor Ort steuert. Zukünftige Studien werden Aufschluss über die Rolle von Ube3A bei der Synapsenbildung geben.

Mattijs Punt
Abteilung für Neurowissenschaften, Ben Distel Lab, Rotterdam Niederlande

Der Einfluss von UBE3A auf die Funktion des Proteasoms

Mattijs Punt[1,2] , Isabell a Zampeta[1,2] , Thomas van Nes[1,2] , Ben Distel[1,2] , Ype Elgersma[1,2]

[1]Abteilung für klinische Genetik und Abt. für Neurowissenschaften, Erasmus MC, 3015 GD Rotterdam, Niederlande,[2] *ENCORE* Expertise Center for Neurodevelopmental Disorders, Erasmus MC, 3015 CN, Rotterdam, Niederlande

Jede Zelle im menschlichen Körper ist mit einem Mechanismus ausgestattet, um nicht mehr benötigte Proteine loszuwerden. Dieser Mechanismus wird als Ubiquitin-Proteasom-System bezeichnet. Das UBE3A-Protein spielt in diesem System eine sehr wichtige Rolle, denn es erzeugt ein Signal (wir nennen dieses Signal Ubiquitinierung) auf Proteinen, die abgebaut werden müssen, so dass der Rest des Systems diese Proteine erkennt. Proteine, die dieses Signal von UBE3A erhalten haben, werden zu einem großen Komplex in der Zelle (dem Proteasom) transportiert, wo diese Proteine abgebaut werden. Wir wissen schon seit langem, dass UBE3A diese Ubiquitin-Signale nur bei einer Untergruppe von Proteinen erzeugt, und dass diese Proteine nicht (oder weniger effizient) abgebaut werden, wenn UBE3A diese Aufgabe nicht erfüllen kann. Allerdings verstehen wir die Konsequenzen noch nicht vollständig, und wir glauben, dass wir noch nicht alle Proteine entdeckt haben, die UBE3A ubiquitiniert, so dass vieles noch ungewiss ist! In unserem Labor haben wir einige Beweise gefunden, die zeigen, dass die Menge der Teile, aus denen das Proteasom besteht - der Komplex, der für den Abbau ubiquitinierter Proteine verantwortlich ist - in Zellen, die kein UBE3A haben, anders ist als in Zellen, die es haben. Aufgrund dieser Beobachtung haben wir die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass - da Zellen ohne UBE3A (wie die Zellen von AS-Patienten) unterschiedliche Mengen dieser Proteasomteile aufweisen - dies vielleicht zu Veränderungen in der Geschwindigkeit führt, mit der (ubiquitinierte) Proteine in diesen Zellen (durch das Proteasom) abgebaut werden. Wir werden diese Hypothese mit Hilfe eines spezifischen Reporterproteins testen, dessen Spiegel wir im Laufe der Zeit messen können, um eine Vorstellung davon zu bekommen, wie schnell es abgebaut wird. Diese Experimente werden uns mehr über die Effizienz des Proteasoms und die Art und Weise, wie UBE3A darauf einwirkt, verraten. Insgesamt werden diese Experimente die ersten von vielen weiteren sein, bei denen die Wirkung von UBE3A auf das Proteasom im Mittelpunkt stehen wird.

Kurzvorträge

Matteo Fossati, *Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italien*

UBE3A-abhängige Regulierung der synaptischen Entwicklung: Bedeutung für die Pathogenese neurologischer Entwicklungsstörungen

Das UBE3A-Gen kodiert für eine E3-Ubiquitin-Ligase und ist entscheidend für die ordnungsgemäße Gehirnfunktion. Genetische Defekte von UBE3A führen zu pathologischen Phänotypen. Der Verlust von UBE3A verursacht das Angelman-Syndrom (AS), eine schwere neurologische Entwicklungsstörung, die durch intellektuelle Beeinträchtigung, motorische Defizite und Krampfanfälle gekennzeichnet ist, während eine Überexpression oder erhöhte Aktivität von UBE3A mit Autismus in Verbindung gebracht wird. Obwohl beträchtliche Anstrengungen unternommen wurden, um die molekularen Grundlagen der UBE3A-Funktion in Neuronen zu entschlüsseln, sind die pathogenen Mechanismen dieser neurologischen Entwicklungsstörungen noch immer kaum verstanden. Aus diesem Grund zielen die derzeitigen Therapien lediglich auf die Linderung der Symptome ab. In diesem Projekt untersuchen wir die Auswirkungen des Verlusts von UBE3A (und ahmen damit die genetischen Veränderungen des Angelman-Syndroms nach) auf die Regulierung der synaptischen Entwicklung in vivo. Zu diesem Zweck kombinieren wir die In-utero-Elektroporation zur Inaktivierung von UBE3A in spärlichen pyramidalen Neuronen mit konfokaler und superauflösender Mikroskopie, um die Rolle von UBE3A bei der Bildung, Reifung und funktionellen Organisation von exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen bis auf die Nanoskala zu untersuchen. Wie bereits von anderen Gruppen berichtet, bestätigen unsere Ergebnisse, dass der Verlust von UBE3A die Bildung von erregenden Synapsen beeinträchtigt. Darüber hinaus deuten unsere Daten darauf hin, dass UBE3A den Aufbau und die Reifung spezifischer Subtypen von hemmenden Synapsen auf zellautonome Weise entscheidend reguliert. Wichtig ist, dass der In-utero-Ersatz von endogenem Ube3a durch einzelne menschliche UBE3A-Isoformen darauf hinweist, dass die Entwicklung einzelner Synapsen-Subtypen selektiv durch unterschiedliche Isoformen (die in verschiedenen subzellulären Kompartimenten lokalisiert sind) gesteuert wird. Zusammengenommen deuten unsere vorläufigen Ergebnisse darauf hin, dass die einzelnen Isoformen von UBE3A verschiedene Aspekte der Entwicklung von erregenden und hemmenden Synapsen durch zellautonome Mechanismen regulieren und letztlich dazu beitragen, das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung auf der Ebene der einzelnen Zelle festzulegen.

Carina Maranga, *Universidade de Lisboa, Portugal*

Modellierung von Mega-Deletionsfällen des Angelman-Syndroms mit Hilfe stammzellbasierter Technologie

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine unheilbare neurologische Entwicklungsstörung, die durch das Fehlen eines funktionsfähigen UBE3A-Proteins in den Nervenzellen verursacht wird, was sich in einer ausgeprägten Entwicklungsstörung, Sprachstörungen, Ataxie und Epilepsie äußert. Aus Patienten gewonnene induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) bieten die Möglichkeit, in vitro Modelle der Krankheit auf menschlicher Basis zu erzeugen, die sich für die Untersuchung der molekularen Ursachen und die Erprobung therapeutischer Ansätze eignen. Das Hauptziel unserer Arbeit ist es, mit Hilfe dieser Stammzellmodelle zu einem besseren Verständnis von AS beizutragen, wobei wir uns derzeit auf die häufigste

genetische Ursache von AS konzentrieren, eine große Deletion der chr15q11-q13-Deletion, auch Megadeletion genannt. Unsere Arbeiten konzentrieren sich auf die Generierung von regionalisierten hirnorganoiden Modellen, während wir das derzeitige Portfolio an von Patienten stammenden iPSCs erweitern, um die Robustheit unserer Ergebnisse durch In-vitro-Modellierung dieses Syndroms zu erhöhen. Wir haben uns auf Organoidmodelle des Kleinhirns konzentriert, da wir davon ausgehen, dass das Kleinhirn bei AS betroffen sein könnte, da Ataxie eines der charakteristischen Merkmale des AS ist. Wir haben Kleinhirnorganoide aus zwei von Megadeletions-Patienten stammenden iPSC-Linien erzeugt, die eine normale Kleinhirnentwicklung und UBE3A-Prägung rekapitulierten. Die aus Megadeletion abgeleiteten Kleinhirnorganoide wiesen durchweg eine reduzierte Größe und eine Vergrößerung des Kleinhirnneuroepithels sowie eine verringerte Expression von Vorläuferzellen für erregende und hemmende Kleinhirnneuronen auf. Die funktionelle Analyse durch Kalzium-Imaging und elektrophysiologische Studien zeigte funktionelle Defekte der Kleinhirnneuronen mit einem hohen Grad an Unreife und einem erregenden Phänotyp. Mit diesen Daten konnte erstmals in einem humanisierten Modell gezeigt werden, dass eine Funktionsstörung des Kleinhirns zur Krankheitssymptomatik beitragen kann. Um diese Ergebnisse zu untermauern, haben wir eine neue iPSC-Linie generiert und charakterisiert, die von einem weiblichen Säugling mit AS stammt, der eine Megadeletion aufweist. Wir zeigen, dass diese neue iPSC-Linie Pluripotenzmarker exprimiert, zu einer dreistufigen In-vitro-Differenzierung fähig ist und die epigenetische Stabilität am geprägten chr15-Locus beibehält. Diese neue Zelllinie, die der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung steht, wird dazu beitragen, die Zahl der präklinischen Stammzellmodelle des AS zu erhöhen und die stammzellbasierte Forschung für therapeutische Fortschritte im Zusammenhang mit dem Angelman-Syndrom zu fördern.

Eugenie Suter, *Roche*

Entwicklung von Skalen für den Gesamteindruck des Dup15q-Syndroms, die von Klinikern und Betreuungspersonen erstellt wurden

ZIELE: Um die Entwicklung neuer Therapien zu unterstützen, werden klinische Ergebnismessungen für das Dup15q-Syndrom benötigt. Ziel war es, standardisierte Skalen für den Gesamteindruck zu entwickeln, mit denen der Schweregrad und die Veränderungen klinisch relevanter Symptome und funktioneller Beeinträchtigungen beim Dup15q-Syndrom bewertet werden können, und zwar sowohl von Ärzten als auch von Betreuungspersonen.

METHODEN: Die Skalen zur Bewertung des Schweregrads (CGI-S) und der Veränderung (CGI-C) des Dup15q-Syndroms durch den Arzt sowie die begleitenden Skalen zur Bewertung durch den Betreuer (CaGI-S und CaGI-C) wurden auf der Grundlage der Skalen für den globalen Eindruck des Arztes beim Angelman-Syndrom (SAS-CGI) und der Skala zur Bewertung durch den Betreuer beim Angelman-Syndrom (CASS) modifiziert. Obwohl es sich um unterschiedliche Syndrome handelt, erlaubte die Überschneidung der neurologischen Manifestationen bei AS und Dup15q-Syndrom eine Modifikation der SAS-CGI- und CASS-Skalen für das Dup15q-Syndrom. Die Kernsymptome und Auswirkungen wurden mit dem Entwurf eines konzeptionellen Modells des Dup15q-Syndroms verglichen, das von einem Vertreter der *Dup15q-Allianz* und einem klinischen Experten entwickelt wurde. Klinische Experten wurden konsultiert, um sicherzustellen, dass die Instrumente die relevanten Symptome und die damit verbundenen Auswirkungen auf die funktionellen Fähigkeiten erfassen.

ERGEBNISSE: Die neuen Skalen enthielten dieselben Symptombereiche wie der SAS-CGI und der CASS, aber ihre klinischen und verhaltensbezogenen Beschreibungen wurden angepasst, um das Spektrum der Symptom-Manifestationen des Dup15q-Syndroms widerzuspiegeln. Der Dup15q-CGI und der CaGI bewerten: Anfälle, expressive Kommunikation, Feinmotorik, Grobmotorik, Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Interaktion, maladaptive Verhaltensweisen und Schlaf; ein globales Item wurde aufgenommen, um den Gesamtschweregrad von Dup15q zu bewerten. Es wurden standardisierte klinische Bewertungen von Schweregrad-Kriterien entwickelt, um die Interrater-Reliabilität (Übereinstimmung zwischen Ergebnissen verschiedener Beobachter) zu optimieren und ein gleiches Maß an klinischer Bedeutung für 1-Einheiten-Veränderungen auf der Skala zu gewährleisten. Der Abrufzeitraum wurde von 2 Wochen bei den SAS-CGI-Skalen auf 7 Tage bei den Dup15q-CGI-Skalen angepasst.

FAZIT: Die Dup15q-CGI- und CaGI-Skalen sind die ersten Instrumente zur Erfassung klinisch relevanter Konzepte des Dup15q-Syndroms. Die Skalen werden in Interventionsstudien eingesetzt, um ihre Messeigenschaften zu bewerten und weitere Verfeinerungs- und Validierungsschritte festzulegen.

Adriana Vieira, *iMM-JLA, Portugal*

Korrektur einer UBE3A-Mutation in von Patienten stammenden iPSCs als isogene Kontrolle zur Untersuchung der zerebellären Dysfunktion beim Angelman-Syndrom.

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene neurologische Entwicklungsstörung, die sich unter anderem durch Entwicklungsstörung, Sprachstörungen, Epilepsie und Ataxie auszeichnet. Das AS wird durch einen Mangel an UBE3A-Expression im Gehirn verursacht. UBE3A ist ein geprägtes Gen, das bei der neuronalen Reifung auf der väterlichen Kopie inaktiv ist, so dass die Expression dieses Gens in den Neuronen ausschließlich mütterlicherseits erfolgt. 10 bis 20 % der AS-Fälle sind die Folge von Mutationen innerhalb des mütterlichen UBE3A-Allels.

Patienten mit UBE3A-Mutationen zeigen einen vergleichsweise milderen Phänotyp, insbesondere im Vergleich zu Patienten mit Megadeletionen, bei denen neben UBE3A 12-16 Gene deletiert sind, die hemizygotisch sind und nur vom väterlichen Allel exprimiert werden. Ein Vergleich zwischen UBE3A-Mutationen und Megadeletionsfällen des AS wird es ermöglichen zu verstehen, welche Phänotypen auf den alleinigen Verlust von UBE3A oder auf die Haploinsuffizienz der gesamten chr15q11-13 deletierten Region zurückzuführen sind.

Jüngste Fortschritte in der Technologie der induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) und der neuronalen In-vitro-Differenzierung haben sich als vielversprechende In-vitro-Modelle erwiesen, die eine detaillierte Erforschung der molekularen und zellulären Aspekte des AS in einer zuverlässigen und verständlichen Weise ermöglichen. Die Verwendung von iPSC-Linien, die von Patienten stammen, ermöglicht die Gewinnung patientenspezifischer krankheitsrelevanter neuronaler Zellen.

Wir nutzten die AS-Δ3X iPSC-Linie (Stanurova et al. 2016), die eine UBE3A-Mutation aufweist, um AS-spezifische Phänotypen in Kleinhirnorganoiden zu untersuchen. Die AS-Δ3X-Linie wurde von einer Patientin mit einer 3-Nukleotid-Deletion im Exon 4 des mütterlichen UBE3A abgeleitet, die ein nicht-funktionelles Protein erzeugt, dem die Aminosäure G538 fehlt. AS-Δ3X-abgeleitete Kleinhirnorganoide weisen während der Differenzierung eine ge-

ringere Größe als die Kontrollorganoide auf, was jedoch nicht mit einer veränderten Zellproliferation oder einem veränderten Zelltod korreliert. Von der UBE3A-Mutation abgeleitete Organoide zeigten auch eine verringerte Expansionsrate des Kleinhirn-Neuroepithels, Defekte bei der zerebellären Bindung, verzögerte neuronale Reifung und beeinträchtigte Funktionalität.

Wir waren in der Lage, relevante Unterschiede zwischen AS- und Kontrollorganoiden aufzudecken. Allerdings waren diese Linien nicht isogen und wir konnten die Auswirkungen der genetischen Heterogenität auf die oben genannten Phänotypen nicht kontrollieren. Um dieses Problem zu umgehen, erzeugten wir eine isogene Kontrolllinie, indem wir die krankheitsverursachende 3-Nukleotid-Deletion im mütterlichen UBE3A-Allel mittels CRISPR/Cas9-Technologie korrigierten. Nach dem Screening wurden 15 korrigierte Klone erhalten (5,7 % Effizienz der HDR).

Wir werden den aktuellen Stand der Charakterisierung und Validierung dieser Linien vorstellen. Da die korrigierten Linien denselben genetischen Hintergrund haben wie die AS-Δ3X-Linie, werden sie die Identifizierung von AS-Krankheitsphänotypen bei der zerebellären Differenzierung erleichtern und potenzielle neue therapeutische Ziele für das Angelman-Syndrom aufdecken.

Diese Forschungsarbeit wurde mit finanzieller Unterstützung der Fundação Amélia de Mello durch das Stipendium "Pedro Maria José de Mello Costa Duarte" 2019 für die Erforschung des Angelman-Syndroms durchgeführt.

KLEINE MOLEKÜLE: THERAPEUTISCHES POTENZIAL VON UNCILENCER 53

Hanna Vihma

Neurowissenschaftliches Zentrum, Abteilung für Zellbiologie und Physiologie
UNC School of Medicine, Zellbiologie und Physiologie, Chapel Hill, USA
Mitglied im Labor von Ben Philpot

Behandlungsstrategie für das Angelman-Syndrom

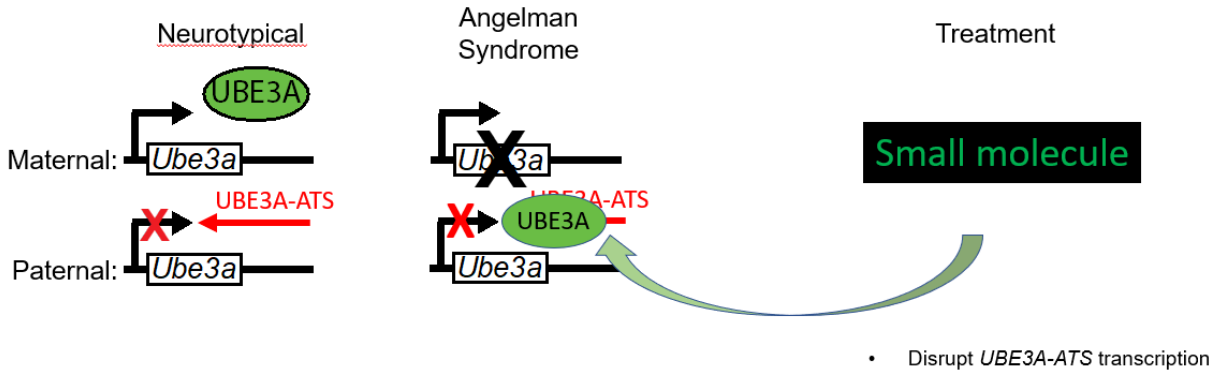
Abstract: Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die durch Mutationen oder Deletionen des mütterlichen Allels der Ubiquitin-Proteinligase E3A (Mensch/Maus-Gen UBE3A/Ube3a) verursacht wird. Da die väterlicherseits vererbte Kopie von UBE3A intakt ist, aber in den meisten reifen Neuronen durch eine lange nicht-kodierende Antisense (UBE3A-ATS) epigenetisch inaktiviert wurde, führt der mütterliche Allelverlust von funktionellem UBE3A zu einer weitgehenden Verarmung des UBE3A-Proteins im Gehirn. Diese einzigartige epigenetische Biologie legt nahe, dass die Aktivierung des ruhenden väterlichen Allels von UBE3A eine transformative Behandlung für AS bieten könnte. Wir haben bereits die Machbarkeit dieses Ansatzes demonstriert, indem wir gezeigt haben, dass Topoisomerase-Inhibitoren wie Topotecan das väterliche Ube3a-Allel in Neuronen von AS-Modellmäusen erfolgreich reaktivieren können. Probleme mit der Toxizität und der Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem haben jedoch das Potenzial von Topoisomerase-Inhibitoren für die Behandlung von AS eingeschränkt, so dass die Suche nach neuartigen kleinen Molekülen, die Ube3a aktivieren, immer dringlicher wurde. In unseren Bemühungen, neue potenzielle AS-Therapeutika zu entdecken und zu entwickeln, entdeckten wir in einem High-Content-Screening einen potenziellen Unsilencer (Aktivierer) namens UNCilencer53. Wir konnten zeigen, dass UNCilencer53 wie Topotecan die väterliche UBE3A mRNA- und Proteinkonzentration signifikant erhöht und Ube3a-ATS in primären Neuronen von AS-Modellmäusen herunterreguliert. UNCilencer53 wirkt jedoch nicht durch die Hemmung von Topoisomerasen, wodurch es sich von zuvor identifizierten Unsilencern wie Topotecan unterscheidet und eine neue Behandlungsstrategie bietet. Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass die nicht-invasive periphere Verabreichung von UNCilencer53 das väterliche Ube3a in Mäuseneuronen wirksam aktiviert und eine hirnweite Expression des UBE3A-Proteins in AS-Modellmäusen bewirkt, ohne dass dabei eine Toxizität zu beobachten ist. Um schließlich die klinische Relevanz unserer Ergebnisse zu demonstrieren, haben wir gezeigt, dass UNCilencer53 das väterliche UBE3A in von AS-Patienten stammenden Neuronen wirksam aktiviert und damit das translationale Potenzial unseres Ansatzes demonstriert. Somit haben unsere Ergebnisse das Potenzial, eine niedermolekulare Behandlung für das AS voranzutreiben, die sicher ist, nicht invasiv verabreicht wird und in der Lage ist, die väterliche UBE3A im gesamten Gehirn zu aktivieren und somit bedeutende Verbesserungen für Menschen mit AS zu erzielen.

Anmerkungen

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, das therapeutische Potenzial von UNCilencer 53 als künftige Behandlung für AS zu untersuchen.

Hintergrund: Genetisches Imprinting von UBE3A führt zum Verlust von UBe3A beim AS.

Genreaktivierungsstrategie zur Behandlung des Angelman-Syndroms durch kleine Moleküle als Therapie. Es könnten kleine Moleküle oder CRISPR-Cas verwendet werden. Kleine Moleküle unterbrechen die UBE3A-ATS-Transkription. Der Vorteil des Unsilencing-Ansatzes besteht darin, dass man sich nicht um eine Überexpression von UBE3A kümmern muss.



Ube3a unsilencers Version 1.0: Topoisomerase-Inhibitoren aktivieren Ube3a in Neuronen

Beispiel: *In vivo Unsilencing des väterlichen Ube3a durch Topotecan (durch intrathekale Injektion in das Rückenmark, wie in Zylka et al., Neuron, 2008 beschrieben)*

1 Jahr nach Topotecan-Behandlung, ziemlich toxisch (z. B. Neutropenie), mäßige ZNS-Penetranz, aktive Extrusion aus dem ZNS, Langlebigkeit im Kortex unbekannt.

Erfordernisse: Es besteht ein echter Bedarf an verbesserter ZNS-Verabreichung, sichereren ZNS-Wirkstoffen und mechanistischen Erkenntnissen.

Ube3a-Unsilencer Version 2.0: Identifizierung eines neuen Ube3a-Unsilencers

Wie Topotecan aktiviert UNCilencer53 das väterliche Ube3a. UnCilencer53 erhöht den väterlichen UBE3A-Proteinspiegel. UNCilencer53 erhöht den väterlichen UBE3A-Proteinspiegel. UNCilencer53 senkt den Ube3a-ATS-Spiegel.

Kann die systemische Verabreichung von UNCilencer53 das väterliche Ube3a in vivo aktivieren?

- Die systemische Verabreichung von UNCilencer53 führt zu einer weitgehenden Aktivierung des ruhenden väterlichen Ube3a im AS-Mausmodell: hippocampales Unsilencing.
- Die systemische Verabreichung von UNCilencer53 führt zu einer weitgehenden Aktivierung des ruhenden väterlichen Ube3a im AS-Mausmodell: kortikales Unsilencing
- Die systemische Verabreichung von UNCilencer53 führt zu einer weitgehenden Aktivierung des ruhenden väterlichen Ube3a im AS-Mausmodell: zerebellares Unsilencing

- Die systemische Verabreichung von UNCilencer 53 führt zu einem schnellen und weitgehenden Anstieg des väterlichen Ube3a mRNA-Spiegel in AS-Modellmäusen.

Haben keine Toxizität in vivo gefunden... kennen den Mechanismus nicht→ im Dunkeln, aber es funktioniert nicht wie Topotecan

Zukünftige Studien:

Behebt die systemische Verabreichung von UNCilencer53 physiologische und Verhaltensdefizite bei Mäusen des AS-Modells? --< Getestet werden Verhalten bei Nestbau, Bewegung im freien Gelände und Rundlauf

Therapeutisches Potenzial für das Angelman-Syndrom?

UNCilencer53 reduziert die *Ube3a-ATS* und erhöht die *UBE3A* mRNA des väterlichen Allels in Neuronen von AS-Personen

Schlussfolgerungen:

- Wir haben mit Hilfe eines High-Content-Screening-Tests einen neuen Ube3a-Unsilencer UNCilencer53 identifiziert
- UNCilencer53 regelt Ube3a-ATS herunter und erhöht den mRNA- und Proteingehalt des väterlichen Allels Ube3a in vitro
- Systemische Verabreichung von UNCilencer53 führt zu einer weitgehenden Aufhebung der väterlichen Ube3a-Silencing-Funktion im Gehirn einer AS-Modellmaus
- UNCilencer53 reguliert die Ube3a-ATS und erhöht die UBE3A mRNA des väterlichen Allels in Neuronen von AS-Personen

Zukünftige Richtungen:

- Ermittlung des Wirkmechanismus, durch den UNCilencer53 das väterliche Ube3a aktiviert
- Ermittlung der Dauer des Unsilencing (Aktivierung) des väterlichen Ube3a in AS-Modellmäusen durch UNCilencer53
- Prüfung der Hypothese, dass die periphere Verabreichung von UNCilencer53 die physiologischen und verhaltensbezogenen Defizite von AS-Modellmäusen behebt

Anmerkungen:

- In vivo wurde keine Toxizität festgestellt
- Der genaue Mechanismus ist noch nicht, aber es wirkt nicht wie Topotecan
- In Zukunft: Test auf Verhalten, Nestbau, Freigelände

Angelman-Syndrom und Links zu anderen Erkrankungen

Rajini Rao

Johns Hopkins, Physiologie, Johns Hopkins Medizin, Baltimore, USA

Ist das Angelman-Syndrom eine Störung der organellären Ionenhomöostase? Einblicke in das Christianson-Syndrom.

Das Christianson-Syndrom (CS) ist eine seltene genetische Störung mit auffälligen Ähnlichkeiten zum Angelman-Syndrom (AS). Die Patienten zeigen ein fröhliches Auftreten, kognitive Defekte, zunehmende Kleinhirndegeneration und Ataxie. Weitere gemeinsame Symptome sind Schlafstörungen und Schmerzunempfindlichkeit. In der Tat wurde das CS ursprünglich als Angelman-like-Syndrom bezeichnet, bevor es nach dem Arzt benannt wurde, der es zuerst beschrieb. Dieser Vortrag baut auf den Gemeinsamkeiten dieser beiden Erkrankungen auf, in der Hoffnung, neue Erkenntnisse über gemeinsame zelluläre und molekulare Signalwege zu gewinnen. Das CS wird durch Funktionsverlust-Mutationen in NHE6 (Genname SLC9A6) verursacht, einem Natrium/Wasserstoff-Austauschprotein in Endosomen, das für die Herstellung des pH-Gleichgewichts innerhalb des sekretorischen und endolysosomalen Weges entscheidend ist. Interessanterweise wurde berichtet, dass der Verlust von Ube3a (das Gen, das beim AS defekt ist) ebenfalls ein pH-Ungleichgewicht in der Sekretion verursacht. Weitere Gemeinsamkeiten mit Ube3a und NHE6 sind Defekte bei der Glykosylierung und Sialyierung von Proteinen. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass eine Störung des organellären pH-Werts einigen der Symptome von AS zugrunde liegen könnte. Dies könnte therapeutisch relevant sein, da es Medikamente gibt, die den pH-Wert in den Kompartimenten verändern können. Abschließend lässt sich sagen, dass es sich lohnen würde, organelläre pH-Defekte in Zellmodellen von AS zu untersuchen.

Gaia Novarino

Institut für Wissenschaft und Technik, Wien, Österreich

Untersuchung der kortikalen Entwicklung aus der Perspektive von Autismus-Spektrum-Störungen

De novo-Funktionsverlustmutationen im Ubiquitin-Ligase-kodierenden Gen Cullin3 (CUL3) führen zu Autismus-Spektrum-Störungen (ASS). In der Maus führt eine konstitutive Cul3-Haploinsuffizienz zu motorischen Koordinationsdefiziten sowie zu ASS-relevanten sozialen und kognitiven Beeinträchtigungen. Die Induktion von Cul3-Haploinsuffizienz im späteren

Leben führt jedoch nicht zu ASS-relevanten Verhaltensweisen, was auf eine wichtige Rolle von Cul3 während eines kritischen Entwicklungsfensters hinweist. Hier zeigen wir, dass Cul3 für die Regulierung der neuronalen Migration essentiell ist und daher konstitutive heterozygote Cul3-Mäuse Anomalien in der kortikalen Laminierung aufweisen. Auf molekularer Ebene haben wir herausgefunden, dass Cul3 die neuronale Migration steuert, indem es die Menge an Plastin3 (Pls3), einem bisher nicht erkannten Akteur der neuronalen Migration, streng reguliert. Darüber hinaus fanden wir heraus, dass Pls3 zellautonom die Zellmigration reguliert, indem es die Organisation des Aktin-Zytoskeletts steuert, und dass seine Menge umgekehrt proportional zur neuronalen Migrationsgeschwindigkeit ist. Schließlich konnten wir nachweisen, dass zelluläre Phänotypen, die mit der Haploinsuffizienz eines Autismus-Gens einhergehen, durch die transkriptionelle Aktivierung des intakten Allels in vitro gerettet werden können, was einen Konzeptnachweis für einen potenziellen therapeutischen Ansatz für ASS darstellt.

STUDIE ZUR LEBENSQUALITÄT - ERASMUS MEDICAL CENTER ROTTERDAM - ENCORE EXPERTISE ZENTRUM

Doesjka Hagenaar

Doktorand
Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychologie & Allgemeine Pädiatrie
ENCORE-Fachzentrum, Rotterdam, Niederlande

Kindliche Merkmale im Zusammenhang mit der Lebensqualität von Kindern und elterlichem Stress beim Angelman-Syndrom (ENCORE Expertise Zentrum)

Es ist nicht viel über die Lebensqualität von Kindern mit AS bekannt. Frühere Studien haben gezeigt, dass der elterliche Stress bei AS erhöht ist. Welche Faktoren beeinflussen jedoch die Lebensqualität eines Kindes und den elterlichen Stress/die elterliche Belastung? Die aktuelle Studie zielt darauf ab, die Assoziation von Kindern mit AS hinsichtlich Genotyp, Epilepsie, Schlafproblemen, kognitivem Entwicklungsniveau, autistischen Merkmalen sowie emotionalen und Verhaltensproblemen zu untersuchen.
Methoden: Die Studiendaten wurden im Rahmen der Standardversorgung von 2011-2020 in der Ambulanz des ENCORE Kompetenzzentrums für AS erhoben. 73 AS-Patienten im Alter von 2-18 Jahren nahmen an der Studie teil.

Die ausgewählten Prädiktoren waren:

- Genotyp (Deletion/Nicht-Deletion)
- Epilepsie (ja/nein)
- Schlafprobleme (Schlafstörungsskala für Kinder - SDSC)
- Kognitiver Entwicklungsstand (Bayley-Kognitionsskala)
- Autistische Merkmale (Autism Diagnostic Observation Schedule - ADOS)
- Emotionale Probleme/Verhaltensprobleme (Child Behaviour Checklist - CBCL für Kinder von 1,5-5 Jahren)

Die Ergebnisse wurden wie folgt gemessen:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (kurzer Fragebogen zur Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern - ITQOL)
- Die Auswirkungen des Syndroms des Kindes auf die Eltern (kurzer Fragebogen zur Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern - ITQOL)
- Erziehungsstress (Parenting Stress Index - PSI)

Schlussfolgerung: Internalisierungsprobleme bei Kindern mit AS sind mit einer geringeren Lebensqualität verbunden. Auch das Vorliegen des Deletionsgenotyps und ein höheres Alter sind mit einer geringeren Lebensqualität verbunden. Schlafprobleme und emotionale (Verhaltens-)Probleme bei Kindern mit AS stehen in Zusammenhang mit elterlichem Stress und haben einen hohen Einfluss auf die Eltern. Kognitiver Entwicklungsstand, autistische Merkmale und Epilepsie waren keine signifikanten Prädiktoren für die Lebensqualität eines Kindes und den Stress der Eltern.
Klinische Implikationen: Interventionen, die darauf abzielen, die Lebensqualität von Kindern zu verbessern und den elterlichen Stress zu verringern, sollten sich auf Folgendes konzentrieren:

- Emotionale Probleme/Verhaltensprobleme des Kindes
- Schlafprobleme bei Kindern.
- Den Stress direkt angehen

ASA-FORSCHUNGSPROJEKTE 2021

Zwei Forschungsprojekte wurden für eine Finanzierung durch die ASA-Forschungsförderung 2021 ausgewählt. Die Layman-Zusammenfassungen wurden von ASA zur Verfügung gestellt.

Simão Da Rocha
Evguenia Bekman
Instituto Superior Tècnico, Universität von Aveiro, Portugal

"Stammzellen-Toolkit für die Modellierung zerebellärer Funktionsstörungen beim Angelman-Syndrom".

Das Projekt der Forscher Simão Teixeira da Rocha und Evguenia Bekman vom Institut für Bioengineering und Biowissenschaften prüft die Hypothese, dass Kleinhirnfunktionsstörungen eine wichtige Rolle bei der Angelman-Symptomatik spielen, insbesondere bei Ataxie und anderen Merkmalen. Das Team verwendet einen stammzellbasierten Ansatz, um aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) von Patienten und genetisch angepassten gesunden Kontrollpersonen Kleinhirnorganoide oder Miniatur-Kleinhirnzellen zu erzeugen. Frühere Arbeiten des Teams haben wichtige Anzeichen für eine gestörte Neurodifferenzierung und neuronale Funktion aufgedeckt, die mit den klinischen Beobachtungen bei AS übereinstimmen. Um die Ursachen dieser Funktionsstörung zu ermitteln, wird das Team das Portfolio an prä-klinischen Zellmodellen für AS erweitern, indem es neue iPSCs von Angelman-Patienten und gesunden Verwandten erzeugt. Die Verwendung dieser neuen Zellmodelle wird dazu beitragen, krankheitsassoziierte Merkmale zu entschlüsseln und potenzielle therapeutische Ziele zu identifizieren. Diese Modelle können dann als Plattform für das Wirkstoffscreening verwendet werden, um neue Therapien für AS zu entwickeln.

Zusammenfassung für Laien
Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die durch den Funktionsverlust des mütterlichen UBE3A-Gens in Neuronen verursacht wird. Das Fehlen von UBE3A führt zu Funktionsstörungen in verschiedenen Teilen des zentralen Nervensystems, darunter Vorderhirn, Hippocampus und Kleinhirn. Insbesondere die Rolle der zerebellären Dysfunktion bei den kognitiven und motorischen Phänotypen, die mit AS assoziiert sind, ist noch ungeklärt.
Mit der Herstellung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC) und der Ableitung von Organoiden aus diesen Zellen sind personalisierte präklinische Krankheitsmodelle entstanden.

Aus Patienten gewonnene iPSCs können zur Herstellung von Organ-in-a-Dish-Modellen verwendet werden und werden zu den bevorzugten Systemen für die Modellierung von Krankheiten mit entwicklungsbedingter Ursache wie AS. Wir haben Erfahrung in der Herstellung von iPSCs von Patienten, auch von Angelman-Patienten, und in der Sicherstellung der genetischen und epigenetischen Zuverlässigkeit dieser Modelle. iPSCs bieten einen alternativen Ansatz zur Verwendung von Mausmodellen für die Untersuchung der Kleinhirnentwicklung und -funktion. Tatsächlich erschweren erhebliche Unterschiede in der Entwicklung des Kleinhirns zwischen Maus und Mensch die Übertragung von präklinischen Mausmodellen auf menschliche Krankheiten mit relevanten Kleinhirnfunktionsstörungen. Zuvor hatte unser Team ein Protokoll für die Erzeugung von iPSC-abgeleiteten Kleinhirnorganoiden optimiert. Wir konnten eine beeinträchtigte Neurodifferenzierung in Kleinhirnorganoiden aus Angelman-iPSCs mit mütterlichen Megadeletionen nachweisen, was mit den klinischen Beobachtungen übereinstimmt, die auf eine Kleinhirnfunktionsstörung im Zusammenhang mit AS hindeuten. Um die Ursache dieser Funktionsstörung zu ermitteln, müssen wir jedoch unser Portfolio an präklinischen zellulären Modellen für AS erweitern. Daher planen wir, neue iPSCs von weiblichen und männlichen Angelman-Patienten mit Mega-Deletionen und bekannten gesunden Personen sowie zusätzlich CRISPR/Cas9-editierte isogene humane embryonale Stammzellen herzustellen. Die Verwendung dieser neuen Zellmodelle wird dazu beitragen, die interindividuelle Variabilität zu verringern und krankheitsassoziierte Merkmale hervorzuheben. Anhand dieser Modelle werden wir die globale Genexpression in kritischen Phasen der Differenzierung analysieren, wobei wir uns auf zwei Techniken stützen werden, die Massen- und die Einzelzell-RNA-Sequenzierung. Diese Techniken werden ein allgemeines Verständnis dafür liefern, wann die neurologischen Entwicklungsdefekte der Kleinhirnorganoide von AS zum ersten Mal auftreten, und die zelluläre Zusammensetzung und den Grad der neuronalen Reifung in Kleinhirnorganoiden von Angelman im Vergleich zu Kontrollorganoiden weiter aufschlüsseln. Die Etablierung dieser Organoidsysteme wird dazu beitragen, den Beitrag der Kleinhirnfunktionsstörung bei AS aufzuklären, potenzielle therapeutische Ziele zu identifizieren und möglicherweise auch als Plattform für das Wirkstoffscreening zur Entwicklung neuer Therapien für AS zu dienen.

Ilaria Tonazzini
Laura Baroncelli
Institut für Nanowissenschaften - Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR @ NEST, Nationales Unternehmen für Nanowissenschaften und Nanotechnologie
Neurowissenschaftliches Institut - Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR
Pisa, Italien

"Innovative Nano-Tools und bildgebende Verfahren für die Therapieentwicklung beim Angelman-Syndrom (InnovAS)".

Das Forschungsprojekt **Innovative brain-targeting nano-tools and imaging methods for therapeutic development in Angelman Syndrome (InnovAS)** wurde von der Angelman Syndrome Alliance (ASA) finanziert, einer Partnerschaft von Organisationen aus der ganzen Welt, die sich auf die Unterstützung von Menschen mit Angelman-Syndrom konzentrieren. Im Rahmen des Projekts wird eine auf biokompatiblen Nanopartikeln basierende Strategie zur nicht-invasiven intranasalen Verabreichung von Antisense-Oligonukleotiden (ASOs), die auf Ube3a abzielen, entwickelt und die Validität nicht-invasiver Bildgebungsverfahren als neutrale Biomarker für die Überwachung der Gehirnfunktion bei AS bewertet.

Das Forschungsprojekt wird von CNRnano (Pisa) in Zusammenarbeit mit CNR-IN (Pisa) und IRCCS Fondazione Stella Maris (Pisa) geleitet. Das Projekt wird in Pisa (Italien) von einem Team durchgeführt, das sich durch eine Kombination verschiedener Kompetenzen auszeichnet, in dem Nanobiotechnologen (Dr. I. Tonazzini), Neurowissenschaftler (Dr. L. Baroncelli) und Kliniker (Prof. R. Battini) zusammenarbeiten. Dr. Ilaria Tonazzini und Dr. Laura Baroncelli, PIs des Projekts.

Zusammenfassung für Laien

Die bevorstehenden Therapien mit Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zur Reaktivierung des väterlichen Ube3a-Allels stellen die vielversprechendste Arzneimittelstrategie für das Angelman-Syndrom (AS) dar. Diese Behandlung hat enorme Erwartungen geweckt und wird einen wichtigen Durchbruch für die AS-Gemeinschaft darstellen. Die Art und Weise, wie diese Therapie verabreicht, überwacht und dosiert wird, ist jedoch ebenfalls wichtig und kann sich nicht nur auf die Lebensqualität der AS-Patienten auswirken (z. B. invasive intrathekale Injektionen, Nebenwirkungen), sondern auch auf das Ergebnis der Therapie selbst. ASOs passieren jedoch nicht die Blut-Hirn-Schranke, die unser Gehirn schützt und isoliert, und der einzige heute (und in nächster Zukunft) verfügbare Verabreichungsweg für die AS-ASOs (d. h. sie müssen ins Gehirn gelangen) ist die intrathekale Injektion (d. h. die Injektion in den Spinalkanal). Dieser Verabreichungsweg ist leider ein Schwachpunkt mit den damit verbundenen Nachteilen, wie hohe Invasivität, Infektionsrisiko, Notwendigkeit eines Krankenhausaufent-

halts/Narkose, geringe Leistung in Bezug auf die Ausrichtung auf das Gehirn und vor allem die Schwierigkeit, die Menge der verabreichten Dosis vorherzusagen, die das Gehirn erreichen wird. Der Traum wäre es, die AS-ASO auf nicht-invasive und kontrollierte Weise verabreichen zu können, aber das ist eine gewaltige Herausforderung. Gleichzeitig fehlen der AS-Gemeinschaft Bewertungsinstrumente mit hoher Aussagekraft für die Nachsorge von AS-Patienten und für die Überwachung der Wirksamkeit der therapeutischen Behandlungen, sowohl auf präklinischer als auch auf klinischer Ebene (d. h. bei Mäusen und Menschen).

Das Endziel unseres Projekts ist die Entwicklung innovativer therapeutischer Instrumente für die Verabreichung und Bewertung der ASO-Therapie bei AS, wobei zwei Hauptziele verfolgt werden: 1) Entwicklung und Demonstration von biokompatiblen Nanopartikeln aus einem biologisch abbaubaren und biokompatiblen Material als Nanoträger für die selektive Verabreichung von AS-ASOs an Neuronen im Gehirn über einen nicht-invasiven Verabreichungsweg, nämlich intranasal; 2) Demonstration der Gültigkeit von Bildgebungsmethoden als unvoreingenommene Biomarker der Hirnfunktion für die AS-Nachverfolgung in Maus- und Humanmodellen.

Das Projekt wird in Pisa (Italien) von einem Team durchgeführt, das sich durch die Kombination verschiedener Kompetenzen auszeichnet und in dem Nanobiotechnologen, Neurowissenschaftler und Kliniker gemeinsam an der Bekämpfung von AS arbeiten.

Der künftige Nutzen solcher Nanomaterialien und Biomarker-Strategien wird in einer höheren Lebensqualität für AS-Patienten und wahrscheinlich in einer höheren therapeutischen Wirkung liegen.

BIOMARKER

Rob Komorowski

Ionis Pharmazeutika

Nachweis von UBE3A in der zerebralen Rückenmarksflüssigkeit von AS-Patienten

Fortschritte im Verständnis der molekularen Mechanismen, die der Stilllegung des UBE3A-Gens zugrunde liegen, die das Angelman-Syndrom (AS) verursacht, haben zur Entwicklung mehrerer pharmakologischer Strategien geführt, die darauf abzielen, die Konzentration des UBE3A-Proteins in den Neuronen zu erhöhen. Derzeit gibt es jedoch keine Biomarker, mit denen das UBE3A-Protein im zentralen Nervensystem (ZNS) gemessen werden kann. Die Entwicklung eines Biomarkers ist für jedes Arzneimittelentwicklungsprogramm von großem Wert und könnte als direktes oder indirektes Maß für die Wirkung des Arzneimittels dienen. Dies könnte Aufschluss über behandlungsbedingte Veränderungen des klinischen Phänotyps sowie über die Höhe und Häufigkeit der Medikamentendosis geben. Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) ist ein wichtiger Transportweg zum ZNS, der das Gehirn umspült und bei AS messbare Mengen von UBE3A enthalten könnte. Wir berichten, dass Biogen einen Test entwickelt hat, mit dem das UBE3A-Protein in Liquor-Proben gesunder Personen mit hoher Spezifität und guter Reproduzierbarkeit in Wiederholungsanalysen durch Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie nachgewiesen werden kann. Um die Sensitivität dieses Tests zu bestimmen, wurden Personen mit AS in zwei unabhängige Liquor-Sammelstudien zum natürlichen Verlauf aufgenommen. Die erste Studie wurde von Biogen und Roche finanziert und rekrutierte 20 AS-Patienten in den USA (NCT04103333). An der zweiten Studie, die von Ionis finanziert wurde, nahmen 11 Personen mit AS teil. Die hier berichteten Ergebnisse fassen die Daten aus beiden Studien zusammen (n=31). Die Ergebnisse zeigen, dass UBE3A in 96,8 % der Proben nachgewiesen wurde. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Quelle von UBE3A im Liquor zu bestimmen, aber diese Ergebnisse zeigen, dass dieser Test ausreichend empfindlich ist, um sehr niedrige Konzentrationen von UBE3A-Protein in prospektiv gewonnenen AS-Liquorproben nachzuweisen, und dass er ein wertvoller Biomarker für laufende und künftige Interventionsstudien sein könnte.

Cesar Ochoa-Lubinoff

Außerordentlicher Professor und Leiter der Abteilung für Entwicklungs- und Verhaltenspädiatrie am Rush University Medical Center
Direktor der Rush Angelman-Syndrom-Klinik, Chicago, USA

Klinische Studie bei Menschen mit AS zur Entwicklung von Endpunkten für interventionelle Studien

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine neurologische Entwicklungsstörung, die durch das Fehlen von funktionellem UBE3A verursacht wird und durch schwere kognitive und motorische Beeinträchtigungen, mangelnde Sprachfähigkeit und andere Symptome gekennzeichnet ist. Derzeit gibt es keine etablierten, praktikablen und geeigneten Endpunkte, um aussagekräftige Veränderungen bei AS ganzheitlich zu messen. FREESIAS hatte zum Ziel, solche Messgrößen zu ermitteln.

Methoden. Wir haben 55 Personen mit AS (<5 Jahre: n=16; 5-12 Jahre: n=27; >18 Jahre: n=12; Deletion: n=40, Nicht-Deletion: n=15)) und 20 normal entwickelte Kinder (1-12 Jahre) ein Jahr lang in FREESIAS beobachtet. Im Rahmen der Studie wurde ein breites Spektrum an klinischen Ergebnisbewertungen (COAs/clinical outcome assessments), Elektroenzephalographie (EEG) über Nacht und digitale Gesundheitstechnologien (DHTs) für die wichtigsten AS-Merkmale getestet, die in der Klinik und zu Hause durchgeführt wurden.

Ergebnisse. Die Abschlussquote für die meisten COAs war mit >94 % beim ersten und >80 % beim zweiten Klinikbesuch hoch. Die Einhaltung und Durchführbarkeit der verschiedenen DHTs variierte je nach Bewertung. Nur 85 (von 210) Nacht-EEGs wurden durchgeführt, was größtenteils mit der Covid-Pandemie zusammenhing. Die COA-Ergebnisse stimmten mit den zuvor veröffentlichten Daten zum natürlichen Verlauf überein und zeigten einen minimalen Entwicklungsvorsprung zwischen den Gruppen von 5-12 und >18 Jahren bei den Vineland-3- und Bayley-III-Tests sowie eine bessere Gesamtleistung bei praktisch allen Messungen in der Gruppe ohne Deletion. Der AS-EEG-Phänotyp mit übermäßiger Delta-Band-Leistung wurde im Heim-EEG gefunden und lag innerhalb des Bereichs früherer Berichte.

Schlussfolgerungen. Die FREESIAS-Daten werden die Auswahl von Messgrößen zur ganzheitlichen Messung von Veränderungen in zukünftigen klinischen Interventionsstudien bei AS unterstützen. Die Studie identifizierte geeignete COAs, Nacht-EEG und DHTs, verdeutlichte aber gleichzeitig den Bedarf an verbesserten Messungen zur Bewertung von Veränderungen bei AS.

UPDATE ZU KLINISCHEN VERSUCHEN VON ROCHE, IONIS UND PTC THERAPEUTICS

Brenda Vincenzi
Roche

Roche: AS-Forschung zu Therapie & Studienstand

Siebenjährige Geschichte des klinischen Angelman-Syndroms:

2017 Start des Krankheitskonzeptmodells zusammen mit A-BOM, 2018-2019 FREESIAS, eine nichtmedikamentöse Beobachtungsstudie mit Familien und Wissenschaftlern in Partnerschaft mit IONIS-Biogen, Start der TANGELO Phase 1 im Jahr 2020, Abschluss von FREESIAS im Jahr 2021, 2022: Abschluss des ersten Teils von TANGELO, Start von TANGELO LTE.

Wie wirkt Rugonersen? Rugonersen aktiviert das väterliche UBE3A-Gen, um das UBE3A-Protein im Gehirn zu produzieren. Das Medikament Rugonersen erhöht das UBE3A-Protein in Zellen und Affen.

Das Hauptziel von FREESIAS bestand darin, Informationen über die Machbarkeit und den Wert neuartiger Endpunkte zu sammeln und Biomarker zu finden, um das Design klinischer Studien für TANGELO zu entwickeln. Die Studie wurde im Mai 2021 abgeschlossen und wurde nur in den USA durchgeführt. Die wichtigsten Studienergebnisse werden derzeit für die Veröffentlichung vorbereitet. Als Bewertungsinstrumente dienten Fragebögen, Schlafmatten, Schlaftagebücher und EEG-Bewertungen.

Brenda Vincenzi erläuterte die traditionellen Schritte des Arzneimittelentwicklungsprozesses. Bei seltenen Krankheiten könnten Phase 2 und 3 zusammengelegt werden. Der nächste Schritt ist dann Phase 3. Nach Phase 4, wenn alles in Ordnung ist und die FDA zustimmt, kann das Medikament auf den Markt gebracht werden. Tangelo ist eine offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Rugonoersen bei Teilnehmern mit AS.

Überblick über die Phase-1-Studie TANGEOLO:

Teilnehmer bis zu 74 (M/F), 1-12 Jahre mit Mutationen und Deletionen, 4 Länder und 10 Standorte. Die Studie wird etwa bis zum Jahr 2023 dauern. Ziel ist es, die höchste sichere Dosis zu ermitteln, die den Patienten verabreicht werden kann→ Höhere Dosen führen zu längeren Abständen zwischen den Lumbalpunktionen.

Anfänglich wurden sehr niedrige Dosen verabreicht. Ziel von TANGELO Teil 1 war es, die höchsten sicheren und gut verträglichen Dosen zu finden, die während eines längeren Behandlungszeitraums getestet werden sollen. Der Teil der Langzeitverlängerung hat nun da-

mit begonnen, die chronische Verabreichung mit langen Intervallen zu untersuchen. Dies ermöglicht eine Verfeinerung.

Roche bittet um Verständnis und gibt keine Daten weiter, solange die Studie läuft. Sie wollen vermeiden, dass Erwartungen das Ergebnis der Studie beeinflussen können. In TANGELO erhält jeder das Medikament, aber positive (Placebo-Effekt) oder negative (Nocebo) Überzeugungen über das Medikament können die Ergebnisse beeinflussen.

Die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) -Untersuchung bei gesunden Erwachsenen ist ein bildgebendes Verfahren und ermöglicht es uns, im Körper das radioaktiv markierte Rugonersen zu sehen. Nach der Injektion von Rugonersen wird die PET-Untersuchung durchgeführt. Dann sehen wir uns die Bilder an, um zu sehen, wo sich Rugonersen im ZNS verteilt. Die Studie begann im April 2021. Die Datenerfassung läuft.

Ratschläge:

Stellen Sie alle Fragen: Wie sieht die Studie aus, welche Rolle spiele ich als Betreuer, versuchen Sie, die Belastung zu verstehen, was sind die potenziellen Risiken, geben Sie während der Studie keine Informationen an die Gemeinschaft weiter, um eine Voreingenommenheit zu vermeiden.

Biomarker:

In der FREESIAS-Studie haben wir viel über Biomarker gelernt. Wir befassen uns mit Biomarkern. Wir beziehen das EEG (untersucht die Gehirnaktivität) und Schlafmerkmale als Biomarker in TANGELO ein. Roche versucht, UBE3A und andere Proteine im Liquor zu quantifizieren. Andere digitale Biomarker zielen darauf ab, die Datenerfassung zu verbessern.

Was ist mit anderen Ländern, die an der klinischen Studie teilnehmen? Je nach Machbarkeit kann Roche in der nächsten Entwicklungsphase weitere Länder und Prüfzentren einbeziehen. Die Gemeinschaft wird über die Liste der Länder und Prüfzentren informiert, die auf clinicaltrial.gov veröffentlicht wird.

Sebastian Camillo Holst
Leitende Wissenschaftlerin, Roche Pharma

Beurteilungen der Schlafstörungen bei AS aus der FREESIAS-Beobachtungsstudie

Stichworte: Schlafstörungen, Schlafmatte, Schlafspindeln, Schlafqualität

Abstract: Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene neurologische Entwicklungsstörung, die durch das Fehlen von funktionellem UBE3A in Neuronen verursacht wird. Übermäßige niederfrequente Oszillationen und gestörter Schlaf wurden als charakteristische Merkmale identifiziert, aber es fehlen systematische Untersuchungen der Schlafphysiologie und des Verhaltens.

Methoden: Wir haben 55 Personen mit AS (<5 Jahre: n=16; 5-12 Jahre: n=27; >18 Jahre: n=12) und 20 Kinder mit typischer Entwicklung (<13 Jahre) im Rahmen der nichtmedikamentösen Studie "FREESIAS" ein Jahr lang beobachtet. Der Schlaf wurde mit mehreren ergänzenden Methoden untersucht, darunter: I. Tägliches Führen eines Schlaftagebuchs, das von der Betreuungsperson geführt wurde; II. Kontinuierliche Datenerfassung über eine unter der Matratze liegende Schlafmatte, die täglich mühelos objektive Schlafdaten liefert; III. Polysomnographie (PSG) bei bis zu drei Hausbesuchen; und IV. eine klinische Schlafskala (SNAKE).

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Kontrollen ergab die Analyse der Schlaftagebuchdaten bei AS eine Beeinträchtigung des Schlafs. Diese wurden sowohl in Bezug auf die Variabilität des Schlafs als auch auf die Anzahl der nächtlichen Wachphasen beobachtet. Objektive Schlafparameter, die aus der Schlafmatte extrahiert wurden, korrelierten gut mit den Berichten der Eltern aus dem Schlaftagebuch. Das hochgradig abnorme EEG macht die Auswertung der PSG-Daten zu einer Herausforderung. Dennoch zeigt die PSG-Analyse, dass die Schlafstruktur und -physiologie bei Personen mit AS stark abnormal und heterogen ist.

Schlussfolgerungen: Wir bieten eine ganzheitliche Bewertung des Schlafs bei AS auf der Grundlage subjektiver und objektiver Daten. Während Schlafstörungen und abnorme Schlafmuster Teil der AS sind, ist eine große Variabilität zwischen den Patienten zu beobachten.

Anmerkungen

- 1-4 Jahre, 5-12 Jahre Altersgruppen, Gruppen sollten die gleiche Größe haben, Sie sehen unterschiedliche Muster, wenn Sie die Medikamente ändern, Epilepsie:
- Empfehlungen aus einer anderen Studie: Halten Sie den Raum kühl, Schlaf ist sehr wichtig für die Entwicklung.
- Die Schlafdauer von AS unterscheidet sich nicht sehr von der anderer Kinder, aber die Schlafqualität (keine REM-Phasen).
- haben eine Schlafmatte entwickelt, die das Tagebuch ersetzt
- Schlafspindeln sind wichtig für die kognitive Entwicklung.

Becky Crean
Ionis Pharmaceuticals, USA

Aktueller Stand der klinischen Studie von Ionis zu HALOS bei Angelman-Syndrom

Zusammenfassung: Die Entdeckung eines potenziellen Therapeutikums bis zu seiner klinischen Erprobung ist langwierig und kompliziert. Der Prozess, um festzustellen, ob das Medikament sicher und wirksam ist, ist ebenso lang. Klinische Prüfungen sind die "Entwicklungsphase" der Arzneimittelentwicklung, und es gibt mehrere Phasen klinischer Prüfungen, die das Arzneimittel durchlaufen muss, um festzustellen, ob es sicher und wirksam ist. Es gibt drei Hauptphasen der klinischen Prüfungen, jede mit spezifischen Zielen, und jede Prüfung, jede Phase der Entwicklung, soll spezifische Fragen über das Medikament beantworten. Klinische Studien zu seltenen Krankheiten wie dem Angelman-Syndrom können manchmal

einen anderen Ansatz verfolgen als andere Studien. So können weniger und schnellere klinische Studien durchgeführt werden, was aber auch bedeutet, dass diese Studien klein sind und nur eine begrenzte Anzahl von Teilnehmern umfassen. Die Planung dieser klinischen Studien, mit denen festgestellt werden soll, ob das Medikament wirkt oder nicht, kann sehr komplex sein, und Faktoren wie der Placebo-Effekt können dazu führen, dass die Studien scheitern. Abschließend wird ein aktueller Stand der HALOS-Studie von Ionis erörtert, bei der es sich um eine klinische Studie der frühen Phase mit unserem ASO ION582 handelt.

Anmerkungen

Jede Phase einer klinischen Prüfung hat ein anderes Ziel. Klinische Prüfungen bei seltenen Krankheiten können schneller und in geringerer Zahl durchgeführt werden. In frühe Studien kann nur eine kleine Zahl von Patienten aufgenommen werden. Ein Placebo ist eine Behandlung, die keine aktive Komponente enthält. Placebo-Teil und ein verblendender Teil (niemand weiß, ob der Patient ein Placebo oder das Medikament erhält).

Die Herausforderungen der sozialen Medien in klinischen Studien: Die Forscher haben verstanden, wie stark der Einfluss sozialer Medien auf Daten sein kann. Dies hat Auswirkungen.

Aktueller Stand der klinischen Studie HALOS Phase 1-2: Klinisches Studiendesign: ION582 als ASO-Behandlung für AS, in Zusammenarbeit mit Biogen, derzeit im Gange, Anfang des Jahres freigegeben. (Alter 2 bis 50 Jahre), kleine Studie, 44 Patienten. Die Studie kommt gut voran.

Phase 1 1st Studie zur Untersuchung der Wirkung eines Arzneimittels an gesunden Freiwilligen (20-40). Das Hauptziel besteht darin, Informationen über die Sicherheit zu erhalten und festzustellen, wie sich das Medikament im Körper verteilt. Kurze Dauer.

In Phase 2 wird eine größere Gruppe von Patienten (50-100) aufgenommen und der klinische Nutzen des Arzneimittels geprüft sowie die Sicherheitstests fortgesetzt. Längere Behandlungsdauer mit mehreren Dosen.

Phase 3: Nachweis der für die Behörden erforderlichen Informationen. Die Dauer der Behandlung könnte mehrere Jahre betragen.

Bei seltenen Krankheiten ist es jedoch erlaubt, Phase 1 und Phase 2 für die Arzneimittelentwicklung zusammenzuführen: Hauptziele sind die Sicherheit der Patienten und der klinische Nutzen.

Als kleine Studie mit weniger als 100 Pateinten geplant, längere Behandlungsdauer mit mehreren Dosen (bis 1 Jahr).

Wie können wir beurteilen, ob ein Medikament Besserung bringt? Anhand von festgelegten-Endpunkte (oder Ergebnismessungen). Eine erfolgreiche Behandlung von AS sollte Verbesserungen sowohl bei objektiven als auch bei subjektiven Endpunkten aufweisen und für Patienten und Angehörige von Bedeutung sein. Objektiv: z. B. Wie weit kann der Patient gehen? Wie viele Krampfanfälle hatte der Patient in der letzten Woche?

In den ersten Jahren gibt es auch eine Flexibilität bei Placebos. Placebo-kontrollierte klinische Studien sind der Goldstandard, um zu prüfen, ob ein Arzneimittel sicher und wirksam ist. Patienten, die ein Placebo erhalten, könnten in einigen Studien die Möglichkeit erhalten, zu einer aktiven Behandlung überzugehen.

HALOS Klinisches Studiendesign:

ION582 ist ebenfalls ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die Produktion des UBE3A-Proteins erhöht. Für die Studie werden derzeit Patienten rekrutiert. Das ASO wird intrathekal mit einer Lumbalpunktion verabreicht. Die AS-Patienten erhalten eine Sedierung. IONIS plant, Kinder und Erwachsene (2 bis 50 Jahre) zu testen. Die verschiedenen Altersgruppen nehmen zu unterschiedlichen Zeiten an der Studie teil. Es sollen mindestens 44 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Eltern/Betreuer werden bei Klinikbesuchen und zu Hause Fragebögen ausfüllen. Es handelt sich um eine Phase 1-2 und die Behandlung umfasst mehrere Dosen des Medikaments alle 4 bis 8 Wochen über einen Zeitraum von 3 Monaten und kein Placebo.

Ziel der ersten Studie ist es, die Sicherheit und Verträglichkeit des Medikaments zu bewerten und Veränderungen in Bereichen wie Kommunikation, Kognition, Motorik, Schlaf, Krampfanfälle und Alltagsfunktionen zu messen.
Globaler Versuch, 8 oder 9 Länder, 13 Standorte, die meisten in den USA. Geplant ist auch der Übergang zu einem viel längeren Zeitraum.

Fragen: Langfristige Bewertung muss abgeschlossen sein, bevor man zur nächsten Phase übergeht? Becky Crean meint, dass es möglich ist, sie zusammenzufassen.
Die Art und Weise, wie eine Studie angelegt wird, kann auch Auswirkungen auf die Studie selbst haben.

Ifode Ajari

Ionis Pharmaceuticals, USA

Gentherapie zur Behandlung des Angelman-Syndroms: Ein präklinisches Update der PTC-Therapeutika

Abstract: Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene neurogenetische Störung, die durch eine Störung des UBE3A-Gens auf dem mütterlichen Allel der Neuronen entsteht. Das väterliche Allel in den Neuronen ist epigenetisch zum Schweigen gebracht, so dass jede Komplikation auf dem mütterlichen Allel zu einem Verlust der Expression der Ubiquitin-Protein-Ligase E3A (UBE3A) im Gehirn insgesamt führt. Die Patienten weisen häufig Sprachstörungen, Ataxie, schwere Entwicklungsverzögerungen und Krampfanfälle auf.

PTC-AS ist ein adeno-assoziierter viraler Vektor, der von PTC Therapeutics als Genersatztherapie für die Behandlung von AS entwickelt wird. Hier beschreiben wir Studien, die an Nagetieren und nichtmenschlichen Primaten (NHPs) durchgeführt wurden, um die Verteilung, Expression und Wirksamkeit von PTC-AS nach Verabreichung in die Zerebrospinalflüssigkeit oder direkt in den Hippocampus zu untersuchen. In Studien wurde die gute Verteilung bewertet und dosisabhängige Steigerungen der Vektor-DNA (qPCR), der RNA (RT-qPCR) und des Proteins (sowohl ECL-Sandwich-Immunoassay als auch IHC) gemessen.

Es wurden Maus- und Rattenmodelle für AS verwendet. Diese Modelle zeigen einen milderen Phänotyp als das menschliche Syndrom, können aber verschiedene Ätiologien wirksam nachbilden. Die Studien mit funktionellen Verhaltensendpunkten umfassten 15-20 Tiere/Gruppe. Die Verabreichung von PTC-AS bei PND 0 verbesserte den Phänotyp sowohl in den AS-Maus- als auch in den Rattenmodellen. Es wurden Verbesserungen bei Parametern beobachtet, die eine Reihe von Phänotypen abdeckten, die direkt mit denen korrelieren, die beim Menschen beobachtet werden, einschließlich der motorischen Funktion, des neurologischen Gesamtscores und der Ängstlichkeit. Verbesserungen wurden sowohl bei der gentherapeutischen Behandlung bei PND 0 als auch in den Studien mit Nagetieren, denen die Injektion im Erwachsenenalter verabreicht wurde, beobachtet.

Außerdem führte die Verabreichung von PTC-AS in die Zerebrospinalflüssigkeit von Ratten bei PND 0 oder an peripubertäre NHPs zu messbarer UBE3A-spezifischer Vektor-DNA und UBE3A-mRNA. Längerfristige Studien an der Ratte zeigten nach 6 Monaten nachweisbare Mengen an UBE3A-Protein. Diese Studien unterstützen nachdrücklich die weitere Entwicklung von PTC-AS.

Anmerkungen

- PTC Company: in 15 Ländern weltweit
- Laufende Arbeiten mit PT-AS (adeno-assoziierter viraler Vektor) als Genersatztherapie für die Behandlung von AS.
- Studien an Nagetieren (Nagetiere) und nichtmenschlichen Primaten zur Bewertung der Verteilung, Expression und Wirksamkeit von PTC-AS nach Verabreichung (Liquor oder Hippocampus)
- Verwendete Maus- und Rattenmodelle
- UBE3A-Proteinverteilung hängt vom Alter ab: Je jünger, desto besser die Verteilung
- Laufende Konsultationen mit Patientenorganisationen, Fokusgruppen für pflegende Angehörige und Beiräten.
- Weitere präklinische Studien sind im Gange.

<u>Bilder:</u>

- PTC-AS behebt kortikale Dendrit-Defizite in ICV-injizierten AS-Mäusen.
- UBE3A Proteinveränderungen sind nachweisbar

<u>Schlussfolgerungen:</u>

- PTC-AS führt zu einer breiten Verteilung/Transduktion der transgenen DNA und zu einem hohen Proteingehalt in mehreren Arten
- Die Verteilung von PTC-AS hängt von der Art der Verabreichung und dem Alter der Verabreichung ab
- Die PTC-AS-Expression ist lang anhaltend und zeigt keine offensichtliche Toxizität
- PTC-AS kann in zwei Nagetiermodellen mehrere Phänotypen wiederherstellen

Die Frage aus dem Plenum nach einer möglichen Überexpression bei UPD-Genotypen konnte zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

PLENARSITZUNG 1: WISSENSCHAFTLER: WAS WISSEN WIR NICHT ÜBER AS?

A. Unbeantwortete Fragen - Molekular

- Was sind die relevanten Substrate der UBE3A-Isoformen? (Und müssen wir sie wirklich kennen)?
- Welches Maß an Beweisen brauchen wir, um es als Substrat zu bezeichnen?
- Wie können Medikamente, die auf einzelne Ziele abzielen, so gut wirken, wenn es so viele Ziele gibt, die betroffen sind?
- Warum bindet Ube3a an das Proteasom?
- Warum führt die Überexpression von UBE3A nicht zu einer zytosolischen Markierung, wenn die Bindung von PSMD4 für die Ausrichtung auf den Kern ausreichend ist?
- Warum ist UBE3A geprägt?
- Was ist die Bedeutung einer hyperaktiven Ube3a-Mutation?
- Wie gut ist die Beweislage, dass eine Überexpression von UBE3A ausreicht, um pathogen zu sein?

B. Unbeantwortete Fragen - Neuro

- Wie viel UBE3A wird für eine normale Funktion benötigt?
- In welchen Kreisläufen ist UBE3A für die neurotypische Entwicklung wichtig?
- Gibt es Hinweise auf eine Rolle vonUBE3A außerhalb des Gehirns?

C. Unbeantwortete Fragen - Klinisch

- Was sind die frühesten Phänotypen von AS?
- Welche Biomarker verändern sich mit der Wiedereinführung von UBE3A?
- Welche direkten oder stellvertretenden Messwerte gibt es für die UBE3A-Expression?
- Haben AS-Personen Schlaf- oder zirkadiane Defizite, und inwieweit sind diese trennbar? Inwieweit verschlimmern sie die AS-Symptomatik?
- Ist die Sinneswahrnehmung beeinträchtigt?
- Was können uns einzelne Genstörungen, die AS phänokopieren, über die gemeinsame Pathophysiologie sagen?

PLENARSITZUNG 2: ÄRZTE: WARUM EINE AS-KLINIK GRÜNDEN? WELCHE SPEZIALISIERUNGEN WERDEN BENÖTIGT? WELCHE EINRICHTUNGEN WERDEN BENÖTIGT? PROGRAMM?

Unter dem Vorsitz von Karen Bindels-de Heus und Marie-Claire de Wit (Erasmus ENCORE)

~35 Teilnehmer

Tagesordnung

- Einführungsrunde
- Präsentation von ENCORE, Ratschläge für die Gründung eines Kompetenzzentrums
- Erörterung des Potenzials für ein europäisches klinisches AS-Netzwerk
- Erörterung des Potenzials für eine europäische Datenbank auf der Grundlage von LADDER

Einführungsrunde

Alle Teilnehmer stellen sich vor und berichten über ihren Hintergrund.

Beobachtungen:

- Derzeit gibt es 28 AS-Kliniken in den USA
- Anzahl der Patienten pro Klinik: 60 - 150
- In Deutschland ist ein weiteres AS-Zentrum für Kinder in Leipzig geplant

Vorstellung von Erasmus ENCORE in Rotterdam

- Start im Jahr 2010 als Initiative der Nina-Foundation
- Veröffentlichungen, Beteiligung an aktueller Forschung
- für Patienten: jährliche Kontrolle durch Logopäden, Neurologen, Psychologen, Pflegepersonal
- Verhaltens- und Entwicklungsbewertung im Alter von 3, 7, 11 und 15 Jahren

Warum ein AS-Zentrum gründen?

- AS ist selten
- Erfahrungen können zusätzlich zur regional organisierten Tagespflege genutzt werden
- multidisziplinäres Umfeld sehr wertvoll für Eltern
- Die Eltern treffen sich in der Klinik, im Zentrum
- die Kenntnis der Patienten mit AS bietet bereits eine Grundlage für Forschungsarbeiten wie ASO-Studien
- internationale Zusammenarbeit mit anderen Zentren
- Die Entwicklung künftiger Therapien (ASO) erfordert eine zentrale Betreuung

Wie gründet man ein AS-Zentrum?

Welche Disziplinen sollten idealerweise beteiligt sein?

- Kinderneurologie, Neurologie (bei Epilepsie, motorischen Problemen, Schlaf, Fütterungsproblemen, Wachstum, Reflux in der Pubertät, Verstopfung, Skoliose)
- Logopädie
- Physiotherapie
- Kinder- und Jugendpsychiatrie (für Entwicklung und Verhalten)
- Diätetik (für Ernährungsprobleme und Wachstum)
- Klinische Genetik (für die Beratung)
- Erwachsenenmediziner
- Orthopädie, Ophthalmologie
- Verwaltungspersonal und AS-Pflegepersonal

Welche Einrichtungen werden benötigt?

- Ambulatorium
- EEG
- Zusammenarbeit mit Elternvereinen
- Datenbank mit klinischen Daten (Genotyp, Epilepsie, Wachstumsparameter, ...)
- Austausch mit dem örtlichen Behandlungsteam
- Vorteilhaft: Möglichkeiten zur Teilnahme an Prüfungen
- fakultativ: ein Team für ketogene Ernährung, Möglichkeit für Eingriffe unter Vollnarkose

Wichtig

- Klinikkoordinator - eine Person, die als Bindeglied zwischen Klinik und Patienten fungiert und alle Fragen koordiniert

Andere Beobachtungen

- Erfahrungen in den USA: Kliniken werden meist von einem einzigen Arzt, meist Neurologen, gegründet, der zumindest einige AS-Patienten hat - ASF tritt an diese Ärzte heran und kann eine Finanzierung anbieten
- In Israel war der Ausgangspunkt für das AS-Zentrum ein bestehendes Rett-Zentrum. Der Plan sieht vor, dass die Physiotherapeuten des AS-Zentrums die Patienten in der Schule besuchen und die örtlichen Therapeuten darin unterrichten, wie sie mit den Patienten arbeiten.
- Fragen zur Praxis/zum Tagesgeschäft im Zentrum:
    - Wie viele Tage dauert ein Aufenthalt? -- 2 Tage im Erasmus ENCORE, 5 Tage im AS-Zentrum München
    - wie sieht der Zeitplan für einen Besuch aus? - Der Zeitplan für Erasmus ENCORE wird vorgestellt

Ziele eines europäischen klinischen AS-Netzwerks

- jeder AS-Patient hat Zugang zu einem Kompetenzzentrum
- die Pflege und das tägliche Leben verbessern - voneinander lernen
- bei der Datenerhebung zusammenarbeiten
- Vorbereitung auf künftige Therapien

Diskussion über das Potenzial einer europäischen Datenbank auf der Grundlage von LADDER

- Der aktuelle Stand von LADDER, einer US-Datenbank, wird vorgestellt
- Es gibt zwei mögliche Datenbanksysteme für die Implementierung einer europäischen Datenbank
- Bemerkungen von GER/FRA, dass aus Datenschutzgründen in Zukunft nur noch das RedCap-System zugelassen wird

NETZWERKE & ZUSAMMENARBEIT, LADDER-DATENBANK & LERNNETZWERK

Anne Wheeler
RTI International, USA
Universität von North Carolina in Chapel Hill

Elisabeth Jalazo
ASF, USA

LADDER Datenbank & Lernnetzwerk
Für Patienten, für Anbieter, gemeinsam auf dem Weg zur Heilung.

Das LADDER-Netz hat vier wesentliche Funktionen:

- Patienten mit der Pflege in Verbindung bringen,
- Verbindet die Anbieter untereinander,
- Unterstützt klinische Studien
- Betreibt die LADDER-Datenbank

Ladder-Datenbank zur Verknüpfung von Angelman- und Dup15q-Daten für erweiterte Forschung

- Beschleunigung des Wissens über Phänotypen und familiäre Bedürfnisse
- Ermittlung und Förderung wirksamer Behandlungsleitlinien
- Erleichterung der Entwicklung und Validierung von Ergebnismessungen für den Einsatz in klinischen Studien.

Verwendung von LADDER-Daten für die klinische Entscheidungsfindung

- Nutzung der klinischen Bedarfsstudie zur Information über gemeinsame und wirksame Behandlungen
- Und warum? Die Kombination von Datensätzen gibt uns mehr Möglichkeiten, wichtige Fragen zu beantworten.
- Kritische Hinweise, welche Informationen hilfreich sind. Diese Daten werden zusammengefasst und an das LADDER Learning Network verteilt.
- Unterscheidung von Global registry: Das Register vermittelt uns eine Vorstellung.

Weitere Informationen finden Sie unter: **www.laddertotreatment.org.**

Ankündigung Ultragenyx:

Ultragenyx ist ein biopharmazeutisches Unternehmen und hat bekannt gegeben, dass es im Sommer 2022 GeneTx Biotherapeutics übernommen hat, um die Entwicklung von GTX-102 voranzutreiben. Ultragenyx führt derzeit klinische Studien durch und ist offen für eine Zusammenarbeit.

Kontaktinformationen: **https://www.ultragenyx.com/.**

PRAKTISCHE HILFE FÜR DAS TÄGLICHE LEBEN

UNTERSTÜTZTE KOMMUNIKATION (UK) – AUGMENTATIVE UND ALTERNATIVE KOMMUNIKATION (AAC)

Michaela Zöbl
Logopädin
Autorisierte Referentin nach Standard der GesUK e.v.
GesUK Regio Leitung Österreich

UK-Unterstützte Kommunikation (auf Deutsch)
"Jeder Mensch hat viel zu sagen, aber was ist, wenn man nicht sprechen kann?"

- Frage: Was ist Kommunikation? Nur wenn wir eine gemeinsame Kommunikation (gemeinsame Zeichen, gemeinsame Bedeutung der Zeichen) haben, können wir miteinander kommunizieren. Kommunikation ist ein Grundrecht.
- Was ist UK? UK ist der deutsche Fachbegriff und kommt aus dem Englischen und steht für "Augmentative and Alternative Communication (AAC)".

Stufen der Kommunikationsentwicklung:

- Nichtintentionale Kommunikation: Phase des sozialen Lachens, Blickkontakt
- Auf dem Weg zur intentionalen Kommunikation,
- Intentionale Kommunikation:
- Symbolische Kommunikation,
- Explosion des Vokabulars.

Das "Über Mich-Buch" ist wichtig für Bezugspersonen und trägt den momentanen Stand des Wissens zusammen. Regelmäßige Aktualisierung erforderlich. Inhalte: Meine Daten. Das mache ich gerne. So nehme ich meine Umwelt wahr. Rituale und Routinen werden so auch für Vertretungskräfte umsetzbar.

Intention: Die Person weiß, dass sie Menschen und Dinge beeinflussen kann und beginnt zwischen Personen zu unterscheiden. Phase: Ich bewirke etwas. Kind, das lernt, dass etwas bewirken hat

Es gibt spezielle Apps, bei denen wir merken, ich kann etwas erreichen. "Jede Wahl ist ein Treffer".

Später haben wir Taster oder einfache Sprachausgabegeräte.

- Interaktives Bücherlesen: Bücher mit wiederkehrenden Textpassagen. Wiederkehrende Teile mittels sprechender Tasten betätigen. Beispiele: Die kleine Raupe Nim-

mersatt, Von Kopf bis Fuß, Vom kleinen Maulwurf, der wissen will, wer ihn auf den Kopf gemacht hat.
- Partizipationspläne anbieten.

Intentionale Kommunikation: Kind hat Ursache Wirkung, Situationsverständnis, weiß auch dass Objektive existieren, auch wenn sie nicht da sind.

- Wir unterscheiden Dynamische (Gebärden) und statische Symbole (Zeichnungen/Piktogramme, Fotos, Wörter, Schriftsprache, reale Gegenstände, Miniaturobjekte). Die Gebärden gehen der Lautsprache voraus.

Symbolische Kommunikation: Die Person weiß, dass sie mit Personen über Symbole (Sprache, Bilder, Gesten) kommunizieren kann. Bei uns in Österreich setzt sich Metacom durch.

Weitere Ideen: Raumbeschilderungen, Beschriftungen, Auswahlkarten

Materialien mit Symbolen:

- Münz- und Fotoalben
- Klappbarer Bilderrahmen
- Plexiglasrahmen
- Tischsets
- Magnet-/Filzleisten
- Mappen/Ordner

Köln hat einen Lehrstuhl für Unterstützte Kommunikation.

TEACCH ist eine Strukturierungsmethode, die unsere Kinder brauchen, um besser zu verstehen. Beispiel: Tisch decken. Struktur des Tisches, um mir leichter zu tun, eine Aufgabe zu erledigen.

- Erst - Dann Pläne.

Unterstützte Kommunikation Fallbericht Kolumbien

ALBERTO VELEZ VAN MEERBEKE, M.D. M.Sc.
Doktor der Medizin an der Universidad del Rosario in Bogota, Kolumbien, pädiatrischer Neurologe an der Universidad Autónoma in Madrid, Spanien, und Master in Epidemiologie an der Universidad CES, Medellín, Kolumbien.

Unterstützte Kommunikation (UK) als Stimme für Patienten mit Angelman-Syndrom: Fallbericht

Unterstützte Kommunikation (UK) umfasst alle Kommunikationsgeräte, -systeme, -strategien und -mittel, die die natürliche Sprache ersetzen oder unterstützen. Unterstützte Kommunikation verbessert und unterstützt Kommunikations- und Lernbarrieren für Menschen mit Kommunikationsbedarf. Fachleute, die das Angelman-Syndrom behandeln, betrachten die Unterstützte Kommunikation jedoch noch nicht als wesentliche Therapiemethode. Menschen, die mit Kindern mit Angelman-Syndrom arbeiten und in Beziehung zu ihnen stehen, neigen dazu, traditionelle Spracherwerbsstrategien zur Förderung der Kommunikation zu verwen-

den, auch wenn sie festgestellt haben, dass Menschen mit dieser Erkrankung Schwierigkeiten haben oder keine effizienten mündlichen Kommunikationsfähigkeiten entwickeln können.

In der Literatur werden drei Arten von Modalitäten der Unterstützten Kommunikation erwähnt. Unterstützte Kommunikation ohne Technologie, einschließlich Handschrift und natürliche Gesten (Gesichts- oder Handzeichen). Unterstützte Kommunikation mit technischen Hilfsmitteln, einschließlich der Verwendung von bild- und symbolbasierten Kommunikationssystemen (Kommunikationssystem Bildaustausch) oder elektronischen und computergestützten Geräten zur Spracherzeugung, sowie multimodale Unterstützte Kommunikation.

Wir stellen den Fall eines 12-jährigen Mädchens mit Angelman-Syndrom vor. Sie ist nicht sprechend. Ihre Eingliederung in den allgemeinen Unterricht wurde dadurch erleichtert, dass sie die Unterstützte Kommunikation zu ihrem primären Kommunikationsmittel machte. Sie besucht derzeit die fünfte Klasse einer zweisprachigen internationalen Privatschule und hat in den letzten zwei Jahren konsequent die App "Proloquo2Go" zur Kommunikation genutzt; ihre Reise in die Unterstützte Kommunikation begann jedoch, als sie vier Jahre alt war.

Obwohl sie selbstbewusst mit aufkommenden Zeichen, Zeigen und anderen Kommunikationsgesten kommuniziert, ist die Verwendung von Unterstützter Kommunikation ihr wichtigstes Bildungsziel. Ihr Inklusionsprogramm besteht aus einem modifizierten Lehrplan, Anpassungen und differenziertem Unterricht. Sie nimmt erfolgreich am Unterricht teil, wobei sie von einem Partner-Lehrer unterstützt, angeleitet und geführt wird. Dieses Mädchen ist motiviert, ihren Talker für Unterstützte Kommunikation zu benutzen, um ihre Lieblingsaktivitäten, Wünsche und Bedürfnisse mitzuteilen. Sie kann Fragen beantworten, bei denen Ein-Wort-Antworten erwartet werden, und benötigt Unterstützung bei der Navigation in den meisten Menuepunkten der Unterstützten Kommunikation.

Unterstützte Kommunikation ist zu ihrer Stimme geworden; dies ist ein Beispiel dafür, wie dieses Kommunikationssystem die Inklusion unterstützt und erleichtert. Kinder mit Angelman-Syndrom können von der Einführung der Unterstützten Kommunikation profitieren und ihre Lebensqualität, ihr Verhalten sowie ihre Lern- und Sozialkompetenzen verbessern. Kinder sollten schon früh in die Unterstützte Kommunikation einbezogen werden, da diese Art der Kommunikation keine bestimmten Fähigkeiten voraussetzt. Die Förderung von Fähigkeiten der Unterstützten Kommunikation sollte als wirksamer angesehen werden als die traditionelle Spracherwerbstherapie.

Anmerkungen

Das 12-jährige Mädchen hat eine Deletion als Genotyp.

CANNABIDIOL (CBD)

Christel Kannegiesser-Leitner

Ärztin, Rastatt, Deutschland, Verein zur Erforschung des Angelman-Syndroms, Österreich

Cannabidiol bei der antikonvulsiven Behandlung des Angelman-Syndroms – Hype oder realistische Chance? Erfahrungen der letzten Jahre

Beim Angelman-Syndrom werden verschiedene Symptome, z. B. Epilepsie, durch eine Störung des Neurotransmittergleichgewichts ausgelöst. Insbesondere kann eine Verschiebung des GABA-Glutamat-Gleichgewichts in Richtung eines GABA-Mangels und eines Glutamat-Überschusses beobachtet werden. Wenn der Wert des hemmenden GABA-Neurotransmitters sinkt und möglicherweise gleichzeitig der Wert des erregenden Glutamat-Neurotransmitters steigt, kann ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. Aus diesem Grund zielen einige Antikonvulsiva darauf ab, GABA zu erhöhen und Glutamat zu senken. Dies scheint zweifelsohne von Vorteil zu sein. Allerdings löst gerade die Mehrzahl dieser Medikamente eine Reihe von Nebenwirkungen aus. Auch wenn das Nebenwirkungsprofil der neueren Antikonvulsiva vorteilhafter ist als das der früheren, dürfen die Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. In diesem Vortrag werden Erfahrungen von Menschen mit Angelman-Syndrom beschrieben, die hervorragend auf dieses CBD-Medikament ansprechen. Es wird aber auch von Patienten berichtet, bei denen CBD nicht die gewünschte Wirkung zeigt. Es stellt sich die Frage, ob dies durch eine jahrelang zu hohe Dosierung und damit durch die sogenannte glockenförmige Dosis-Wirkungs-Kurve von CBD verursacht wird. Oder weil den Patienten bis zu 5 Medikamente gleichzeitig verabreicht wurden. In diesem Zusammenhang werden auch die Erfahrungen mit einem Cannabis-DNA-Test vorgestellt. Mit diesem Test lässt sich feststellen, wie CBD vom Organismus verarbeitet wird und wie sich Hinweise auf die richtige Dosierung finden lassen. Außerdem werden begleitende Maßnahmen zur CBD-Medikation vorgestellt.

Anmerkungen

- CBD ist GABA-erg und wirkt als Glutamatblocker.
- Bis heute ist nicht ganz verstanden, ob es Gewöhnungseffekte bei CBD gibt.
- Kinder haben sich schneller an synthetisches CBD gewöhnt oder es hat dann nicht wie gewünscht gewirkt.
- CBD ist kein Wundermittel. CBD kann verwendet werden, um Antiepileptika zu reduzieren.
- Bitte bestellen Sie CBD nicht über das Internet, sondern in der Apotheke.

VERBESSERUNG DES SCHLAFS

Karen Bindels-de Heus
Marie-Claire de Wit
Erasmus MC, ENCORE Expertise Center, Rotterdam, Niederlande

Informationen über das Rotterdamer Kompetenzzentrum "Encore" & Informationen zur Verbesserung des Schlafs

Hintergrund: Studien über Familien mit Angelman-Syndrom (AS) berichten über eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der Kinder und erhöhten Stress bei den Eltern. Über die Faktoren, die die HRQoL des Kindes und den elterlichen Stress beeinflussen, ist wenig bekannt. Die aktuelle Studie untersucht, ob und wie Genotyp, Epilepsie, Schlafprobleme, kognitiver Entwicklungsstand, autistische Merkmale und emotionale/Verhaltensprobleme von Kindern mit AS mit der HRQoL des Kindes und dem elterlichen Stress/Auswirkungen verbunden sind.

Methoden: Wir sammelten prospektiv Daten durch klinische Beurteilungen von AS-Patienten (N = 73, Durchschnittsalter = 9,2 Jahre, Spanne = 2-18 Jahre) im ENCORE Angelman Kompetenzzentrum (Erasmus MC Sophia). Für die folgenden abhängigen Variablen wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt: 1) HRQoL des Kindes (Kinderskalen des kurzen Fragebogens zur Lebensqualität von Säuglingen und Kleinkindern - ITQoL); 2) die Auswirkungen der Behinderung des Kindes auf die Eltern (Elternskalen des ITQoL) und 3) elterlicher Stress (Parental Stress Index - PSI). Unabhängige Variablen waren Genotyp (Deletion versus Nicht-Deletion), Epilepsie (ja/nein), Schlafprobleme (Sleep Disturbance Scale for Children - SDSC), kognitiver Entwicklungsstand (Bayley-III-NL cognition), autistische Merkmale (Autism Diagnostic Observation Schedule - ADOS) und emotionale/verhaltensbezogene Probleme (Child Behaviour Checklist 1,5-5 years - CBCL). Kovariable waren Geschlecht, Alter und sozioökonomischer Status (SES).

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass der CBCL-Score der stärkste und signifikante Prädiktor für die ITQoL-Kinderskalen war, was darauf hindeutet, dass mehr emotionale/Verhaltensprobleme mit einer niedrigeren HRQoL verbunden waren. Zusätzliche explorative Analysen zeigten, dass die CBCL-Subskala "internalisierende Probleme" für diesen Effekt verantwortlich war. Genotyp und Alter waren ebenfalls signifikant mit den ITQoL-Kinderskalen verbunden. Der Deletionsgenotyp und ein höheres Alter waren mit einer niedrigeren HRQoL verbunden. Der SDSC-Score war ein signifikanter Prädiktor für die ITQoL-Elternskalen, was zeigt, dass mehr Schlafprobleme mit einer stärkeren Auswirkung der Behinderung des Kindes auf die Eltern verbunden sind. Schließlich war der CBCL-Score ein signifikanter Prädiktor für den PSI-Score, was darauf hindeutet, dass mehr emotionale/Verhaltensprobleme mit einer höheren elterlichen Belastung zusammenhängen. Epilepsie, ADOS-2-Punktzahl und Bayley-III-NL-Punktzahl waren kein signifikanter Prädiktor für die ITQoL- oder PSI-Punktzahl.

Schlussfolgerung: Internalisierungsprobleme bei Kindern mit AS sind mit einer geringeren Lebensqualität verbunden. Darüber hinaus sind der Deletionsgenotyp und ein höheres Alter mit einer geringeren Lebensqualität verbunden. Schlafprobleme und emotionale/Verhaltensprobleme bei Kindern mit AS stehen in Zusammenhang mit elterlichem Stress und haben einen hohen Einfluss auf die Eltern. Das kognitive Entwicklungsniveau, autistische Merkmale und Epilepsie waren kein signifikanter Prädiktor für die HRQoL des Kindes und die Auswirkungen bzw. den Stress der Eltern Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Interventionen, die darauf abzielen, die HRQoL des Kindes zu erhöhen und den Stress der Eltern bei AS zu verringern, sich auf die emotionalen/Verhaltensprobleme des Kindes und die Schlafprobleme des Kindes konzentrieren sollten. Darüber hinaus können Interventionen direkt auf den von den Eltern wahrgenommenen Stress abzielen und einen systemischen Ansatz verfolgen. Künftige Studien sollten die Messung zusätzlicher Variablen in Betracht ziehen, die sich auf die HRQoL und den elterlichen Stress auswirken könnten, wie z. B. die Kommunikationsfähigkeit.

Anmerkungen

- Fast 90 % der Kinder haben/hatten Schlafprobleme.
- Melatonin ist kein Schlafmittel, sondern versucht, den Rhythmus zu regulieren.

Karen Bindels-de Heus, PhD
ENCORE Expertise Center, Rotterdam, Niederlande

Schlafprobleme bei Kindern mit AS: Die Wirkung eines verhaltensorientierten Interventionsprogramms

Abstract: Schlafprobleme sind bei Kindern mit Angelman-Syndrom (AS) weit verbreitet und stellen nach Ansicht der Eltern einen wichtigen unerfüllten klinischen Bedarf dar. Es gibt nur wenige Daten über die Wirkung einer verhaltenstherapeutischen Schlaftherapie.

Wir haben eine randomisierte, kontrollierte und einfach verblindete Interventionsstudie durchgeführt. Kinder mit genetisch bestätigter AS im Alter von 2 bis 18 Jahren mit nachgewiesenen Schlafproblemen wurden je nach Alter entweder in ein 6-wöchiges Verhaltensinterventionsprogramm mit einer Auffrischungssitzung nach 8 und 10 Wochen oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Zu Beginn, nach 12 und nach 26 Wochen wurde der Schlaf anhand von Schlaftagebüchern und Videoaufzeichnungen bewertet. Auch der berechnete Schlafindex (CSI), die Schlafhygiene, die Lebensqualität und der elterliche Stress wurden mit Fragebögen gemessen. Die Intervention wurde von einem Verhaltenstherapeuten durchgeführt, der die Eltern zweimal zu Hause besuchte und wöchentlich telefonischen Kontakt hatte. Die Behandlung basierte auf einem standardisierten verhaltenstherapeutischen Interventionsprogramm und umfasste Psychoedukation, Schlafhygiene, Feedback zu den Beobachtungen des Videos und spezifische verhaltenstherapeutische Behandlungstechniken (Bedtime Fading und allmähliche Reduzierung der Maßnahmen). Primäre Ergebnisse waren Schlafdauer und CSI. Sekundäre Ergebnisse waren die Schlafdauer und die nächtli-

chen Besuche der Eltern, die Schlafhygiene, das Verhalten am Tag, der elterliche Stress und die Lebensqualität von Kind und Eltern. Zu den statistischen Analysen gehörten der Mann-Whitney-Test, der Wilcoxon Signed Rank Test und die Nicht-Überlappung aller Paare (NAP).

Eltern von 18 Kindern (9 Interventions- und 9 Kontrollkinder) nahmen teil. Die Kinder schliefen 30-60 Minuten weniger, basierend auf der Videoaufzeichnung zu Beginn der Studie im Vergleich zu den Tagebüchern. Die Gruppen unterschieden sich zu Beginn der Studie nicht voneinander, mit Ausnahme einer kürzeren Einschlaf-Latenzzeit in der Interventionsgruppe. In der Interventionsgruppe wurde eine signifikante Verringerung der Dauer des Aufwachens nach dem Einschlafen und eine Verbesserung der Gesamtschlafzeit mit einem anhaltenden Effekt auf die Dauer des Aufwachens nach dem Einschlafen festgestellt (primäres Ergebnis). Außerdem wurde ein positiver und anhaltender Effekt der Intervention auf die Schlafhygiene und einige Bereiche der Lebensqualität von Kind und Eltern (sekundäres Ergebnis) festgestellt. Beim CSI wurde kein Unterschied festgestellt. In der Kontrollgruppe wurde kein Effekt auf irgendeinen Schlafparameter festgestellt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine verhaltenstherapeutische Intervention die Schlafprobleme bei Kindern mit AS verbessern kann. Wir raten zu einem abgestuften Ansatz bei Schlafproblemen von Kindern mit AS. Dies sollte eine Psychoedukation zum Thema Schlaf für alle Eltern, eine Schlafevaluierung durch einen Verhaltenstherapeuten mit Videoregistrierung und anschließender individueller Beratung sowie den Einsatz spezifischer Verhaltenstechniken für Kinder mit Schlafproblemen umfassen.

Anmerkungen

- Schlafprobleme sind bei AS weit verbreitet (50-90 %)
- Vor allem bei jüngeren Kindern, kein Unterschied im Genotyp, große Auswirkungen auf die Familie.
- Biologische und physische Faktoren, aber auch Verhaltensaspekte scheinen eine Rolle zu spielen.

Mitnehmen: Schlaferziehung und -beratung

- Schlafhygiene
- Unterstützte Kommunikation für Tag- und Nacht-Konzept verwenden
- Schlafzimmer dunkel & kühl, keine Doppelfunktion als Spielzimmer
- Schlafsack (nicht zu warm!)
- Mehr als ein Schnuller im Bett
- Zelt oder Hochbeet
- Kamera
- Wenn es wach ist: Holen Sie das Kind nicht aus seinem Bett/Schlafzimmer, verwenden Sie gedämpftes Licht, leise Stimme, kein Essen (natürlich alles, wenn möglich!)
- Entschlüsseln Sie die Funktion des Problemverhaltens, z. B. im Zusammenhang mit Angst, Trennungsangst, Aufmerksamkeitssuche?
- Suchen Sie, was für Sie funktioniert!

PROGRAMM DER KONFERENZ

Tag 1 - Donnerstag

13:00
Anmeldung

13:40
Treffen und Begrüßung bei einer Tasse Kaffee/Tee

14:00
Willkommensgruß der Organisatoren

14:10-16:10
Neuartige Mausmutanten zur Beantwortung neuer Fragen
Ype Elgersma

Koordinierte Regulierung von UBE3A-ATS und UBE3A
Stormye Chamberlain

Beurteilungen der Schlafstörungen bei AS aus der FREESIAS-Beobachtungsstudie
Sebastian Camillo Holst

16:10-16:30
Erfrischungen

16:30-18:00
Rekapitulation des Angelman-Syndroms mit aus iPSC gewonnenen Kleinhirnorganoiden
Evguenia Bekman

Stammzellen-Toolkit für die Modellierung zerebellärer Funktionsstörungen beim Angelman-Syndrom
Simao Da Rocha

Innovative Nano-Tools und bildgebende Verfahren für die Entwicklung von AS-Therapien, die auf das Gehirn abzielen
Ilaria Tonazzini und Laura Baroncelli

---

18 :00
Schlussbemerkungen

Soziales Programm Wien Stadtrundfahrt mit Straßenbahn
19:10
Abendessen bei einem Heurigen "Zum Martin Sepp"

Tag 2 - Freitag

09:00

Eröffnung durch die Organisatoren

09:10-10.30

Angelman-Syndrom, Erkenntnisse aus bioinformatischen Analysen und die Rolle der Redox-Homöostase in der frühen Gehirnentwicklung

Hanoch Kaphzan

Angelman-Syndrom: Biomarker und Behandlungsmöglichkeiten

Hanna Vihma

10:30-10:50

Kaffee-/Teepause

10:50-12:10

Der Einfluss von UBE3A auf die Funktion des Proteasoms

Mattijs Punt

Untersuchung der kortikalen Entwicklung durch die Brille von Autismus-Spektrum-Störungen betrachtet

Gaia Novarino

12:10-13:00

Mittagessen

13:00-15:10

Kurzvorträge I

(10 Minuten + 8 Minuten Frage und Antwort am Ende)

Matteo Fossati, Carina Maranga, Eugenia Suter, Adriana Vieira

Charakterisierung des mICD-Mausmodells für das Angelman-Syndrom

Narayanan Ramanathan

Ist das Angelman-Syndrom eine Störung der organellären Ionenhomöostase? Einblicke in das Christianson-Syndrom

Rajini Rae

UBE3A-induzierte Ubiquitinierungsveränderungen im Gehirn, aufgeklärt durch Proteomik

Ugo Bürgermeister

15:20-15:40

Erfrischungen

15:40-18:00

Die Rolle von UBE3A bei der Bildung und Funktion von Synapsen

Ramiro Almeida

Schlafprobleme bei Kindern mit AS: Die Wirkung eines verhaltensorientierten Interventionsprogramms
Karen Bindels-de Heus

Nachweis von UBE3A in der zerebralen Rückenmarksflüssigkeit von AS-Patienten
Rob Komorowski

Klinische Studie bei Menschen mit AS zur Entwicklung von Endpunkten für interventionelle Studien
Casar Ochoa-Lubinoff

Kurzvorträge II
(10 Minuten + 8 Minuten Frage und Antwort am Ende)
Doesjka Hagenaar, Alberto Velez-van-Meerbeke, Amanda Moore, Betty Willemsen

---

18:10
Abendessen vor Ort: Traditionelles österreichisches Essen + Käse & Wein

---

Drei parallel stattfindende Plenarsitzungen:

1. Die Wissenschaftler: Was wissen wir NICHT über AS? - geschlossene Sitzung
Ype Elgersma wird diese Diskussion leiten, die sich auf neue Forschungsfragen konzentriert, die in Bezug auf die Funktion von UBE3A, die Pathophysiologie von AS und die Entwicklung von Behandlungen geklärt werden müssen.

2. Die Ärzte: Warum eine AS-Klinik gründen? Welche Spezialisierungen werden benötigt? Welche Einrichtungen werden benötigt? Programm?
Unter dem Vorsitz von Karen Bindels-de Heus und Marie-Claire deWit

3. ASA-Mitglieder: Mitgliedertreffen - geschlossene Sitzung

20:30

Drinks in der Stiegl Ambulanz im Alten AKH

Tag 3 - Samstag

08:30
Anmeldung zur Konferenz
Organisatoren

09:00
Begrüßung durch die Organisatoren

09:10-10:30
Überblick über die neuesten AS-Forschungspräsentationen
Harald Sitte

Erläuterung des neuen Forschungsprojekts für Laien
Simao Da Rocha, Evguenia Bekman

Erklärung des neuen Forschungsprojekts für Laien
Ilaria Tonazzini, Laura Baroncelli

10:30-10:50 **Kaffee-/Teepause**

10:50-12:10
Roche: AS-Forschung zu Therapie und Studienstand
Brenda Vincenzi

LADDER-Datenbank & Lernnetzwerk
Anne Wheeler / Elizabeth Jalazo

Unterstützte Kommunikation und Alternative Kommunikation
Michaela Zöbl

12:10-13:00 **Mittagessen**

ASA-Sitzung II
Für ASA-Mitglieder

13:00-14:20
Aktueller Stand der klinischen Lonis-Studie zu HALOS bei Angelman-Syndrom
Becky Crean

CBD als Antikonvulsivum - Hype oder reale Möglichkeit
Christel Kannegiesser-Leitner

Aktueller Stand der Industrie zum AS-Syndrom-Programm von PTC Therapeutics
Ifode Ajari

14:20-14:50 **Erfrischungen**

14:50-15:50
Informationen über das Rotterdamer Kompetenzzentrum "Encore" und Informationen zur Verbesserung des Schlafs
Karen Bindels-de Heus und Marie-Claire de Wit

Schlussbemerkung:
Die vorliegende Übersetzung wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Wir können dennoch keine Gewähr für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen übernehmen.