



UPDATE DER FORSCHUNG 2022



ZUSAMMENFASSUNG UND HINTERGRUND

EINLEITUNG

Dieses Dokument ist ein aktueller Bericht über die einzigartigen Forschungsanstrengungen und wegweisenden Errungenschaften eines internationalen Forschungsprojekts unter der Leitung von Jordan's Guardian Angels zu den Genmutationen PPP2R5D, PPP2R5C und PPP2R1A, auch bekannt als Jordans Syndrom. Die Fortschritte, die in dieser kurzen Zeit erzielt wurden, sind absolut außergewöhnlich und das Team arbeitet mit großer Dringlichkeit daran, das Leben der betroffenen Kinder und Familien zu verbessern und die Zusammenhänge mit anderen Krankheiten zu klären: Autismus, Epilepsie, Parkinson, Alzheimer und Krebs, um nur einige zu nennen.

Die Zusammenarbeit an sich ist in der wissenschaftlichen Welt schon eine bemerkenswerte Leistung. Das Forschungsteam hat in dieser kurzen Zeit erreicht, was normalerweise über ein Jahrzehnt dauern würde. Unterstützt durch Jordan's Guardian Angels hat dieses globale Projekt und die dahinter stehende Stiftung ein deutliches Zeichen auf dem Gebiet der seltenen Krankheiten gesetzt.

Zu unseren Partnerschaften mit anderen Gruppen für seltene Krankheiten gehören aktuell The Rare Epilepsy Network (REN), The EveryLife Foundation, Rare Disease Legislative Advocates (RDLA), Global Genes, Rare Revolution Magazine, Patient Worthy, Extra Lucky Moms, Rare. und andere.

Jordan's Guardian Angels wurde auch schnell zu einem Vorbild für andere Stiftungen, die sich für seltene Krankheiten einsetzen und sich nun mit verschiedenen Gruppen treffen. Die Teammitglieder haben sich schon mit Personen getroffen, die vor kurzem eine andere seltene Krankheit diagnostiziert bekommen haben und die hoffen, dass sie den gleichen Erfolg haben werden, wie Jordan's Guardian Angels bei der Suche nach einer Behandlung oder einem Heilmittel. Jordan's Guardian Angels setzt sich für seltene Krankheiten ein und hofft, dass durch die Unterstützung dieser und weiterer Gruppen viele Forschungsprojekte zugunsten seltener Erkrankungen folgen werden.

HINTERGRUND

Das Jordans Syndrom verursacht schwere Entwicklungsstörungen bei Kindern, die mit Mutationen in PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A diagnostiziert sind. Einige Varianten von PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A werden mit Entwicklungsverzögerungen, Makrozephalie, Hypotonie und Autismus in Verbindung gebracht. Die Kinder können auch Krampfanfälle haben.

Am 1. Juli 2021 bewilligte der Staat Kalifornien eine allgemeine Mittelzuweisung um die Erforschung des Jordans Syndrom zu beschleunigen und potenzielle Therapeutika zu entwickeln, um diese dann in Phase 1 der klinischen Studien zu testen. Diese Zuweisung folgt auf die vorherige Finanzierung der "wissenschaftlichen Entdeckungsphase" im Jahr 2018.

Diese Finanzierung unterstützt ein Konsortium von Forschern an renommierten Universitäten und Forschungsinstituten auf der ganzen Welt, die über besondere Fachkenntnisse in der PPP2R5D-, PPP2R5C- und PPP2R1A-Forschung, wie zum Beispiel Mausmodellierung, klinische Phänotypisierung und klinische Studien verfügen.

Mit den bisherigen Forschungsergebnissen ist "der Werkzeugkasten voll" und man hat viel über das Protein gelernt. Unter anderem wie es in die molekularen Signalwege von Neuronen eingebunden ist und wie das mutierte Protein die normale Funktion beeinträchtigt. Es wurden Mäuse gezüchtet, die mehrere der wichtigsten PPP2R5D-, PPP2R5C- und PPP2R1A-Mutationen aufweisen und die Forschung bewegt sich nun in Richtung klinischer Versuche. Die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf hat bereits begonnen und weitere Studien wurden auf der Familienkonferenz im Juli 2022 durchgeführt. Die "Natural-History-Study" ist eine Voraussetzung für die FDA (U.S. Food and Drug Administration), bevor eingreifende Behandlungen zugelassen werden können.

Das internationale Team von Forschern, die sich mit dem Jordan's Syndrom befassen, arbeitet an zwei eingreifenden Therapien:

1. Ein Medikament, das bereits von der FDA zugelassen ist und das in den abweichenden Verlauf durch das mutierte Proteinprodukt des PPP2R5D-Gens (eine Phosphatase) eingreifen könnte.
2. Ein Versuch zur genetischen Intervention, voraussichtlich ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das ebenfalls entwickelt wurde um die Auswirkungen des mutierten PPP2R5D-, PPP2R5C- und PPP2R1A-Gens abzuschwächen.

Die Forschung ist eine Partnerschaft zwischen Wissenschaftlern, Ärzten, Patientenvertretern und vor allem den Familien. Die Wissenschaftler versuchen Art und Ausmaß der Störung zu verstehen, indem sie die unterschiedlichen Ausprägungen bei Kindern mit Jordans Syndrom erforschen (insbesondere wenn sie unterschiedliche Varianten haben). Sie sind auch dabei zu erfassen, was für die Familien am Wichtigsten ist, wenn es um die Symptome geht, die durch klinische Studien und Therapien verbessert werden sollen. Wir danken jedem von ihnen für die Unterstützung unserer wissenschaftlichen Teamarbeit auf dem Weg zu Behandlungen und einer Heilung.



DR. WENDY CHUNG, MD, PHD
Columbia University

Gesamtstudienleiterin
Forschungsbeauftragte



DR. GHAYDA MIRZAA, MD
Seattle Children's Hospital

Klinisches und molekulares Spektrum
von PP2A-bezogenen Störungen



DR. VEERLE JANSSENS, PHD
KU, Leuven

Signalfunktionen von PP2A in Krebszellen,
bei neuronalen Prozessen und
neurologischen Erkrankungen



DR. RICHARD HONKANEN, PHD
University of South Alabama

Ser/Thr-Phosphat-Inhibitoren und
Hochdurchsatz-Screens



DR. STEFAN STRACK, PHD
University of Iowa

Proteinphosphatase 2A in der
neuronalen Signaltransduktion



DR. YONGNA XING, PHD
University of Wisconsin-Madison

PP2A-Strukturbiologin



DR. BRIAN WADZINSKI, PHD
Vanderbilt University

PP2A-Zellbiologie für Drosophila



DR. HOUHUI (HUGH) XIA, PHD
University of Rochester

PP1 im Nervensystem,
Mausmodelle mit veränderter
PPase-Aktivität im Gehirn;
Elektrophysiologie und Verhalten



DR. KYLE FINK, PHD
UC Davis Neurology and Institute
of Regenerative Cures

Stammzellen-Programm

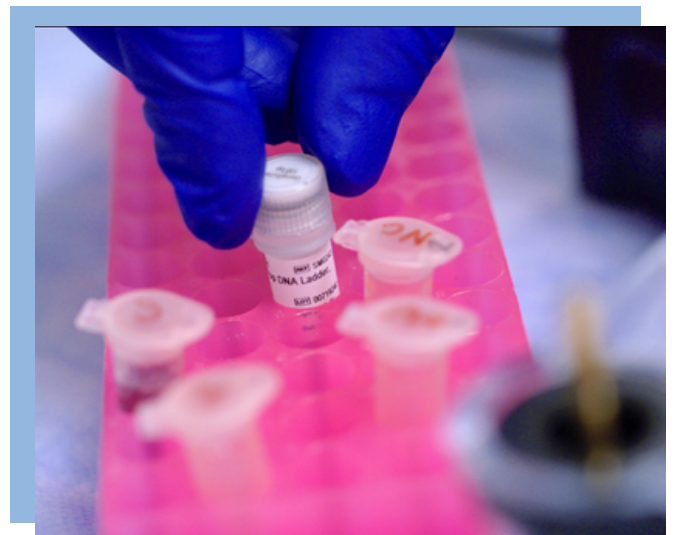


DR. JAN NOLTE, PHD
UC Davis Institute for
Regenerative Cures

Stammzellen-Programm

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Bei den beiden Ansätzen für die Forschung wurden erhebliche Fortschritte erzielt: Behandlung (Arzneimittel) und Heilung (genetische Eingriffe). Da es noch viel mehr zu erforschen gibt bezüglich des Jordans Syndroms, haben wir die Möglichkeit, zwei verschiedene Wege zu verfolgen, von denen wir uns jeweils Antworten erwarten.
- Unser Forschungsteam trifft sich vierteljährlich zu einem ganztägigen Workshop, um Daten und Ergebnisse auszutauschen, um einen Gedankenaustausch durchzuführen und das Gesamtbild gemeinsam zu betrachten.
- Der Fahrplan für die zweite Forschungsphase steht fest und die Teammitglieder konzentrieren sich darauf, die Voraussetzungen für eine klinische Studie zu erfüllen.
- Personen mit dem Jordans Syndrom werden weiterhin in die "Natural-History-Studies" aufgenommen. Daten von über 120 Familien weltweit stehen bereits zur Verfügung.
- Ein erweitertes Verständnis der klinischen Merkmale des Jordans Syndroms und definierte Zusammenhänge zwischen der biochemischen Aktivität und dem klinischen Schweregrad.
- In Kürze wird ein Manuskript mit Erkenntnissen über PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A und den Auswirkungen der verschiedenen Varianten auf die Menschen, die mit dem Syndrom leben veröffentlicht.
- Umfassende unabhängige globale Proteom-, Phosphoproteom-, Transkriptions- und Stoffwechselanalysen von Wildtyp- und Varianten-Zelllinien wurden durchgeführt.
- Es wurden zusätzliche induzierte pluripotente Stammzellen und Allelreihen geschaffen, um ein besseres Verständnis für die verschiedenen Varianten und deren Vergleich zu erhalten.
- Eine Fülle von aus Alpakas gewonnenen Antikörpern und Nanokörpern, die für die Untersuchung des Jordan's Syndroms relevant sind, wurden entwickelt und die Kollegen des JGA-Teams nutzen diese nun für laufende Studien in ihren Laboren.
- Es wurden hochauflösende Kryo-EM-Strukturen entwickelt, die eine wichtige Grundlage sind für die Entwicklung von Medikamenten, die auf die Mutationen abzielen.
- Gen-Editing-Technologien wurden im Labor auf Zellebene eingesetzt, um die Mutationen zu korrigieren.



- Fortgeschrittene Studien an Mäusen haben gezeigt, dass die Tiermodelle gute Modelle des Jordan's Syndroms sind, da sie die häufigsten Symptome der Erkrankung nachbilden. Unser Team verwendet auch Mäuse, um die Verbindung zwischen PPP2R5D, PPP2R5C, PPP2R1A und der Parkinson-Krankheit zu untersuchen, um herauszufinden, warum dieser Zusammenhang besteht und um eventuell eine Behandlung zu ermöglichen.
- Von der FDA bereits zugelassene Arzneimittel werden auf Zellebene und in Mäusen untersucht, in der Hoffnung, potenzielle Arzneimittelkandidaten zu finden.
- Derzeit werden Verhaltensstudien an PPP2R1A-Mäusen im Neugeborenen- und Erwachsenenstadium durchgeführt. Diese Arbeit hebt die beiden Untergruppen mit unterschiedlichem Schweregrad hervor.
- Die Anzahl der von PPP2R5C betroffenen Patienten hat sich erheblich erweitert und alle Varianten wurden auf Beeinträchtigungen der Bindung der A/C-Untereinheit und/oder der Liprin- α 1-Bindung untersucht. Es gibt viele verblüffende Ähnlichkeiten zwischen PPP2R5D- und PPP2R5C-Patienten, sowohl in Bezug auf die klinischen Merkmale der Patienten, d. h. ID/DD, Hypotonie, Neigung zu Makrozephalie, Auftreten von Krampfanfällen als auch hinsichtlich der biochemischen Beeinträchtigungen der genetischen Varianten.

JORDAN'S GUARDIAN ANGELS 2022

STIFTUNG UND GEMEINSCHAFT: UPDATE

Die Stiftung Jordan's Guardian Angels geht jeden Tag bis an die Grenzen ihrer Möglichkeiten. Das Team konzentriert sich darauf, die Jordan's Syndrom-Gemeinschaft zu erweitern, die Reichweite der Stiftung im Bereich seltener Krankheiten zu vergrößern und die Spendensammlungen zur Unterstützung der Forschung fortzuführen... um nur einige zu nennen.

Die Gemeinschaft der Jordan's Guardian Angels ist auf mehr als 285 Familien in über 35 verschiedenen Ländern angewachsen. Die Online-Facebook-Gemeinschaft wächst wöchentlich. Die Zahl der vernetzten Familien hat sich um fast 100 neue Familien in den letzten zwei Jahren vergrößert. Viele unserer Familien wurden von ihren Ärzten aus aller Welt direkt auf die Facebook-Seite verwiesen.

Während unsere globale Präsenz wächst, sind die Teammitglieder von Jordan's Guardian Angels stark auf die Einbeziehung aller unserer Familien fokussiert. Dazu gehört auch der Aufbau des Ambassador-Programms, das Mitglieder unserer Gemeinschaft aus der ganzen Welt einsetzt, um sicherzustellen, dass für jede Familie Unterstützung und Informationen in ihrer Muttersprache verfügbar sind. Die Botschafter sind in verschiedenen Regionen und Sprachen tätig, diese umfassen Spanisch, Französisch, Deutsch und Italienisch. Familien können sich mit Betroffenen vor Ort in Verbindung setzen und auf lokale Ressourcen zugreifen sowie an virtuellen und persönlichen regionalen Veranstaltungen teilnehmen. Es zeugt davon, wie unsere Gemeinschaft zusammenhält, um sich in allen Regionen auf der ganzen Welt gegenseitig zu unterstützen. Darüber hinaus sind viele der von Jordan's Guardian Angels erstellten Dokumente nun in mehreren Sprachen verfügbar, weitere werden bald hinzukommen.

Die Partnerschaften zwischen der Stiftung und der Gemeinschaft entwickeln sich weiter. Die Stiftung stellt den Familien Hilfen und Unterstützung zur Verfügung, damit sie sich über die Diagnose informieren können und das Wissen über das Jordans Syndrom auch bei medizinischen Fachleuten, in Schulen und darüber hinaus verbreiten. Die Stiftung hat ein Kinderbuch in mehreren Sprachen verfasst, das die Geschichte des Jordans Syndroms erzählt und Kinder ermutigt, Unterschiede zu akzeptieren und neue Freundschaften zu schließen. Informationsmaterial für Medien und medizinische Fachkräfte wurden erstellt, um Wissen und Informationen zugänglich zu machen. Ebenso wurden Dokumente über Fundraising-Möglichkeiten und eine Broschüre zur Standardbehandlung erstellt, die Familien hilft mit der Diagnose des Jordans Syndroms umzugehen. Die Teammitglieder bieten auch tägliche, wöchentliche, zweiwöchentliche, monatliche und vierteljährliche Foren an für Familien, um sich gegenseitig zu unterstützen.

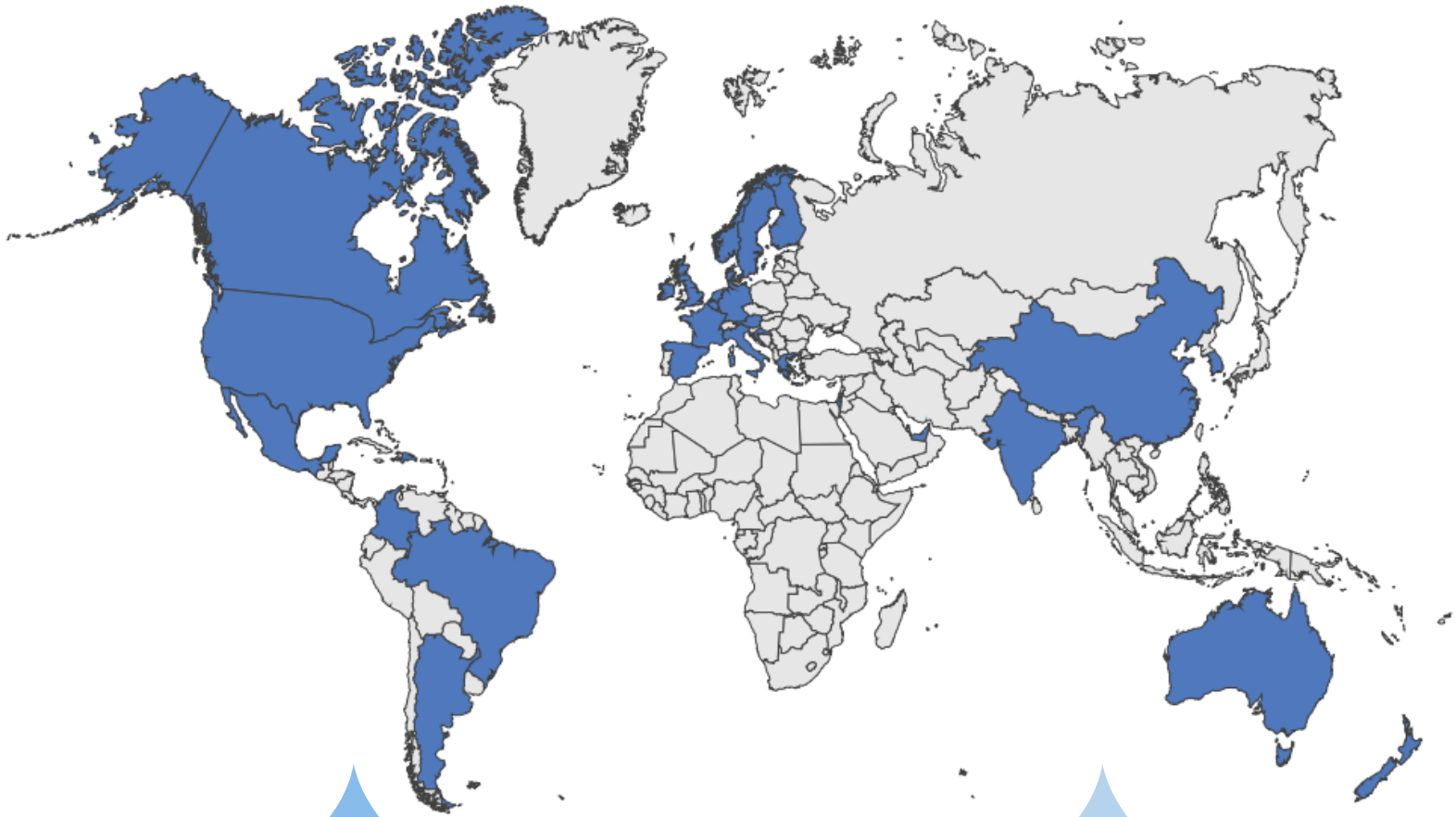
Jordan's Guardian Angels stellt auch fortlaufend Informationen für medizinische Fachkräfte bereit. Es werden immer mehr Informationen über das Jordans Syndrom verfügbar und es ist unerlässlich, dass sich Ärzte, Genetiker, Therapeuten und andere medizinische Fachleute mit dem Jordans Syndrom vertraut machen. Die Stiftung aktualisiert ständig die genetischen Datenbanken mit neuen Informationen und wendet sich auch an Kinderkrankenhäuser, um das Jordans Syndrom zu einem gängigen Begriff zu machen.

Unsere Familien engagieren sich ebenfalls, um sicherzustellen, dass die Forschung vorankommt, und veranstalten Spendenaktionen an ihrem Wohnort oder virtuell. Das Team von Jordan's Guardian Angels tut dasselbe und veranstaltet das ganze Jahr über große Spendenaktionen.

Das internationale Forschungsteam von Jordan's Guardian Angels tauscht regelmäßig persönlich und in virtuellen Arbeitsgemeinschaften Daten und Wissen aus. Sie treffen sich, um die Dinge voranzutreiben, sich abzustimmen und als Team an diesem außergewöhnlichen Projekt zusammenzuarbeiten.

Im Juli 2022 trafen unsere Familien mit dem Forschungsteam zu einer persönlichen Konferenz in New York City zusammen. Mehr als 300 Personen waren anwesend, und noch mehr nahmen virtuell teil. Zuvor trafen sich unsere Familien schon einmal im März 2019 in Kalifornien.

VERTEILUNG DER FÄLLE WELTWEIT



Mehr als 350 Fälle in mehr als
mehr als 38 Ländern*

Wahrscheinlich etwa 250.000
undiagnostizierte Fälle weltweit



Scannen Sie diesen QR-Code mit Ihrem Smartphone, um eine
interaktive Karte anzuzeigen.

Die interaktive Karte finden Sie auch unter folgender Adresse:
www.jordanguardianangels.org/our-community/

UPDATE ZUM THEMA ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

In dem Bemühen, das Jordans Syndrom und Jordan's Guardian Angels bekannt zu machen, stehen die Öffentlichkeitsarbeit und die Aufklärung im Vordergrund.

Im Jahr 2021 starteten Jordan's Guardian Angels einen Podcast mit dem Titel 'A Rare Reality', der als einer der Top-Podcasts für seltene Krankheiten von Patient Worthy bezeichnet wurde. Der Podcast ist so angelegt, dass er das Jordans Syndrom und seltene Erkrankungen gleichermaßen thematisiert, so dass unseren Hörern eine große Themenvielfalt zur Verfügung steht. Der Podcast ist auf allen wichtigen Plattformen verfügbar und eine Videoverision gibt es auf der Website von Jordan's Guardian Angels. Die Hörer- und Zuschauerzahlen steigen von Woche zu Woche.

Die Stiftung kommuniziert mit Familien über einen wöchentlichen Newsletter und mit weiteren Interessengruppen über einen vierteljährlichen Newsletter. Ein Video-Blog, "JGA Connection", steht den Familien ebenfalls vierteljährlich zur Verfügung. Diese Kontaktpunkte ermöglichen es der Stiftung, neue und sich ständig entwickelnde Informationen bereitzustellen, von der Forschung über Mittelbeschaffung bis hin zu Handlungsaufträgen und allem was dazu gehört.

Die Besucherzahlen auf unserer Website steigen beträchtlich und unsere Videos wurden von hunderttausenden Menschen auf der ganzen Welt gesehen. Bis heute haben die Team-Mitglieder von Jordan's Guardian Angels dutzende von Vorträgen vor tausenden von Menschen in verschiedenen Gruppen mit lokaler, regionaler und internationaler Reichweite gehalten.

Medien im In- und Ausland berichten regelmäßig über die Forschungsgruppe und ihre Arbeiten. Große Medien und Mitglieder der Gemeinschaft für seltene Krankheiten informieren über unsere Geschichte in Printmedien, im Fernsehen, in Blogs, Podcasts und mehr. Auch die Familien von Jordan's Guardian Angels erzählen ihre Geschichten in unserem Podcast und Blog. Ihre ehrlichen und offenen Äußerungen sind inspirierend.

Scannen Sie diese QR-Codes mit Ihrem Smartphone, um auf die aufgeführten Ressourcen zuzugreifen.

Wenn Sie digital lesen, können Sie auch einfach auf den Code klicken, um die Seite zu besuchen.



Hören Sie sich diesen Podcast an mit JGA



Lesen Sie diesen Blog mit JGA



JGA International
Berichterstattung der Medien



JGA Blog



JGA Podcast

ADVOCACY/AKTUALISIERUNG DER AUSWIRKUNGEN AUF DIE WELT

Gemeinsam können wir die Welt verändern. Die Aufklärungsarbeit, die das Team leistet, hat tatsächlich weltweite Auswirkungen und verhilft der Stiftung und dem Jordans Syndrom zu großer Bedeutung.

Teammitglieder nahmen an der "Rare Disease Week" (Woche der seltenen Krankheiten) auf dem Capitol Hill teil, um die Bekanntheit von Jordan's Guardian Angels und dem Jordans Syndrom zu erhöhen und um für die Beachtung und rechtliche Berücksichtigung seltener Krankheiten einzutreten. Die Veranstaltungen zu seltenen Krankheiten und die Aufklärungsarbeit werden in mehreren Bundesstaaten sehr stark unterstützt, wie z.B. in Kalifornien, Colorado und Washington, D.C.

Die Stiftung hat bereits mit wichtigen Gruppen für seltene Krankheiten zusammengearbeitet, wie dem Rare Epilepsy Network (REN), der Everylife Foundation, Rare Disease Legislative Advocates, Global Genes, Rare Revolution Magazine, Patient Worthy, National Organization of Rare Diseases (NORD), Extra Lucky Moms und Rare. Die Partnerschaft von Jordan's Guardian Angels mit der Simons SearchLight Foundation wird ebenfalls fortgesetzt. Die Organisation wurde außerdem mit einem Guidestar Gold Transparency Rating ausgezeichnet.

Jordan's Guardian Angels wurde auch zu einem Vorbild für andere Stiftungen, die sich für seltene Krankheiten einsetzen und sich nun mit verschiedenen Gruppen treffen. Die Teammitglieder haben sich schon mit anderen getroffen, die vor kurzem eine seltene Krankheit diagnostiziert bekommen haben und die hoffen, dass sie den gleichen Erfolg haben werden, wie Jordan's Guardian Angels bei der Suche nach einer Behandlung oder einem Heilmittel.

Das Shine Like Ozzie Stipendium ist nur eine weitere Möglichkeit wie Jordan's Guardian Angels fördert. Die Stiftung unterstützt damit einen Studenten (oder Doktoranden), der etwas im Zusammenhang mit Epilepsie studiert, mit einem Stipendium in Höhe von 1.000 Dollar. 15 Personen haben sich beworben. Das Stipendium ist eine liebevolles Gedenken an Ozzie Deason und die anderen Kinder mit Jordans Syndrom, die unsere Gemeinschaft verloren hat.

Jordan's Guardian Angels ist stolz darauf, durch eine intensive Zusammenarbeit Partnerschaften auf der ganzen Welt herzustellen. Die Stiftung verändert durch ihr Engagement Leben und nimmt eine Vorreiterrolle im Bezug auf seltene Krankheiten ein. Gemeinsam, mit unseren Partnern, können wir die Welt verändern.

HINTERGRUND

2015 wurde zum ersten Mal erkannt, dass eine einzige Punktmutation in einer Untergruppe von Genen, die für eine Familie von Proteinen namens Proteinphosphatase 2A (PP2A) kodieren, die Ursache einer angeborenen (neurologischen) Entwicklungsstörung sein könnte. Sie ist durch ein breites Spektrum von Symptomen gekennzeichnet, das von Entwicklungsverzögerungen (verzögerte motorische Entwicklung und Sprache), mäßiger bis schwerer geistiger Behinderung, geringem Muskeltonus bis hin zu Verhaltensproblemen und manchmal auch Epilepsie reicht. PP2A-Proteine werden in allen menschlichen Geweben exprimiert und wirken als Modifikatoren/Regulatoren anderer Proteine (die so genannten "Substrate"), von denen sie eine kleine chemische Gruppe (ein so genanntes "Phosphat") entfernen können. Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Phosphatgruppe bestimmt die biologische Aktivität dieser Substrate - mit anderen Worten: Es macht diese Proteine aktiv oder inaktiv. PP2A-Phosphatasen können positive oder negative Auswirkungen auf viele verschiedene Zell- und Gewebefunktionen haben. Die Komplexität des "PP2A-Systems" ergibt sich vor allem aus ihrer Struktur, denn ein funktionsfähiges PP2A besteht eigentlich aus drei Proteinen: einer katalytischen C-Untereinheit (die das Phosphat tatsächlich entfernt), einer regulatorischen B-Untereinheit (die bestimmt, welche Substrate verändert werden können) und einer gerüstbildenden A-Untereinheit (die die Brücke zwischen der C- und der B-Untereinheit bildet).

Bei den PP2A-bedingten neurologischen Fehlentwicklungen können entweder das Gen, das für die C-Untereinheit (PPP2CA) kodiert, oder das Gen, das für die A-Untereinheit (PPP2R1A) kodiert, oder zwei (von insgesamt 15) Genen, die für eine spezifische B-Untereinheit (PPP2R5D und PPP2R5C) kodieren, betroffen sein. Bislang ist die allgemeine Vorstellung über die Auswirkungen der Mutationen in diesen PP2A-Genen die, dass die Mutation zu einem Funktionsverlust führt, der eine dysfunktionale Untereinheit zur Folge hat, die nicht mehr alle ihre Funktionen ausführen kann, einschließlich der Entfernung des Phosphats aus ihren Substraten. Allerdings fehlt es insgesamt an Kenntnissen darüber, welches Substrat bzw. welche Substrate ein bestimmter PP2A-Komplex moduliert und welche Zell- oder Gewebefunktion bzw. Funktionen diese Modulation beeinflusst. Im Gehirn können die PPP2R5D- oder PPP2R5C-haltigen PP2A-Komplexe mehrere Substrate und damit mehrere Neuro- oder Gehirnfunktionen beeinflussen.

Wenn wir also therapeutisch eingreifen wollen, um die Auswirkungen von PP2A-Genmutationen rückgängig zu machen, müssen wir wissen, welche Substrate und Signalwege von den betroffenen PP2A-Komplexen reguliert werden. In diesem Bereich wurden seit Beginn des Projekts große Fortschritte erzielt.

UPDATES

Klinische Daten und grundlegendes Verständnis

Dr. Wendy Chung und ihr Team an der Columbia University in New York haben fortlaufend Personen mit PPP2R5D-Mutationen aus der ganzen Welt in Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf aufgenommen. Dr. Chung hat die Eignung durch die Überprüfung von Gentestberichten bestätigt und durch die Eltern Informationen über das Kind gesammelt. Die Eltern übermitteln im Rahmen eines Anamnesegesprächs grundlegende Informationen. Mit dem standardisierten "Vineland Adaptive Behavioral Scale", der telefonisch von einem genetischen Berater oder einem Forschungsassistenten abgefragt wurde, liefern sie eine Beschreibung der adaptiven Entwicklung ihres Kindes. Außerdem wurden Daten zu Verhaltensweisen mit der Child Behavior Checklist (CBCL) und dem Social Communication Questionnaire (SCQ) erhoben.

Klinisch stellt das Team weiterhin fest, dass die häufigsten Merkmale bei den PPP2R5D Patienten Entwicklungsverzögerungen, Autismus, ADHS, Verhaltensauffälligkeiten, Hypotonie, Makrozephalie, Koordinationsschwierigkeiten, Krampfanfälle, Sehstörungen, Skoliose, gastroösophagealer Reflux, Verstopfung und Diarrhöe sind. Die Teammitglieder haben einen heuristischen klinischen Schweregrad-Score entwickelt. Inzwischen lassen sich auch einige Zusammenhänge zwischen der biochemischen Aktivität und dem klinischen Schweregrad herstellen.

Am Seattle Children's Hospital untersucht das Mirzaa-Labor das übermäßige Wachstum des Gehirns oder die Megalencephalie (MEG), eine Entwicklungsstörung, die häufig mit mehreren Begleiterkrankungen einhergeht, darunter Epilepsie, geistige Behinderung (ID) und Autismus-Spektrum-Störungen (ASD). Dr. Mirzaa und ihr Team haben erfolgreich ein Verzeichnis mit von Patienten stammenden MEG-Zelllinien aufgebaut, einschließlich PI3K-AKT-MTOR-Mutanten-Zelllinien sowie von PPP2R5D-Mutanten-Fibroblastenabgeleitete Zelllinien. Diese Zelllinien sind entscheidend für die in diesem Projekt vorgeschlagenen Experimente und ihre Verfügbarkeit erleichtert die Verwirklichung der vorgesehenen Ziele erheblich.

Im Janssens-Labor an der KU Leuven haben Dr. Janssens und ihr Team einen neuen biochemischen Test entwickelt, um die Pathogenität oder Nicht-Pathogenität von neuen PPP2R5D-Varianten zu erkennen. Diese Daten ermöglichten es dem Team, mindestens drei verschiedene molekulare Untergruppen unter den derzeit bekannten PPP2R5D-Varianten zu definieren.

An der Universität von South Alabama befindet sich das Honkanen-Labor, in dem das Team quantitative globale Proteom-, Phosphoproteom-, Transkriptions- und Stoffwechsellanalysen von Wildtyp- und Varianten-Zelllinien durchführte und dabei die Varianten E198K, E200K und E420K vergleicht. Um die Entwicklung von Antisense-Oligonukleotiden (ASOs) zu unterstützen, hat das Team zusätzlich die Analyse von PPP2R5D-KO-Zellen (Zellen, in denen das PPP2R5D-Gen ausgeschaltet wurde) auf die Tagesordnung gesetzt. Mit diesen Studien soll festgestellt werden, ob die durch die einzelnen Varianten bedingten Veränderungen gleich, ähnlich oder unterschiedlich sind. Nach Abschluss der Analyse der Proteomik und Phosphoproteomik für die E420K-Zelllinien im vorangegangenen Zyklus, setzte das Team in diesem Zyklus die Analyse und orthogonalen Validierung der E198K-Daten fort.

Das Honkanen-Team führt auch quantenmechanische Modellierungen durch, um die Regulierung der PPP2R5D-Funktion in Wildtyp-Zellen zu verstehen und festzustellen, wie die normale Funktion durch die Varianten auf molekularer Ebene verändert wird.

Arbeit an induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs)

Das Chung-Labor an der Columbia University stellte von 6 weiteren Personen iPSCs her, die mehrere verschiedene PPP2R5D-Varianten beinhalten.

Gleichzeitig hat das Fink Lab am Davis Institute for Regenerative Cures an der University of California diese Zellen in jede Art von Zelle, einschließlich Neuronen, differenziert.

Das Stammzellzentrum hat fünf patientenspezifische Linien entwickelt, die vier der üblichen Jordan's Syndrom-Mutationen tragen. Alle diese Zelllinien haben eine umfangreiche Qualitätskontrolle auf Potenz und karyotypische Stabilität bestanden. Das Fink-Labor hat vier isogene oder "korrigierte" iPSC-Linien erstellt. Die Erweiterung und Differenzierung mit den übrigen Mutationen ist noch in Arbeit. Diese Kontrollzellen sind entscheidend für das Verständnis der Auswirkungen von PPP2R5D-Mutationen in Neuronen, dem am stärksten betroffenen Zelltyp.

Das Fink-Labor hat außerdem in Zusammenarbeit mit Synthego eine Allel-Serie von iPSC erzeugt, bei der 11 einzigartige Mutationen in einer parentalen iPSC-Linie geschaffen wurden. Diese Allelserie wurde im Stammzellenzentrum der UC Davis aufgenommen und genotypisiert und wird derzeit erweitert und eingelagert. Das Fink-Labor hat diese Zellen mit anderen Mitgliedern des Konsortiums geteilt und plant Experimente zur Durchführung von RNA-Sequenzierung und Proteomik.

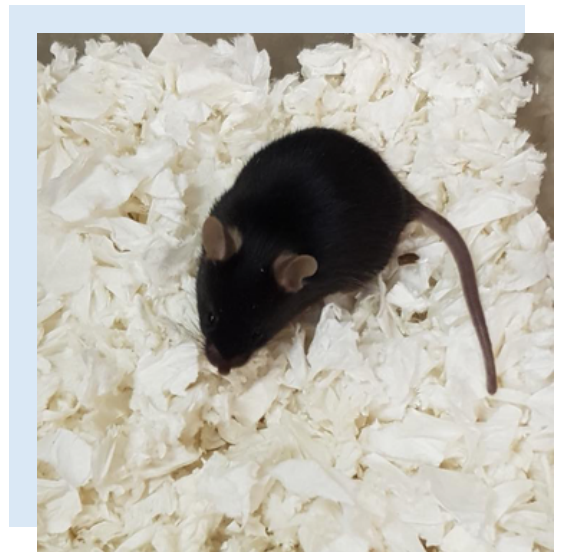
Das Honkanen-Labor modifizierte in diesem Zyklus die CRISPR_PRIME-Methode, die zur Erzeugung der E198K-Linien genutzt wurde, über die im letzten Zyklus berichtet wurde. Diese neue Methode wurde nun zur Erzeugung der E200K Variante verwendet. Darüber hinaus wurden die CRISPR-PRIME-Editiermethoden modifiziert, um die Reparatur der pathogenetischen Varianten zu ermöglichen. Im letzten Zyklus hatte das Team bereits erfolgreich die HEK-293-Zelllinien der E420K-Variante und menschliche Fibroblasten mit E420K repariert. Dieses Team hat nun die Entwicklung von Methoden zur Reparatur der E198K-Variante begonnen.

Am Seattle Children's Hospital hat das Mirzaa Lab iPSCs, NPCs, kortikale Neuronen und zerebrale Organoide aus verschiedenen PI3K-AKT-MTOR-Mutanten-Zelllinien sowie aus Kontrollzellen erzeugt, unter Verwendung etablierter interner Protokolle. Das Team hat erfolgreich Genom-Editing an diesen Zelllinien durchgeführt, um isogene Kontrollzellen mit CRISPR-Cas9 zu erzeugen.

Diese Zelllinien werden später in Experimenten verwendet, in denen sie mit mutierten PPP2R5D-Zelllinien verglichen werden.

Studien an Mäusen

Das Strack-Labor an der Universität von Iowa beabsichtigt, das konstitutive E198K Knock-in-Mausmodell zu nutzen, um von der FDA zugelassene und experimentelle Medikamente als therapeutische Interventionen zu testen. Diese "präklinischen Studien" sind eine Voraussetzung, um die Sicherheit und Verträglichkeit für folgende klinische Studien mit Menschen zu schaffen.



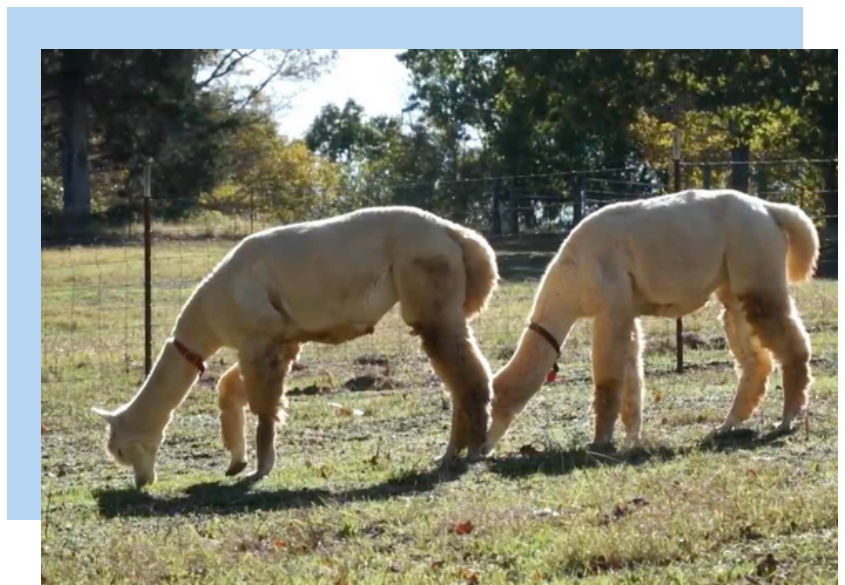
Das Team von Dr. Strack hat herausgefunden, dass die Gehirne von E198K-Mäusen durch einen allgemeinen Hypophosphorylierungszustand mehrerer Proteine charakterisiert sind, die an der synaptischen Übertragung beteiligt sind. Verringerte Phosphorylierung in den Gehirnen von E198K-Mäusen findet überwiegend an Stellen statt, die von der cAMP-abhängigen Proteinkinase (PKA) abhängen: RxxS. Dies ist ermutigend, da es darauf hindeutet, dass es sich bei den Mutationen des Jordans Syndroms um Funktionsgewinne handeln könnte, und es rechtfertigt auch die Konzentration des Teams auf die Erhöhung der PKA-Aktivität mit PDE4-Inhibitoren als therapeutische Strategie.

Das Team richtete sofort neue Zuchtpaare ein, um die E198K-Mauskolonie für die vorgeschlagenen "präklinischen Studien" zu erweitern. Mit kleinen Kohorten von verfügbaren Mäusen bewertet das Strack-Labor derzeit mehrere Testverfahren zur kognitiven Entwicklung, im Langzeitversuch und mit minimalen oder keinen Anpassungsphasen. Das Team bevorzugt gegenwärtig den Y-Labyrinth-Test für das räumliche Gedächtnis wegen seiner geringen Variabilität zwischen den Tieren. Während des Wartens auf eine ausreichende Anzahl von E198K-Mäusen für die Tests, bestimmt das Team derzeit die optimale Vorgehensweise, Dosis und den Zeitpunkt der Verabreichung von Rolipram, um Gedächtnisverbesserungen bei Wildtyp-Mäusen zu erzielen.

In der Zwischenzeit hat das Xia Lab an der University of Rochester die E/A-Kurve für E198K hippocampalen Sch-CA1-Synapsen untersucht und festgestellt, dass es in der Tat eine Zunahme der synaptischen Übertragung in der E198K-Maus gibt, was mit den Studien zum E/I-Verhältnis in der E420K-Maus übereinstimmt und darauf hindeutet, dass die Jordan's-Varianten die exzitatorische synaptische Übertragung verbessern.

Nanokörper und Strukturentwicklung

Im Wadzinski-Labor an der Vanderbilt University hat das Team eine Vielzahl von aus Alpakas gewonnene Antikörpern und Nanokörpern entwickelt, die für die Untersuchung des Jordans Syndroms wichtig sind. Mehrere dieser Antikörper/Nanokörper wurden bereits an die Kollegen des JGA-Teams für laufende Studien in deren Labors geschickt. Diese Substanzen werden genutzt, um ein besseres Verständnis der Molekularbiologie des Wildtyps und der Varianten von PPP2R5D zu bekommen.



Neben der Entwicklung mehrerer Antikörper/Nanokörper hat sich das Team auch aktiv an Studien zur Regulierung und Stabilität von PPP2R5D-Holoenzymen beteiligt.

Das Xing-Labor an der University of Wisconsin-Madison hat die Kryo-EM-Datensätze für die Wildtyp-, E197K-, E198K-, E200K- und E420K-Krankheitsvarianten des PPP2R5D-Holoenzym weiter untersucht. Eine sorgfältige 3D-Klassifizierung ermöglichte es dem Team, den Prozentsatz der offenen aktiven Formen des Holoenzym unter basalen Bedingungen für alle Varianten zu berechnen. Die aus dieser Analyse gewonnenen Erkenntnisse decken sich mit vielen Beobachtungen aus der biochemischen Charakterisierung der Varianten und Beobachtungen zu zellulären Substratinteraktionen aus dem Janssens-Labor an der KU Leuven.

Die Kryo-EM-Struktur für die annähernde Form des E197K-Holoenzym wurde vom Xing-Team bestimmt. Die hochaufgelöste Struktur offenbart kritische Strukturmechanismen. Solche Strukturmerkmale liefern kohärente Erklärungen für die Auswirkungen von ID-Mutationen und für die Mechanismen, wie die Aktivierungsphosphorylierung die Funktionen des Holoenzym moduliert. Darüber hinaus bietet die hochaufgelöste Struktur eine wichtige Grundlage für die strukturgeleitete Untersuchung von Krankheitsmutationen und die strukturgeleitete Entdeckung von Medikamenten, die auf mutierte Holoenzyme abzielt.

Der Weg zur Behandlung

Da die Daten des Strack-Labors und anderer Teammitglieder stark darauf hindeuten, dass Mutationen des Jordan's-Syndroms einheitlich die enzymatische Funktion von PP2A (Dephosphorylierung von Substraten) aktivieren, schlägt das Team vor, auch Hochdurchsatz-Screens (HTS) für selective Inhibitoren des PP2A/R5D-Enzym zu entwickeln. Diese Screens von chemisch vielfältigen und natürlichen Wirkstoff-Bibliotheken werden in der High-Throughput-Screening-Anlage der Universität von Iowa an der Hochschule für Pharmazie durchgeführt.

Das Team von Strack entwickelte einen neuartigen "Regenerating Activity Sensor" of PP2A (RASP)-Test zur selektiven Überwachung der Aktivität des PP2A/R5D-Enzym in Zellen. Dieser Assay fragt den Phosphorylierungszustand eines hochaffinen, PPP2R5-selektiven künstlichen Substrats ab, das sich durch Autophosphorylierung über die an seinem C-Terminus fusionierte Cyclin-abhängige Kinase 5 (CDK5) regeneriert. Mithilfe des RASP-Assays konnte das Team zeigen, dass alle Mutationen des Jordans-Syndroms die enzymatische Aktivität des PP2A-Holoenzym erhöhen.

An der University of South Alabama hat das Honkanen-Labor festgestellt, dass die Daten darauf hindeuten, dass es wahrscheinlich nicht ein einziges Heilmittel für alle Symptome geben wird, d. h. das Team muss noch herausfinden, ob die Funktion von PPP2R5D in allen Zellen auf die gleiche Weise verändert werden muss und ob die Neuronen tatsächlich die entscheidenden Zielzellen sind.

Wichtig ist, dass das Team herausfand, dass bestehende Medikamente, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können und daher in Neuronen wenig oder gar nicht wirken, dennoch nützlich sein könnten, um Darmprobleme, Hypotonie oder andere klinische Symptome zu beeinflussen, die außerhalb des Gehirns auftreten.

Das Team kombinierte außerdem quantitative Proteomik und quantitative Phosphoproteomik, um die biologische Rolle von PPP2R5D weiter zu erforschen. Und um festzustellen, ob zwei verschiedene pathologische Varianten identische oder unterschiedliche normale Funktionen beeinflussen, aufbauend auf unseren Beobachtungen, die wir bei vorherigen Studien zum Wildtyp und der E420K-Variante in HEK-293-Zellen gemacht haben.

Vorläufige Studien des Mirzaa-Labors haben gezeigt, dass PPP2R5D wichtige Zellwachstumswege reguliert, einschließlich des PI3K-AKT-MTOR-Weges. Aktivierende Mutationen von Kernkomponenten dieses Weges (PIK3CA, AKT3, MTOR, PTEN) sind dafür bekannt, dass sie ähnliche MEG, ID und ASD bei Kindern verursachen. Dies ist eine entscheidende Beobachtung, da viele Inhibitoren dieses Signalwegs bekanntlich zur Behandlung von übermäßigem Körperwachstum und Dysplasie sowie von Krebs eingesetzt werden. Dies eröffnet die spannende Möglichkeit, diese molekularen Therapien gezielt für PPP2R5D-bezogene Einschränkungen einzusetzen.

Das Team von Seattle Childrens Hospital hat erfolgreich mehrere Funktionstests mit den PI3K-AKT-MTOR-Mutantenlinien durchgeführt, die deutliche Entwicklungsunterschiede zwischen den Schlüsselknotenpunkten im PI3K-AKT-MTOR-Signalweg (PIK3CA und MTOR) zeigten. Das Team erwartet daher, dass ähnliche Entwicklungsunterschiede zwischen diesen PI3K-AKT-MTOR-Mutanten und den PPP2R5D-Linien zu sehen sein werden, was auf unterschiedliche Pathomechanismen für die jeweiligen neurologischen Syndrome hindeutet. Diese Daten liefern wichtige Erkenntnisse für künftige therapeutische Überlegungen zum Einsatz von MTOR-Signalweg-Inhibitoren.

Der Weg zur Heilung (Genetische Intervention)

Ein weiteres Projekt, das im Fink-Labor am Institute for Regenerative Cures läuft, zielt darauf ab neue therapeutische Interventionen zu entwickeln, die auf die zugrunde liegende genetische Ursache des Syndroms abzielt. Für die Arbeit am Jordans Syndrom hat sich das Labor auf einen Ansatz konzentriert, der das Gen direkt auf der DNA-Ebene angreift, um die Expression der Variante oder des gesunden Allels zu verändern, die RNA mithilfe einer Interferenzstrategie von PPP2R5D selektiv zu reduzieren oder das RNA-Transkript mit Hilfe eines neuartigen CRISPR-Systems zu "korrigieren".

Bislang hat das Team vorläufige Studien zu jedem Ansatz in von Patienten stammenden Hautzellen abgeschlossen und festgestellt, dass die Korrektur auf RNA-Ebene am vielversprechendsten ist. Das Fink-Labor hat kürzlich auch die benötigten Konstrukte für das PRIME-Editing für alle Exon-5- und Exon-12-Mutationen im Mausgenom erarbeitet und angeschafft.

Vorläufige Daten des Fink-Teams deuten darauf hin, dass eine gezielte Korrektur des E198K-Transkripts in aus Patienten-iPSC gewonnenen neuronalen Stammzellen, die von einem Patienten mit dieser Mutation stammen, möglich ist.

PPP2R1A & PPP2R5C

Das Janssens-Labor an der KU Leuven hat eine umfassende Reihe von Verhaltensuntersuchungen an PPP2R1A M180T KI-Mäusen abgeschlossen, insbesondere im Neugeborenenalter. Diese Tests zeigten eine Entwicklungsverzögerung auf verschiedenen Ebenen (Gewichts- und Längenzunahme, Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen, Entwicklung bestimmter Reflexe und der neuromotorischen Entwicklung).

Das Team begann mit der Erfassung von Epilepsie-Daten bei PPP2R1A-betroffenen Personen. Es wurde eine zusätzliche phänotypische Charakterisierung der PPP2R1A M180T KI-Mäusen durchgeführt, mit dem Ziel, starke und durchdringende Phänotypen zu identifizieren, die als Indikator für präklinische Studien an Mäusen verwendet werden können. Die bisher vorliegenden Daten sind sehr ermutigend und bestätigen, dass diese Mäuse die Erkrankung tatsächlich gut nachahmen und somit für präklinische Studien geeignet sind. Für die PPP2R1A R182W KI-Mäuse wäre das Auftreten von spontanen Anfällen bisher der "beste" Messwert, um ihn in präklinischen Versuchen zu verwenden. Weitere Studien müssten die besten phänotypischen Messwerte auch für die PPP2R5D E198K-Mäuse bestätigen.

Die Anzahl der von PPP2R5C betroffenen Patienten hat sich von 9 auf 17 Fälle erheblich erweitert. Das Janssens-Labor stellte auch hier fest, dass alle Varianten durch die Beeinträchtigung der Bindung der A/C-Untereinheit und/oder Liprin- α 1-Bindung charakterisiert waren. Bemerkenswert ist, dass es viele auffällige Ähnlichkeiten zwischen PPP2R5D und PPP2R5C gab, sowohl in Bezug auf die klinischen Merkmale der Patienten d. h. ID/DD, Hypotonie, Neigung zu Makrozephalie, Auftreten von Krampfanfällen, als auch in Bezug auf biochemische Beeinträchtigungen der genetischen Varianten. Außerdem betreffen die neuen PPP2R5C-Varianten häufig die gleichen Aminosäuren wie bei den PPP2R5D-Varianten.

RESSOURCEN

Auf der Website von Jordan's Guardian Angels finden Sie hilfreiche Dokumente die von JGA zur Verfügung gestellt werden, um Sie und Ihre Familie auf ihrem Weg mit vom Jordans Syndrom betroffenen Personen zu unterstützen. Um alle diese Dokumente online zu sehen, scannen Sie den QR-Code rechts oder besuchen Sie www.jordansguardianangels.org/resource-center/.



ÜBER UNS

Jordan's Guardian Angels ist eine gemeinnützige Stiftung mit Sitz in Sacramento, die sich für die Entschlüsselung einiger großer medizinischer Geheimnisse einsetzt. Wir sind führend in der bahnbrechenden internationalen Forschung über die Mutation der Gene PPP2R5D, PPP2R5C und PPP2R1A, die als Jordans Syndrom bekannt sind. Das Jordans Syndrom verursacht globale Entwicklungsverzögerungen und wird mit Autismus, Alzheimer, Krebs und anderen Krankheiten in Verbindung gebracht.

Wir haben Familien auf der ganzen Welt vereint. In Zusammenarbeit mit bedeutenden Forschungsinstituten sind wir auf der Suche nach einer besseren Zukunft für unsere Kinder und möglicherweise für Millionen weiterer Kinder durch Forschung, die nach Ansicht von weltweit anerkannten medizinischen Experten die Welt verändern kann.

Unsere Mission: Seltene genetische Mutationen bei Kindern und Erwachsenen erforschen und die Lebensqualität dieser Kinder und ihrer Familien zu verbessern.



JORDAN'S
GUARDIAN ANGELS



@JordansGuardianAngels



@JordansGuardianAngels



@JordansGAngels

1121 L St, Suite 100, Sacramento, CA 95814 | 916.441.6222 | info@jordansguardianangels.org

www.jordansguardianangels.org