

SYNGAP GLOBAL NETWORK

lokal aktiv, weltweit verbunden



Dieses Dokument wurde zusammengestellt, um die Botschaft der Hoffnung für Syngap-Familien zusammenzufassen und für ein nicht-wissenschaftliches Publikum (Laien) zu verfassen.

Es gibt sieben Abschnitte, die Folgendes behandeln:

1. Das neue medizinische Zeitalter des Wissens, der Technologie und der Finanzierung, das die Präzisionsmedizin zu einem realistischen Angebot für seltene Krankheiten macht;
2. Die Präzisionsmedizin bietet nicht nur vielversprechende Optionen für Syngap, sondern auch praktikable Behandlungs- und Heilungsmöglichkeiten für viele Krankheiten;
3. Forschungen an Tiermodellen zeigen, dass die Auswirkungen von Syngap rückgängig gemacht werden können, wenn die normale Syngap-Produktion wiederhergestellt wird, was den Familien von Syngap-Patienten jeden Alters Hoffnung gibt;
4. Wir befinden uns in einer neuen Ära der Arzneimittelentwicklung für Epilepsie, denn Syngap ist eine genetische Epilepsie;
5. Die Syngap-Gemeinschaft ist mobilisiert;
6. Der Syngap-Forschungsfahrplan zur Heilung... Forschungsmittel und -projekte;
7. Syngap zieht weiterhin kluge Forscher an.

1. Präzisionsmedizin - eine neue medizinische Ära des Wissens, der Technologie und der Finanzierung

Es gab noch nie einen besseren Zeitpunkt, um sich auf die Wissenschaft, medizinische Entdeckungen, Gentherapie oder Präzisionsmedizin zu verlassen, um eine Antwort zu finden. Wir stehen gemeinsam an der Schwelle zu einer neuen medizinischen Ära. Die Syngap-Gemeinschaft hat das Glück, eine talentierte, sachkundige und unermüdliche Gruppe von Syngap-Forschern zu haben, die derzeit an Syngap arbeiten, um Syngap zu verstehen, zu behandeln und Heilmittel zu entwickeln. Einige dieser Forscher waren von Anfang an an Syngap beteiligt. Zum Beispiel [Richard Huganir](#) und Mary Kennedy, die Syngap1 durch die Identifizierung der wichtigsten Proteinprodukte des Gens 1998 mitentdeckten, Dr. Jacques Michaud, der 2009 die [ersten Patienten](#) mit pathogenen Syngap-Mutationen entdeckte, [Gavin Rumbaugh](#) und James Clement, die seit 2011 die neurologischen Folgen der Syngap1-Haploinsuffizienz weiter erforschen, und [Professor Scheffer](#), die 2019 die erste Arbeit über den natürlichen Krankheitsverlauf einer großen Kohorte von Syngap-Patienten veröffentlichte. Diese Experten auf ihrem Gebiet haben den Weg für Hunderte von Klinikern, Wissenschaftlern und Forschern geebnet, die nun ihre Zeit der Syngap-Forschung widmen und zusammen bisher [231 wissenschaftliche Arbeiten](#) veröffentlichten und mehr als 50 Syngap-Projekte in mehr als 12 Ländern ins Leben riefen.

Syngap ist eine seltene neurologische Erkrankung, eine genetische Epilepsie und eine Entwicklungsepileptische Enzephalopathie ([DEE](#)). Während Epilepsie in der Vergangenheit ein sehr erfolgreiches Feld für die Entwicklung von Medikamenten war, hat die Genetik mit der Identifizierung von Genen, die Epilepsie verursachen ([927](#)), die Epilepsiebehandlung von der Behandlung der Symptome auf die Behandlung der Gene verlagert.

Die Konzentration auf die Ursache der Symptome (das Gen) hat eine neue Ära der Entwicklung von Epilepsie-Medikamenten auf genetischer Basis eingeläutet ([Ana Mignorange](#)), wir gehen über die Behandlung der Symptome hinaus und bekämpfen die Ursache. Die Präzisionsmedizin liefert jetzt brauchbare Behandlungen und Heilmittel für viele Krankheiten, darunter auch genetisch bedingte Epilepsien (siehe Anhang 1 und 2).

Im Jahr 2020 erstellte das Syngap Global Network (SGN) die erste Syngap-Forschungs-Roadmap. Derzeit läuft mindestens ein Projekt in jedem der fünf Bereiche für die Heilung von Syngap: Gentherapien (ASO), Wirkstoffscreening, kleine Moleküle, AAV und CRISPR. [Genspezifische Therapien - die nächste therapeutische Meilenstein in der Neurologie \(biomedcentral.com\).](#)

Im Rahmen des globalen Syngap-Netzwerks sind mehrere Projekte etabliert und viele weitere Projekte in Planung. Einzelheiten finden Sie in Abschnitt 2 - der Syngap-Fahrplan zur Heilung.

Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>



2. Die Präzisionsmedizin liefert jetzt brauchbare Behandlungen und Heilmittel

Gentherapie (ASO)

Spinraza ist der Markenname für das Gentherapeutikum (Nusinersen), das zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie (SMA) entwickelt wurde. [Spinraza ist eine Erfolgsgeschichte im Bereich der seltenen Krankheiten](#), bei der eine ASO-Gentherapietechnik zum Einsatz kommt. Die FDA genehmigte Spinraza nach einer klinischen Studie, die eine [signifikante Verringerung des Risikos von Tod](#) oder dauerhafter Beatmung bei Studienteilnehmern zeigte, die normalerweise eine Lebenserwartung von 2 Jahren haben.

Weitere Beispiele für Erfolgsgeschichten der Gentherapie finden Sie in Anhang 1.

Siehe auch Übersicht über [SYNGAP1-Behandlungen](#) in der Entwicklung (Juli 2021). Auf der Syngap-Roadmap der Hoffnung gibt es jetzt vier Biotechs, die angekündigt haben, dass sie an einem ASO für Syngap arbeiten.

1. [Praxis Precision Medicines](#) gab am 27. April 2022 bekannt, dass sie an einem [ASO für Syngap](#) arbeiten.
2. Stoke Therapeutics hat eine [hervorragende Erfolgsbilanz](#) mit einem [ASO](#) für das [Dravet-Syndrom](#) vorzuweisen und arbeitet nun mit [Arcadia an einem ASO für Syngap](#). Die [TANGO-Technologie](#) von Stoke zeigt positive Ergebnisse für Syngap
3. Das Labor von Dr. Richard Huganir [wies eine Zunahme von Syngap nach](#), nachdem es auf ein natürliches Antisense-Transkript (Syngap1-AS) abgezielt hatte, und erhielt eine [SFARI-Finanzierung](#) zur Fortsetzung der Arbeit.
4. Ben Prosser von der University of Pennsylvania erhielt 25 Millionen Dollar, um eine [ASO-Therapie für Syngap](#) und eine andere genetische Epilepsie voranzutreiben.


Drug Screen, Gavin [Rumbaugh](#) und sein Team haben eine umfassende Wirkstoffscreening-Plattform für Syngap entwickelt. Das Team plant, die Plattform zu nutzen, um im Jahr 2021 mehr als 100.000 verschiedene experimentelle Verbindungen zu testen. "Das wird für die Entdeckung von Medikamenten für SYNGAP1 sehr aufregend sein.

AAV, Cobb & Kind arbeiten seit einigen Jahren an der Universität von Edinburgh an AAVs, eine [Forschungsfinanzierung für Syngap wurde offiziell 2023 gewährt](#). Der jüngste Neueinsteiger in diesem Bereich ist Regel Therapeutics, das 2023 ankündigte, [sich auf Syngap zu konzentrieren](#) und seine T3-Plattform für die Behandlung genetischer Störungen zu nutzen, um drei Spezifitätsebenen zu liefern, die darauf abzielen, potenzielle Off-Target-Effekte zu minimieren und gleichzeitig die Behandlungseffizienz zu erhöhen.

CRISPR. CRISPR ist heute ein moderner Begriff. Es ist unglaublich, dass sein Potenzial für die Bearbeitung von Genen erst vor zehn Jahren veröffentlicht wurde. In nur einem Jahrzehnt wurde die bahnbrechende Entdeckung so weit entwickelt, dass viele klinische Versuche laufen. (www.oligotheapeutics.org). Molly Reilly ist Postdoktorandin im [Heller-Labor](#) an der Universität von Pennsylvania, wo sie CRISPR-Werkzeuge zur Veränderung von Syngap einsetzt.

4. Untersuchungen an Tiermodellen zeigen, dass die Auswirkungen von Syngap rückgängig gemacht werden können wenn die normale Syngap-Produktion wiederhergestellt ist, was den Familien von Syngap-Patienten jeden Alters Hoffnung gibt.

[Die erneute Expression des Syngap-Proteins im Erwachsenenalter](#) verbessert die Messungen der Gehirnfunktion und des Verhaltens und zeigt Verbesserungen bei epileptischer Aktivität (EEG), Anfällen und Gedächtnis.



Re-expression of SynGAP protein in adulthood improves translatable measures of brain function and behavior

Thomas K Creson^{1,2†}, Camilo Rojas^{1,2†}, Ernie Hwaun³, Thomas Vaisiere^{1,2}, Murat Kilinc^{1,2}, Andres Jimenez-Gomez^{4,5}, Jimmy Lloyd Holder Jr.^{4,5}, Jianrong Tang^{4,5}, Laura L Colgin³, Courtney A Miller^{1,2}, Gavin Rumbaugh^{1,2*}

Improvements in:	SYNGAP1 restoration
EEG	✓
Seizures	✓
Memory	✓

Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>



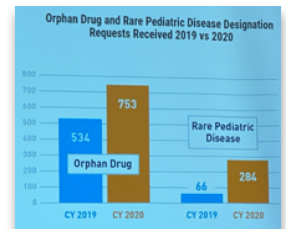
4. Neue Ära der Entwicklung von Epilepsie-Medikamenten

[Ana Mignorance](#) beschreibt in ihrem Vortrag für die Cleveland Clinic im Jahr 2020 die neue Ära der Epilepsie-Medikamentenentwicklung. "Unternehmen mit genetischen Ansätzen mögen seltene Epilepsien, weil klinische Studien einfacher sind. In einer Präsentation, die 2022 in Utrecht stattfand, sagte Ana weiter, dass "einige seltene Krankheiten das Sprungbrett sind und als "Gateway-Indikation" dienen, um das Risiko eines Wirkstoffs zu senken, bevor man sich der größeren Krankheit nähert. Dabei handelt es sich oft um genetische Krankheiten.

[Gavin Rumbaugh](#) spricht oft über dieses Konzept. Er ist der Ansicht, dass die Hochregulierung von Syngap breitere Auswirkungen auf häufige Krankheiten wie Schlaganfall und neurodegenerative Erkrankungen haben wird. Dies wird größeres Interesse bei Biotech wecken.

Mit der Einführung des [Orphan Drug Act](#) in den USA im Jahr 1987 und dem Aufkommen zahlreicher staatlicher Förderprogramme (wie [URGenT](#) für ultra-seltene Gentherapien) haben Biotech-Unternehmen nun einen Anreiz, an seltenen Krankheiten zu forschen und in sie zu investieren. Dies macht es für Biotechnologieunternehmen, attraktiv und lukrativ, in die Erforschung seltener Krankheiten (darunter auch Syngap) zu investieren.

Das Gesetz über Arzneimittel für seltene Krankheiten und die Finanzierungsmechanismen haben einen massiven Einfluss auf die Pipeline der von der FDA zugelassenen Arzneimittel für seltene Leiden. Es ist ermutigend, dass die Zahl der von der FDA zugelassenen Arzneimittel für seltene Krankheiten und seltene Kinder von 2019 bis 2020 um 41 % bzw. 330 % steigt (Kathie Bishop, FDA 2020).



5. Die Syngap-Gemeinschaft wird mobilisiert.

Wir haben viele der erforderlichen Elemente geschaffen, um die Forschung zu ermöglichen und zu beschleunigen.

Die Syngap-Gemeinschaft hat...

- a) eine Pipeline aufgebaut (siehe Abschnitt 2. Syngap Roadmap zur Heilung)**
 - 50+ Projekte in 12+ Ländern.
- b) Studienreife erlangt**
 - Das [Syngap Global Network \(SGN\)](#) umfasst 17 Syngap-Organisationen aus der ganzen Welt. SGN und Syngap Research Fund US führen vierteljährlich eine Zählung durch. Weltweit gibt es [1.215 bestätigte Syngap-Patienten](#).
- c) Einrichtung und Förderung von Registern (Daten- und Biobanken)**
 - Einrichtung der Rare Base Syngap-Biobank
 - 3 x Natural History Studien
 - [1 x KI-gesteuerte Datenbank \(Ciitizen\)](#)
 - 1 x europäisches Patientenregister im Aufbau (als Teil des EURAS Projekts)
- d) Investitionen in Wissenschaft, Instrumente und Kooperationspartnerschaften**
 - Verfolgung von 4 Biomarker-Projekten
 - Schaffung von 7 verschiedenen Modelltypen mit mehr als 47 verfügbaren Zelllinien und mehr als 13 Tiermodellen.
 - Zur Nutzung von Erkenntnissen und zur gemeinsamen Nutzung von Ressourcen arbeiten die Syngap-Organisationen mit mehreren Konsortien für seltene Krankheiten zusammen, z. B. Combined Brain, [Genetic Epilepsy Team Australia](#), Genetic Alliance UK, Global Genes, The Personalised Medicine Coalition, The Epilepsy Foundation, Epilepsy Leadership Council, Simon's Searchlight, Rare Disease UK, Rare Epilepsy Network, Cambridge rare disease network, RareX und [vielen anderen](#).
- e) Spendengelder und Investitionen in die Syngap-Forschung**
 - Allein im Jahr 2022 haben die weltweiten Syngap-Organisationen [\\$3 Millionen an Zuschüssen](#) für die Syngap-Forschung bereitgestellt.
 - Das NIH (amerikanische medizinische Fördereinrichtung) finanzierte 2022 5,6 Millionen Dollar für die Syngap-Forschung. Vicky Whitmore von den NIH (AES 2022) sagte, dass "die Anschubfinanzierung durch die Gemeinschaft zu den erhöhten Investitionen der NIH geführt hat".
 - Simons Searchlight gewährte fünf Syngap-Zuschüsse in Höhe von insgesamt mehr als 1 Mio. \$.
 - Im Jahr 2022 flossen 10 Millionen Dollar in die Syngap-Forschung. Darin sind die beträchtlichen Investitionen (in zweistelliger Millionenhöhe) der Biotechnologieunternehmen, die an Therapien für Syngap arbeiten, nicht enthalten.
 - Ende 2022 erhielt das, von der SYNGAP Elternhilfe (D) initiierte, [EURAS Konsortium die Zusage für eine HORIZON Europe Förderung von 8.5 Mio. € für die Erforschung von SYNGAP1 und 3 weitere Erkrankungen](#).

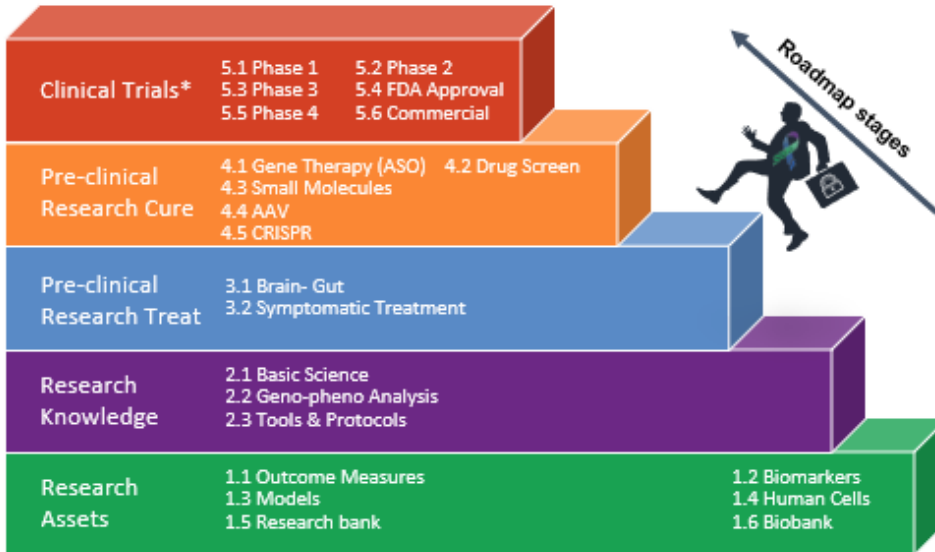
Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>

6.1. Syngap-Forschungsfahrplan für eine Heilung... Forschungsmittel und -projekte

The Syngap research roadmap stages



- Connects the community on projects
- Provides clear priorities for paths to a cure and treatment
- Ensure our resources are aligned, focused, co-ordinated and not duplicated
- Establish Syngap community assets, making Syngap attractive for biotechs

	Cell Line	Mutation	Control?	Availability
iPSC Lines	Rarebase -FM38-PT3*	c.3583-9G>A (p.V1195Afs*27)	Yes - Sibling	Available / Expanded
	Rarebase -FM40-PT3*	c.3553A>T (p.K1185X)	Yes - Sibling	Available / Expanded
	Rarebase -FM45-PT3*	c.662A>T (p.E221V)	Yes - Mother	Available / Expanded
	Rarebase -FM74-PT3	c.1030G>A (p.G344S)	Yes - Father	Available / Requires Expansion
	Rarebase -FM37-PT3	c.1861C>T (p.R621X)	Yes - Sibling	Available / Requires Expansion
	Rarebase -FM41-PT3*	c.1292C>T (p.L431P)	Yes - Sibling	Available / Requires Expansion
	Coba - 1	c.1507C>T (p.Q503*)	Yes	-
	Coba - 2	c.3583-9G>A	Yes - Isogenic	-
	Rumbaugh	Heterozygous K/O	-	-
	Rumbaugh	Missense/Nonsense	Unknown	-
	Petrou - 1	c.435_447dup, (p.Leu150Val fs*6)	No	-
	Petrou - 2	Unknown	-	-
	Neuhaus - 1	c.968T>G p.Leu323Arg	Unknown	-
	Ross	c.1284T>A p.Y428*	Unknown	-

	Source	Mutation
Rodent Models	Jackson Lab (Rick/Gavin)	Heterozygous K/O
	Jackson Lab (SRF)	c.490C>T, Arg164*
	Jackson Lab (SRF)	c.1507C>T, p.Gln503*
	Charite Berlin	c.427C>T; p.Arg143*
	Huganir	3583-9G>A, V1195Afs*27
	Huganir	Unknown
	IST	c.968T>G, p.Leu323Arg
	Ben Prosser	WT (humanized)
	Peter Kind	Heterozygous K/O
	Peter Kind	C2/GAP domain deletion
	Mary Kennedy	Frameshift

Kontakt:

info@syngapglobal.net

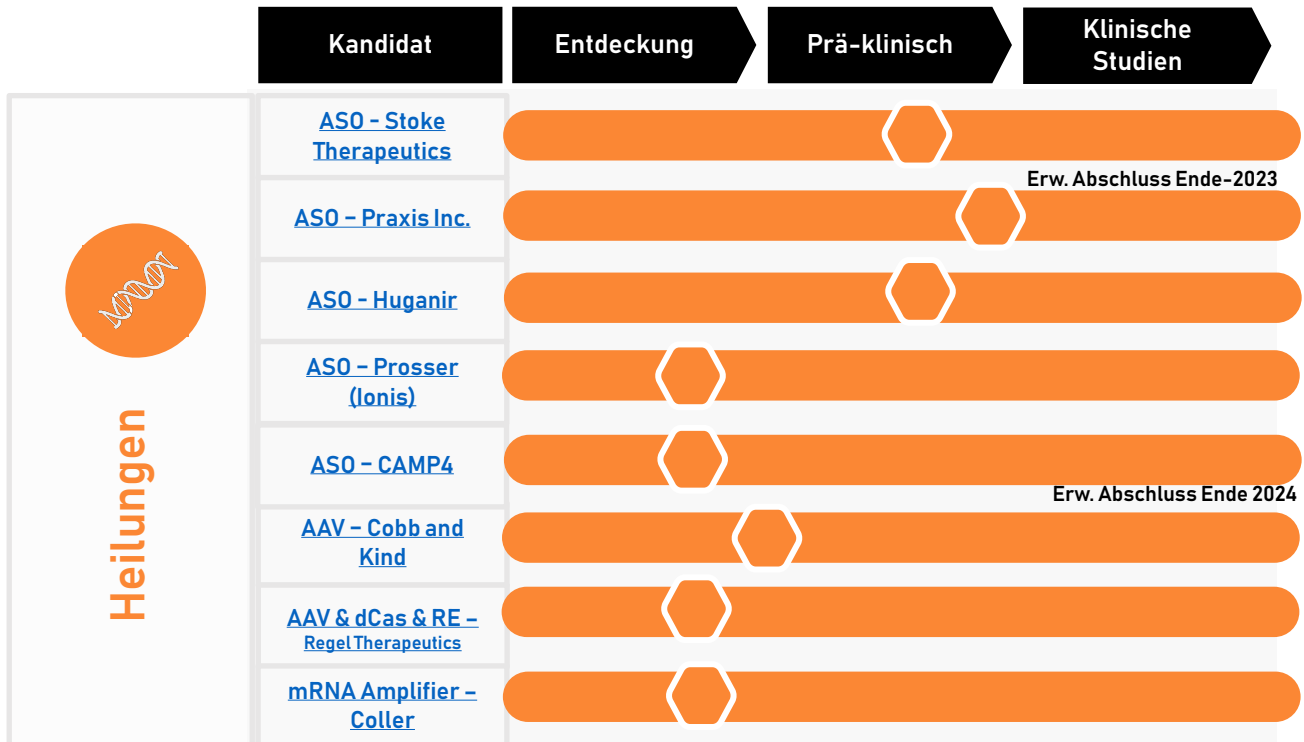
<https://www.syngapglobal.net/>

SYNGAP GLOBAL NETWORK

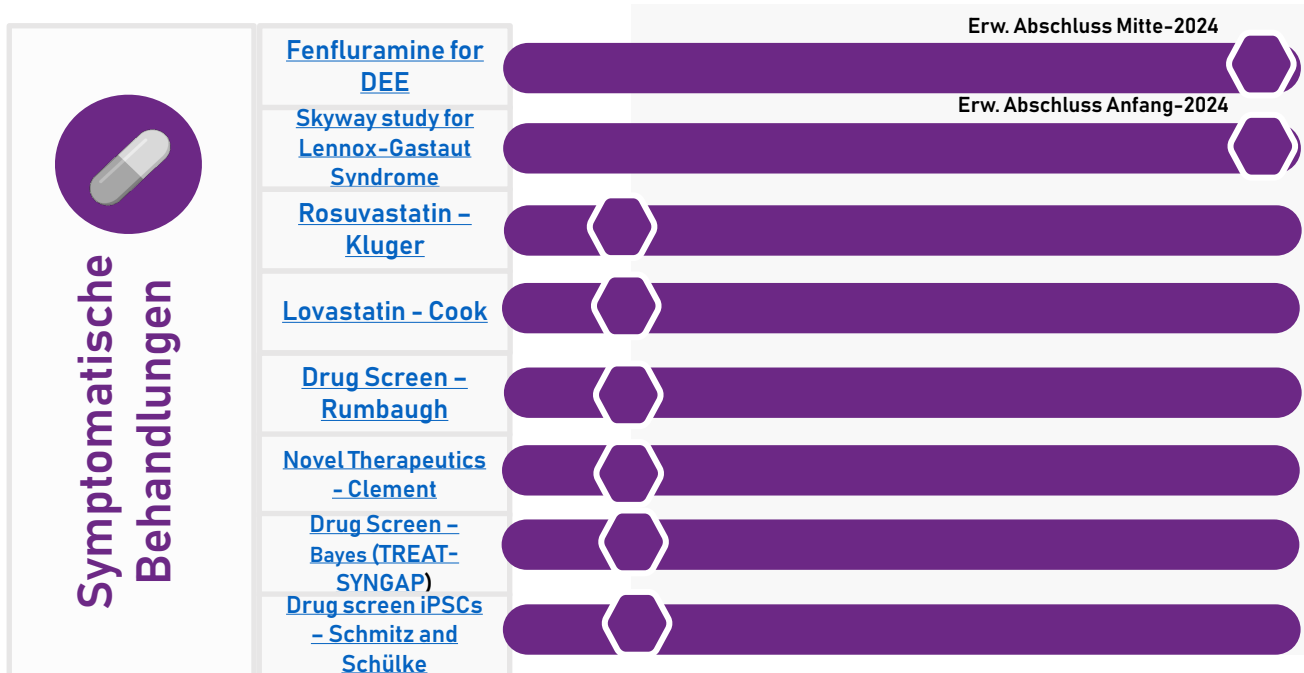
lokal aktiv, weltweit verbunden



6.2. Syngap-Forschungsfahrplan für eine Heilung



* Diese Projekte wurden öffentlich angekündigt, viele weitere Projekte sind in Arbeit.



Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>

SYNGAP GLOBAL NETWORK

lokal aktiv, weltweit verbunden



7. Syngap zieht aus diesen Gründen weiterhin kluge Forscher an

- a) **Erstaunlich häufig** - Syngap ist einer der häufigsten Einzelgen-Determinanten für Autismus (Michaud-Forschung). Die derzeitige Patientenpopulation ist in ihrer Gesamtheit deutlich unterrepräsentiert;
- b) **Erreichbare Mutationen** - Die meisten Mutationen sind durch ASOs erreichbar und Syngap hat günstige Bindungseigenschaften;
- c) **Haploinsuffizienz** - Es handelt sich um eine Haploinsuffizienz, so dass die Erkenntnisse von Syngap helfen könnten, Erkenntnisse über andere Haploinsuffizienzen zu gewinnen (oder Erkenntnisse aus anderen Haploinsuffizienzen könnten der Syngap-Forschung helfen, z. B. Dravet);
- d) **Eine Lösung für Syngap wird Auswirkungen über die Syngap-Gemeinschaft hinaus haben** - Syngap-Absorption und -Produktion stehen im Zusammenhang mit Schizophrenie, Alzheimer, Demenz und vielen anderen neurologischen Erkrankungen; die hier gewonnenen Erkenntnisse könnten breiteren Bevölkerungsgruppen helfen (Wichtig: Es gibt keine klinischen Daten, die darauf hindeuten, dass eine Haploinsuffizienz des Syngap1-Proteins zu Schizophrenie führt);
- e) **Etablierte Infrastruktur** - Die Infrastruktur für erfolgreiche klinische Studien ist entweder vorhanden oder wird gerade für Syngap aufgebaut, z.B. Biomarker und Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, einschließlich des Zugangs zu Ressourcen, einem Netzwerk engagierter Kliniker und Patienten;
- f) **Wir sind eine gut organisierte und leidenschaftliche Gemeinschaft, die die Ressourcen geschaffen hat, um Forschern die Arbeit mit Syngap zu erleichtern.**

Koordiniert durch:



Entwickelt und gepflegt von: Danielle Williams, Pavel Gerovich und Syngap-Doktorandin Montanna Waters

Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>



Anhang 1

Präzedenzfälle in der Präzisionsmedizin

- SMA, es gibt jetzt mehrere zugelassene Behandlungen für SMA.
- Dravet: "Es war unglaublich... wir konnten von Anfällen und SUDEP (plötzlicher Tod durch Epilepsie) bei 70 % der Mäuse auf fast keine zurückgehen." sagte Isom.
- Batten-Krankheit, Enzyersatztherapie
- RETT-Syndrom, erste von der FDA im Jahr 2023 nach jahrelangen klinischen Versuchen zugelassene Behandlung.

- Praxis Precision Medicines PRAX-222 (präklinisch) für SCN2A
- MONARCH-Studie von Stoke Therapeutics (klinische Phase 1/2A) für das Dravet-Syndrom
- GTX-102-Studie (Phase 1/2) von GeneTX und Ultragenyx für das Angelman-Syndrom

- Rutgers hat ein neues Instrument veröffentlicht, mit dem die beste bestehende Behandlungsmöglichkeit für jede Epilepsie ermittelt werden kann.
- Es werden ständig neue Behandlungen zugelassen. Zum Beispiel die Wirksamkeit von Cenobamat (YKP3089) als Zusatztherapie bei fokaler Epilepsie.
- Ärzte in Yale setzen ein implantierbares Gerät ein, um die Therapie für Menschen mit bestimmten Epilepsietypen zu personalisieren. Die US Food and Drug Administration hat gereinigtes Cannabidiol-Extrakt für zwei genetische Epilepsien zugelassen

Anhang 2

Wertvolle Referenzen

- https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=pfbid02UeLCKmjyGwGLa6tkdhHETCvbrkWozmuzo3oUxvYg837bM6kKhHmGVvvX1DJQMygal&id=100068850130236 - "SYNGAP10": Wöchentliches 10-minütiges Update zum Forschungsfortschritt durch SRF-CEO Mike Graglia. Zahlreiche Webinare, die Eltern über neue Forschungsansätze und Behandlungsmöglichkeiten informierten
- Jeff Collier (mRNA): <https://www.syngapresearchfund.org/webinars/68-harnessing-messenger-rna-metabolism-for-the-development-of-precision-gene-therapy-syngap1>
- Michael Courtney (SYNGAP1-Pfade und Missense-Forschung) <https://www.syngapresearchfund.org/webinars/investigating-the-functional-single-cell-biology-of-syngap1-pathways>
- Gavin Rumbaugh (Medikamentenscreening, Messung der Konzentration des SYNGAP1-Proteins, außerdem Arbeit an einem Leon and friends-Projekt). <https://www.syngapresearchfund.org/webinars/dr-gavin-rumbaugh-phd-scripps-compounds-that-regulate-syngap1-protein-expression>
- Rick Hujanir (Rettung der Syngap-Expression beim SYNGAP1-Syndrom: Antisense-Oligonukleotide (ASOs), kleine Moleküle und virale genetische Rettung) <https://www.syngapresearchfund.org/webinars/rescue-of-syngap-expression-in-syngap1-syndrome-antisense-oligonucleotides-asos-small-molecules-and-viral-genetic-rescue-dr-hujanir-hopkins>
- Gavin Rumbaugh Webinar zum Syngap1-Forschungsfahrplan 2020 <https://www.syngapresearchfund.org/webinars/syngap1-research-roadmap-dr-rumbaugh-scripps>

Kontakt:

info@syngapglobal.net

<https://www.syngapglobal.net/>