

Abstract book

Książka abstraktów

The 2nd International NBIA Conference Scientists for the NBIA community

Druga Międzynarodowa Konferencja Naukowcy dla społeczności NBIA

Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego
Stowarzyszenie NBIA Polska



Gdańsk 2025

Scientific Patronage

Patronat naukowy

Wydział Biologii Uniwersytetu Gdańskiego

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN



Instytut Psychiatrii i Neurologii

Content

Spis treści

1. Karolina Pierzynowska University of Gdańsk, Poland	
Molecular mechanisms of disorders of autophagy, ferroptosis and some other processes in NBIA.....	s. 4
2. Marta Skowrońska / Iwona Kurkowska-Jastrzębska Institute of Psychiatry and Neurology, Poland	
Assumptions of therapy for NBIA patients for PKAN and MPAN variants.....	s. 6
3. Arcangela Iuso Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Germany	
BPAN researcher finds compounds that restore mitochondrial health.....	s. 8
4. Bertrand Mollereau ENS Lyon, Laboratory of Biology and Modelling of the Cell LYON, France	
The role of autophagy in the rare genetic neurodegenerative disease BPAN.....	s. 10
5. Mariusz R. Więckowski Nencki Institute of Experimental Biology; Polish Academy of Sciences, Poland	
How fibroblasts reveal the secrets of MPAN.....	s. 12
6. Barbara Pakuła Nencki Institute of Experimental Biology; Polish Academy of Sciences, Poland	
Autophagy alterations in the MPAN subtype of NBIA.....	s. 14
7. Agata Wydrych Nencki Institute of Experimental Biology; Polish Academy of Sciences, Poland	
From patients' fibroblasts to C19orf12 mutated HEK293T cells - metabolic studies.....	s. 16
8. Mario Mauthe University of Groningen, Netherlands	
Mitochondrial phenotypes in WDR45 knockout systems.....	s. 18
9. Dario Finazzi University of Brescia, Italy	
Zebrafish models of NBIA disorders.....	s. 20
10. Chloe Angelini Bordeaux University Hospital, France	
Clinical aspects and radiological evolution in NBIA.....	s. 22
11. Grzegorz Węgrzyn University of Gdańsk, Poland	
Proteasome changes in NBIA.....	s. 24
12. Ody Sibon University of Groningen, Netherlands	
Clinical trial with 4'-phosphopantetheine in PKAN and our initiatives to bring this further.....	s. 26
13. Neil Hackett Genetic Medicine at Weill Cornell Medical College in New York, USA	
Gene Therapy Aspects in PLAN and Other NBIA Varieties.....	s. 28
14. Anna Stęplowska/Aleksandra Rośłonec Intensive Rehabilitation Center "Olinek", Poland	
Working with NBIA patients - a rehabilitant's perspective.....	s. 30

Karolina Pierzynowska



Molecular mechanisms of disorders of autophagy, ferroptosis and some other processes in NBIA

University of Gdańsk,
Poland



NBIA has long been described as a group of disorders driven by abnormal iron accumulation in the brain; however, increasing evidence suggests that iron may not be the primary cause but rather one of several downstream consequences of broader cellular dysfunctions. In our study, we focused on three processes that may play a key role in NBIA pathogenesis. Using fibroblasts derived from patients with MPAN, BPAN, PKAN and PLAN, we analysed pathways related to ferroptosis, autophagy and lipid metabolism. Our experiments revealed clear disturbances in processes associated with ferroptosis, a form of cell death driven by the accumulation of reactive oxygen species generated through altered iron metabolism and intensified lipid peroxidation. These abnormalities were visible in iron-handling pathways, antioxidant responses, and molecular links between ferroptosis and autophagy. The second area of investigation was autophagy, the cell's clearance and recycling system. In patient-derived models, we observed defects both in the initiation and maturation of autophagosomes, as well as changes affecting lysosomal function. This suggests that NBIA cells may have a reduced ability to remove damaged proteins, lipids and metals. The third, and particularly important, aspect involved peroxisomes, small organelles responsible for the metabolism of very-long-chain fatty acids and the detoxification of reactive oxygen species. We identified alterations in proteins involved in both the function and biogenesis of these organelles. In patient cells, peroxisomes appear dysfunctional or reduced in number, which may contribute to the accumulation of toxic lipids, increased oxidative stress and impaired cooperation between peroxisomes and mitochondria. A better understanding of these relationships opens the door to new therapeutic strategies. We are currently testing compounds that support cellular defense pathways (including DMF) and substances that improve energy metabolism, such as triheptanoin. In summary, our findings indicate that NBIA represents a complex group of disorders in which disturbances in ferroptosis, autophagy and lipid metabolism overlap, and peroxisomes.

Karolina Pierzynowska

Molekularne mechanizmy zaburzeń autofagii, ferroptozy i innych procesów w NBIA

NBIA od lat opisuje się jako choroby wynikające z odkładania żelaza w mózgu, jednak coraz więcej badań sugeruje, że żelazo nie musi być główną przyczyną, lecz jednym z wielu skutków innych zaburzeń komórkowych. W naszych badaniach skupiliśmy się na trzech procesach, które mogą odgrywać kluczową rolę w patogenezie NBIA. Wykorzystując fibroblasty pacjentów z MPAN, BPAN, PKAN i PLAN analizowaliśmy szlaki związane z ferroptozą, autofagią oraz metabolizmem lipidów.

W przeprowadzonych eksperymentach wykazaliśmy wyraźne zaburzenia w procesach związanych z ferroptozą (rodzaj śmierci komórkowej zależnej od akumulacji reaktywnych form tlenu jako produktów zwiększonego metabolizmu żelaza i zwiększonego natężenia peroksydacji lipidów) zarówno w regulacji metabolizmu żelaza, w komórkowych mechanizmach antyoksydacyjnych, jak i w szlakach łączących ferroptozę z autofagią. Drugi analizowany obszar stanowiła autofagia, czyli system oczyszczania komórki. W modelach komórkowych zaobserwowaliśmy nieprawidłowości zarówno na etapie inicjacji,

jak i dojrzewania autofagosomów, a także zmiany w funkcjonowaniu lizosomów. Oznacza to, że komórki NBIA mogą mieć ograniczoną zdolność do usuwania uszkodzonych białek, lipidów i metali. Trzecim, szczególnie istotnym aspektem okazały się peroksysomy, małe organella odpowiedzialne m.in. za metabolizm bardzo długich kwasów tłuszczowych i neutralizację reaktywnych form tlenu. Stwierdziliśmy zmiany w poziomie białek związanych zarówno z funkcją, jak i biogenezą tych organelli. W komórkach pacjentów peroksysomy są nieprawidłowe lub powstaje ich mniej, co może prowadzić do nagromadzenia toksycznych lipidów, zwiększonego stresu oksydacyjnego oraz zaburzeń współpracy między peroksysomami a mitochondriami.

Lepsze zrozumienie tych zależności otwiera możliwość poszukiwania nowych strategii terapeutycznych. Obecnie testujemy związki wspierające komórkowe szlaki obronne (m.in. DMF) oraz substancje poprawiające metabolizm energetyczny, takie jak triheptanoin.

Podsumowując, nasze wyniki wskazują, że NBIA to złożona grupa chorób, w których nakładają się zaburzenia ferroptozy, autofagii i metabolizmu lipidów.

Marta Skowrońska

Iwona Kurkowska-

Jastrzębska



Assumptions of therapy for NBIA patients for PKAN and MPAN variants

Institute of Psychiatry
and Neurology,
Poland



Rationale for NBIA treatment

There are many similarities in MPAN and PKAN metabolism. The main cause of PKAN is CoA deficiency, while the role of the C19orf12 protein remains unknown. In both PKAN and MPAN, we observe impaired lipid and mitochondrial metabolism, ROS overproduction, and ferroptosis. Our latest data showed severe inflammatory activation in MPAN but not in PKAN (biomarker levels and oligoclonal bands). Data provided by Prof. Węgrzyn and his team showed a low level of the Nrf2 factor in PKAN and MPAN, which is responsible for inducing antioxidant and cytoprotective genes in response to cellular stress. Dimethyl fumarate is an Nrf2 activator with additional anti-inflammatory effects (through NF- κ B). Dimethyl fumarate is safe, with mild adverse reactions, and is available for treatment. We are preparing a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 1:1 allocation, with the primary endpoint for efficacy: stabilization of the disease course, as measured by clinical scales; and the secondary endpoint for efficacy: stabilization or a decrease in selected biomarker levels.

Marta Skowrońska

Iwona Kurkowska-Jastrzębska

Założenia terapii u pacjentów z NBIA w wariantach PKAN i MPAN

Istnieje wiele podobieństw w metabolizmie MPAN i PKAN. Główną przyczyną PKAN jest niedobór CoA, natomiast rola białka C19orf12 wciąż pozostaje nieznana. W PKAN i MPAN obserwujemy zaburzenia metabolizmu lipidów i mitochondriów, nadmierną produkcję ROS oraz ferroptozy. Nasze najnowsze dane wykazały silną aktywację zapalną w MPAN, lecz nie w PKAN (na podstawie poziomów biomarkerów oraz obecności prążków oligoklonalnych). Dane dostarczone przez prof. Węgrzyna i jego zespół wykazały niski poziom czynnika Nrf2 w PKAN i MPAN, który odpowiada za indukcję genów antyoksydacyjnych i cytoprotekcyjnych w odpowiedzi na stres komórkowy.

Fumaran dimetylu jest aktywatorem Nrf2 o dodatkowych właściwościach przeciwzapalnych (poprzez NF-κB). Fumaran dimetylu jest lekiem bezpiecznym, powodującym jedynie łagodne działania niepożądane, i jest dostępny do stosowania. Przygotowujemy jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo z alokacją 1:1. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności będzie stabilizacja przebiegu choroby oceniana za pomocą skal klinicznych, a drugorzędowym punktem końcowym — stabilizacja lub obniżenie poziomu wybranych biomarkerów.

Arcangela Iuso



BPAN researcher finds compounds that restore mitochondrial health

Zentrum München
Deutsches
Forschungszentrum
für Gesundheit und
Umwelt, Germany

HELMHOLTZ
MUNICH

Most research on BPAN has looked at problems with a process called autophagy, which helps cells clear out waste. But in a study supported by the NBIA Disorders Association that was recently completed, a team led by Dr. Arcangela Iuso at Helmholtz Zentrum München, in Munich, Germany, wanted to explore something new: if mutations in the WDR45 gene that lead to damaged mitochondria (the energy powerhouses of cells) could also play a role in how BPAN develops.

This defect in the mitochondria was initially pinpointed in the brain tissue of a BPAN mouse model. It appeared to be linked to the malfunctioning of a specific mitochondrial enzyme known as Respiratory Chain Complex I (RCCI), a discovery that Iuso co-authored in a 2021 publication available [here](#).

For this project, Iuso's team studied skin and brain cells from BPAN patients. The brain cells were made in the lab by turning skin cells into stem cells and then guiding them to become two types of brain cells: support cells called astrocytes and nerve cells called neurons.

Her lab found signs of mitochondrial problems in both skin cells and astrocytes — but not in neurons. This might mean neurons are somehow better at protecting themselves from this kind of damage.

To see if the mitochondrial issues could be fixed, three different compounds were tested on skin cells to see if they could potentially restore the mitochondrial enzyme activity of RCCI within the laboratory setting. These compounds were forskolin, resveratrol and b2cAMP. Forskolin and resveratrol are natural compounds sold as supplements, while b2cAMP is a natural compound found in all cells as part of the body's signaling mechanisms, but it is not sold as a supplement or medication. All three helped, but b2cAMP and forskolin worked especially well, fully restoring mitochondrial function. This study sheds light on how mitochondria plays a role in BPAN, and opens the door to potential new treatments focused on improving mitochondrial health.

To advance this research, the team will conduct long-term studies on astrocytes to assess the sustained efficacy of forskolin, resveratrol and b2cAMP in restoring mitochondrial function. Additionally, the focus will expand to explore other cellular defects associated with WDR45 mutations, such as autophagy dysfunction and ER stress, with the goal of understanding how these compounds may correct multiple aspects of BPAN pathophysiology.

The next phase will involve testing these compounds in the available BPAN mouse model to evaluate their therapeutic potential in vivo. This critical step will provide valuable insights for translating these findings into clinical applications. The research team is currently seeking additional funding from government grants and philanthropic organizations to move this work forward.

Arcangela Iuso

Identyfikacja związków modulujących funkcjonowanie mitochondriów

Większość badań nad BPAN koncentrowała się dotąd na problemach z autofagią — procesem, który pomaga komórkom usuwać odpady. Jednak w niedawno ukończonym badaniu, wspieranym przez NBIA Disorders Association, zespół kierowany przez dr Arcangelę Iuso z Helmholtz Zentrum München w Monachium w Niemczech chciał zbadać coś nowego: czy mutacje w genie WDR45 prowadzące do uszkodzenia mitochondriów (komórkowych elektrowni) mogą również odgrywać rolę w rozwoju BPAN.

Defekt ten w mitochondriach został początkowo wykryty w tkance mózgowej mysiego modelu BPAN. Wydawał się on być związany z nieprawidłowym działaniem specyficznego enzymu mitochondrialnego, znanego jako kompleks I łańcucha oddechowego (RCCI). Odkrycie to zostało współautorstwem Iuso w publikacji z 2021 roku. W ramach projektu zespół Iuso badał komórki skóry i mózgu pacjentów z BPAN. Komórki mózgowe zostały wytworzone w laboratorium poprzez przekształcenie komórek skóry w komórki macierzyste, a następnie ukierunkowanie ich na dwa typy komórek mózgowych: komórki wspierające zwane astrocytami oraz komórki nerwowe, czyli neurony.

Laboratorium Iuso wykryło oznaki problemów mitochondrialnych zarówno w komórkach skóry, jak i w astrocytach — ale nie w neuronach. Może to oznaczać, że neurony w jakiś sposób lepiej chronią się przed tego typu uszkodzeniami.

Aby sprawdzić, czy problemy mitochondrialne można naprawić, przetestowano trzy różne związki na komórkach skóry, aby ocenić, czy mogłyby one potencjalnie przywracać aktywność mitochondrialnego enzymu RCCI w warunkach laboratoryjnych. Związki te to forskolina, resweratrol i b2cAMP. Forskolina i resweratrol to naturalne substancje sprzedawane jako suplementy, natomiast b2cAMP jest naturalnym związkiem występującym we wszystkich komórkach jako element mechanizmów sygnalizacyjnych organizmu — ale nie jest sprzedawany jako suplement ani lek. Wszystkie trzy związki okazały się skuteczne, jednak b2cAMP i forskolina działały szczególnie dobrze, w pełni przywracając funkcjonowanie mitochondriów. Badanie to rzuca nowe światło na rolę mitochondriów w BPAN i otwiera drogę do potencjalnych terapii koncentrujących się na poprawie zdrowia mitochondrialnego.

Aby posunąć te badania naprzód, zespół przeprowadzi długoterminowe badania na astrocytach, aby ocenić trwałą skuteczność forskoliny, resweratrolu i b2cAMP w przywracaniu funkcji mitochondrialnych. Dodatkowo badacze rozszerzą zakres analizy o inne defekty komórkowe związane z mutacjami WDR45, takie jak zaburzenia autofagii i stres ER, aby lepiej zrozumieć, czy te związki mogą korygować wiele aspektów patofizjologii BPAN.

Kolejnym etapem będą testy tych związków na dostępnym myszy modelu BPAN, aby ocenić ich potencjał terapeutyczny in vivo. Ten kluczowy krok dostarczy cennych informacji potrzebnych do przekształcenia wyników badań w przyszłe zastosowania kliniczne. Obecnie zespół badawczy poszukuje dodatkowego finansowania z grantów rządowych i organizacji filantropijnych, aby kontynuować prace.

Bertrand Mollereau



The role of autophagy in the rare genetic neurodegenerative disease BPAN

**Laboratory of
Biology and
Modelling of the Cell,
ENS of Lyon,
France**



BPAN is a very rare inherited brain disease where patients gradually build up too much iron in certain brain regions. It usually unfolds in two stages: first, during childhood, many patients experience seizures and learning difficulties; later in life, they may develop movement problems similar to Parkinson's disease. BPAN is caused by changes in a gene called WDR45, which normally helps cells clean up and recycle damaged parts through a process called autophagy. When WDR45 doesn't work, cells struggle to perform this clean-up, and iron regulation in the brain is also affected.

Scientists still don't fully understand how losing WDR45 causes these problems. To find out more, we made a fruit fly (*Drosophila melanogaster*) that completely lacks its version of the WDR45 gene. This fly model copies key features of BPAN, including movement difficulties, seizure-like behavior, problems with autophagy, and unusually high iron accumulation — a rare combination in laboratory animals. By studying these flies, we can explore in detail how problems in autophagy contribute to BPAN symptoms. In the future, this could help explain the link between the gene change and behavior changes, and guide the search for new treatments.

Bertrand Mollereau

Rola autofagii w rzadkiej genetycznej chorobie neurodegeneracyjnej BPAN

BPAN to bardzo rzadka dziedziczna choroba mózgu, w której u pacjentów stopniowo gromadzi się zbyt dużo żelaza w określonych obszarach mózgu. Choroba zwykle przebiega w dwóch etapach: najpierw, w dzieciństwie, u wielu pacjentów występują napady padaczkowe oraz trudności w uczeniu się; później, w wieku dorosłym, mogą pojawić się zaburzenia ruchowe przypominające chorobę Parkinsona. BPAN jest spowodowany zmianami w genie WDR45, który normalnie pomaga komórkom oczyszczać i recyklingować uszkodzone elementy w procesie zwanym autofagią. Gdy WDR45 nie działa prawidłowo, komórki mają trudności z wykonywaniem tego procesu „sprzątania”, a regulacja poziomu żelaza w mózgu również zostaje zaburzona.

Naukowcy wciąż nie w pełni rozumieją, w jaki sposób utrata funkcji WDR45 prowadzi do tych problemów. Aby dowiedzieć się więcej, stworzyliśmy muszkę owocową (*Drosophila melanogaster*), która całkowicie pozbawiona jest swojego odpowiednika genu WDR45. Ten model muchy odtwarza kluczowe cechy BPAN, w tym trudności w poruszaniu się, zachowania przypominające napady, zaburzenia autofagii oraz nietypowo wysokie gromadzenie się żelaza — rzadką kombinację wśród modeli laboratoryjnych.

Badanie tych muszek pozwala nam szczegółowo analizować, w jaki sposób problemy z autofagią przyczyniają się do objawów BPAN. W przyszłości może to pomóc wyjaśnić związek między zmianą w genie a zmianami w zachowaniu, a także wesprzeć poszukiwania nowych metod leczenia.



How Fibroblasts Reveal the Secrets of MPAN

Nencki Institute of
Experimental
Biology; Polish
Academy of
Sciences,
Poland



The role of the C19orf12 protein has not been fully understood, although the observation of increased expression of C19orf12 gene in adipose tissue and its upregulation together with other genes involved in synthesis and transport of phospholipids between mitochondria and ER, suggests the role of C19orf12 protein in a lipid metabolism. The involvement of C19orf12 protein in the regulation of cellular metabolism as well as its localization in the outer mitochondrial membrane partially could explain pathomechanism of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN) NBIA subtype.

The aim of our study was to elucidate alterations in the metabolic parameters as well as in proteomes of primary fibroblasts derived from 18 MPAN patients, 5 PKAN patients and 6 controls to look for strategies to intervene in cellular metabolism for therapeutic benefit. MPAN fibroblasts displayed alterations in several cellular processes especially related to the energy metabolism. These alterations are reflected in the proteomic profiles of individual metabolic processes. Additionally, we demonstrated beneficial effect of omega 3,6,9 fatty acid treatment on the proteomic profiles in the case of MPAN patient fibroblasts what is in line with the observation from the preclinical study performed by the group from Institute of Psychiatry and Neurology.

The study was co-financed from the state budget from the Education and Science Ministry program entitled "Science for Society". Project number NdS/537386/2021/2022, the amount of co-financing 1 900 000 PLN, total value of the project 1 900 000 PLN. Poland

Mariusz R. Więckowski

Jak fibroblasty odsłaniają tajemnice MPAN

Rola białka C19orf12 nie została dotąd w pełni poznana. Jednak obserwacja zwiększonej ekspresji genu C19orf12 w tkance tłuszczowej oraz jego współregulacji z innymi genami zaangażowanymi w syntezę i transport fosfolipidów między mitochondriami a retikulum endoplazmatycznym (ER) sugeruje, że białko C19orf12 może odgrywać rolę w metabolizmie lipidów. Udział tego białka w regulacji metabolizmu komórkowego, a także jego lokalizacja w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, mogą częściowo wyjaśniać patomechanizm mitochondrialnej neurodegeneracji związanej z białkiem błonowym (MPAN), podtypu NBIA.

Celem naszego badania było określenie zmian parametrów metabolicznych oraz proteomów w pierwotnych fibroblastach pochodzących od 18 pacjentów z MPAN, 5 pacjentów z PKAN i 6 osób z grupy kontrolnej, aby poszukać strategii interwencji w metabolizm komórkowy, które mogłyby przynieść korzyści terapeutyczne.

Fibroblasty MPAN wykazywały zmiany w wielu procesach komórkowych, szczególnie związanych z metabolizmem energetycznym. Zmiany te odzwierciedlają proteomiczne profile poszczególnych procesów metabolicznych. Dodatkowo wykazaliśmy korzystny wpływ leczenia kwasami tłuszczowymi omega-3,-6,-9 na profile proteomiczne fibroblastów pacjentów z MPAN, co jest zgodne z obserwacjami z badania przedklinicznego przeprowadzonego przez zespół z Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

Badanie było współfinansowane z budżetu państwa w ramach programu Ministerstwa Edukacji i Nauki „Nauka dla Społeczeństwa”. Numer projektu NdS/537386/2021/2022, kwota dofinansowania 1 900 000 PLN, całkowita wartość projektu 1 900 000 PLN. Polska.



Autophagy alterations in the MPAN subtype of NBIA

**Nencki Institute of
Experimental
Biology; Polish
Academy of
Sciences,
Poland**



Although the function of the C19orf12 protein remains elusive and the metabolic consequences of its mutations are not fully understood, previous studies have suggested a link between impaired autophagy and the pathomechanism of mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). Autophagy, a key cellular clearance mechanism responsible for the degradation and recycling of damaged organelles and proteins, is frequently dysregulated and represents a promising therapeutic target in various neurodegenerative diseases, including several other NBIA subtypes (e.g., BPAN, PLAN).

This study aimed to compare the autophagy-related proteome of primary fibroblasts derived from 18 MPAN patients and 6 controls, classified based on autophagy stages and types. In addition, we assessed the response of the autophagy-related proteome to metabolic stress conditions promoting oxidative phosphorylation.

MPAN fibroblasts displayed alterations in the autophagy-related proteome spanning multiple stages of the autophagic process, which may reflect either pathological disruption or adaptive cellular responses. Despite these changes, or possibly as a result of adaptive responses, autophagic flux remained active. These proteome-related alterations did not indicate a specific subtype of autophagy being predominantly affected. Interestingly, under metabolic stress-promoting conditions, the autophagy-related proteome of MPAN fibroblasts tended to resemble that of control cells, which will be addressed in our future studies.

Barbara Pakuła

Zmiany w autofagii w podtypie MPAN choroby NBIA

Chociaż funkcja białka C19orf12 pozostaje niejasna, a metaboliczne konsekwencje jego mutacji nie są w pełni poznane, wcześniejsze badania sugerowały związek między zaburzoną autofagią a patomechanizmem neurodegeneracji związanej z białkiem błony mitochondrialnej (MPAN). Autofagia — kluczowy mechanizm oczyszczania komórki, odpowiedzialny za degradację i recykling uszkodzonych organelli i białek — jest często zaburzona i stanowi obiecujący cel terapeutyczny w różnych chorobach neurodegeneracyjnych, w tym w kilku innych podtypach NBIA (np. BPAN, PLAN).

Celem tego badania było porównanie proteomu związanego z autofagią w pierwotnych fibroblastach pochodzących od 18 pacjentów z MPAN oraz 6 osób kontrolnych, z klasyfikacją według etapów i typów autofagii. Dodatkowo oceniliśmy odpowiedź proteomu autofagii na warunki stresu metabolicznego sprzyjające fosforylacji oksydacyjnej.

Fibroblasty MPAN wykazywały zmiany w proteomie związanym z autofagią obejmujące wiele etapów procesu autofagicznego, co może odzwierciedlać zarówno patologiczne zaburzenia, jak i adaptacyjne reakcje komórkowe. Pomimo tych zmian — lub być może właśnie w wyniku mechanizmów adaptacyjnych — przepływ autofagiczny (autophagic flux) pozostawał aktywny. Otrzymane dane nie wskazywały, aby którykolwiek konkretny podtyp autofagii był dominująco zaburzony.

Co interesujące, w warunkach stresu metabolicznego proteom związany z autofagią w fibroblastach MPAN wykazywał tendencję do upodabniania się do tego obserwowanego w komórkach kontrolnych, co będzie przedmiotem naszych przyszłych badań.



From patients' fibroblasts to *C19orf12* mutated HEK293T cells - metabolic studies

Nencki Institute of
Experimental
Biology; Polish
Academy of
Sciences,
Poland



Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN) is one of the most prevalent subtypes of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) diagnosed within the Polish population. MPAN disease is linked to the mutations in the *C19orf12* gene which encodes a protein with unclear function and unknown metabolic consequences of its mutation.

Our study aimed to identify metabolic pathways altered in fibroblasts derived from MPAN patients carrying *C19orf12* mutations. Using basal and OXPHOS-promoting culture conditions, we assessed cellular and mitochondrial function to uncover potential metabolic defects. MPAN fibroblasts exhibited reduced proliferation, impaired metabolic activity, decreased oxygen consumption, and elevated ROS levels compared with controls, with these abnormalities becoming more pronounced under OXPHOS-promoting conditions.

To further investigate the role of *C19orf12* protein, we created HEK-T clones with mutated *C19orf12* gene. This *C19orf12* protein-deficient cells represent a promising model that mirrors defects observed in patient-derived fibroblasts. This approach offers a valuable tool for elucidating the molecular and metabolic mechanisms driving MPAN pathology.

The study was co-financed from the state budget from the Education and Science Ministry program entitled "Science for Society". Project number NdS/537386/2021/2022, the amount of co-financing 1 900 000 PLN, total value of the project 1 900 000 PLN. Poland

Agata Wydrych

Od fibroblastów pacjentów do komórek HEK293T z mutacją C19orf12 - badania metaboliczne.

Mitochondrialna neurodegeneracja związana z białkiem błonowym (MPAN) jest jednym z najczęściej diagnozowanych podtypów neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu (NBIA) w populacji polskiej. Choroba MPAN jest związana z mutacjami w genie *C19orf12*, który koduje białko o niejasnej funkcji i nieznanymi konsekwencjami metabolicznymi wynikającymi z jego mutacji.

Celem naszego badania była identyfikacja szlaków metabolicznych zmienionych w fibroblastach pochodzących od pacjentów z MPAN noszących mutacje w genie *C19orf12*. Z zastosowaniem hodowli w warunkach podstawowych oraz w warunkach promujących metabolizm mitochondrialny (OXPHOS), ocenialiśmy funkcje komórkowe i mitochondrialne, celu wykrycia potencjalnych defektów metabolicznych. Fibroblasty MPAN wykazywały zmniejszoną proliferację, zaburzoną aktywność metaboliczną, obniżone zużycie tlenu oraz podwyższone poziomy ROS w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym nieprawidłowości te były bardziej nasilone w warunkach promujących OXPHOS.

Aby dalej zbadać rolę białka C19orf12, stworzyliśmy klony komórkowe HEK-T z mutacją w genie *C19orf12*. Komórki pozbawione funkcjonalnego białka C19orf12 stanowią obiecujący model, który odzwierciedla defekty obserwowane w fibroblastach pochodzących od pacjentów. Podejście to stanowi cenne narzędzie do wyjaśniania molekularnych i metabolicznych mechanizmów leżących u podstaw patologii MPAN.

Badanie było współfinansowane z budżetu państwa w ramach programu Ministerstwa Edukacji i Nauki „Nauka dla Społeczeństwa”. Numer projektu NdS/537386/2021/2022, kwota dofinansowania 1 900 000 PLN, całkowita wartość projektu 1 900 000 PLN. Polska.



Mitochondrial phenotypes in WDR45 knockout systems

University of
Groningen,
Netherlands



Children and adults with BPAN have changes in a gene called WDR45. This gene helps cells with “housekeeping” processes that keep them healthy. When WDR45 doesn’t work properly, people develop movement problems and thinking difficulties over time. Today there is no treatment that slows the disease. Our project asked two questions: (1) what exactly goes wrong inside cells when WDR45 is missing, and (2) can we find existing, safe-to-handle compounds that improve those problems?

What we did

We used human nerve-like cells grown in the lab and turned off the WDR45 gene to mimic BPAN. We then confirmed that the cellular recycling route (called autophagy) is defected and further measured: (a) which proteins go up or down across the whole cell, (b) how well the cell’s “power plants” (mitochondria) make energy, (c) how fast cells grow. Finally, we tested a small set of widely used, approved compounds that have been suggested to support cell energy or reduce stress, to see if any improved growth or energy production.

What we found

- 1) Cells without WDR45 make less of several proteins that are part of the cell’s energy-generation machinery. Matching this, these cells consumed less oxygen and made less energy, and they grew more slowly—especially when pushed to rely on mitochondria.
- 2) In a focused screen, two existing compounds improved the growth of WDR45-deficient cells. Of those two, one also partially restored cellular energy production; the other helped growth without fixing energy production, suggesting growth problems have more than one cause. We are now characterizing these compounds further and validating their effects.
- 3) We looked at the contact zones between the endoplasmic reticulum and mitochondria but found that they were not consistently altered, so they are unlikely to be the main driver of the defects we observed.

What it means

Our work pinpoints energy production and autophagosomal function as key pressure points in cells lacking WDR45. It also highlights two readily available compounds as promising starting points for further study. Next, we will dig deeper into the mitochondria problem and test whether these approaches can help more mature nerve cells and patient-derived cells. Together, these findings chart clearer paths toward potential treatments for BPAN.

Mario Mauthe

Fenotypy mitochondrialne w układach z nokautem WDR45

Dzieci i dorośli z BPAN mają zmiany w genie WDR45. Gen ten pomaga komórkom w „pracach porządkowych”, które utrzymują je w zdrowiu. Kiedy WDR45 nie działa prawidłowo, z czasem pojawiają się problemy z poruszaniem się oraz trudności poznawcze. Obecnie nie istnieje leczenie, które spowalniałoby rozwój choroby.

Nasz projekt zadał dwa pytania:

- (1) co dokładnie dzieje się źle wewnątrz komórek, kiedy brakuje WDR45, oraz
- (2) czy możemy znaleźć istniejące, bezpieczne w użyciu związki, które poprawiają te problemy?

Co zrobiliśmy

Użyliśmy ludzkich komórek nerwopodobnych hodowanych w laboratorium i wyłączyliśmy w nich gen WDR45, aby odwzorować BPAN. Następnie potwierdziliśmy, że szlak recyklingu komórkowego (zwany autofagią) jest zaburzony, i dodatkowo zmierzaliśmy:

- (a) które białka w całej komórce zwiększają lub zmniejszają swoją ilość,
- (b) jak dobrze „elektrownie komórkowe” (mitochondria) wytwarzają energię,
- (c) jak szybko komórki rosną.

Na koniec przetestowaliśmy niewielki zestaw szeroko stosowanych, zatwierdzonych związków, które mogą wspierać produkcję energii lub zmniejszać stres komórkowy, aby sprawdzić, czy którykolwiek z nich poprawia wzrost lub produkcję energii.

Co odkryliśmy

1. Komórki pozbawione WDR45 wytwarzają mniej kilku białek wchodzących w skład maszyneryi odpowiedzialnej za produkcję energii. Zgodnie z tym, komórki te zużywały mniej tlenu, wytwarzały mniej energii i rosły wolniej — zwłaszcza gdy były zmuszone polegać na mitochondriach.
2. W ukierunkowanym badaniu przesiewowym dwa istniejące związki poprawiły wzrost komórek z niedoborem WDR45. Z dwóch zidentyfikowanych jeden częściowo przywrócił produkcję energii, a drugi pomógł we wzroście bez poprawy produkcji energii, co sugeruje, że problemy ze wzrostem mają więcej niż jedną przyczynę. Obecnie dokładniej charakteryzujemy te związki i potwierdzamy ich działanie.
3. Zbadaliśmy strefy kontaktu między retikulum endoplazmatycznym a mitochondriami, ale nie stwierdziliśmy ich spójnych zmian, więc prawdopodobnie nie są one głównym źródłem obserwowanych przez nas defektów.

Co to oznacza

Nasza praca wskazuje produkcję energii oraz funkcję autofagosomalną jako kluczowe punkty wrażliwe w komórkach pozbawionych WDR45. Podkreśla także dwa łatwo dostępne związki jako obiecujące punkty wyjścia do dalszych badań. Następnie dokładniej przyjrzymy się problemom mitochondrialnym i sprawdzimy, czy te podejścia mogą pomóc bardziej dojrzałym komórkom nerwowym oraz komórkom pochodzącym od pacjentów. Łącznie wyniki te wyznaczają wyraźniejsze kierunki w stronę potencjalnych terapii BPAN.



Zebrafish models of NBIA disorders

University of Brescia,
Italy



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

In my presentation, I will describe the phenotypes of zebrafish lines carrying mutation in *c19orf12* and *coasy* genes. The zebrafish (*Danio rerio*) is a freshwaterfish, native to South Asia and popular as an aquarium fish. It is an important and widely used vertebrate model organism in scientific research. This is due to features such as the rapid development, external fertilization, transparency of embryos and low costs. For a long time, it has been exploited for development biology and toxicology studies. But thanks to the ease of genetic manipulation, it is more and more used to model human diseases and for preclinical drug development. In the most recent years, we have exploited this experimental system to model NBIA disorders, such as PKAN, CoPAN, MPAN and BPAN. Zebrafish has four *c19orf12* genes. We knocked-out the one which is expressed at the highest levels during early developmental stages, obtaining two lines with deletions of 2 ($\Delta 2$) and 3 ($\Delta 3$) nucleotides. The mutations were inherited according to a Mendelian pattern. Embryos and larvae showed a normal morphology and normal neural development. Nonetheless, we detected some changes in the motor behaviour, potentially indicative of perturbations in the development of neural circuitries. The adult morphology was also quite normal, even though some $\Delta 3$ fish showed a reduction of the pupil size. The analysis of the lipid content showed a significant reduction of the level of saturated fatty acids, especially of palmitic acid, together with an increase of 7-keto and 7- hydroxycholesterol, indicative of oxidative stress. Sections of the brains from 1.5/2-year-old fish evidence the presence of vacuoles, more abundant in the medulla oblongata, potential sign of neurodegeneration. The second line carries mutation in the *coasy* gene. The zebrafish has a single *coasy* gene. We introduced two mutations (D10 and I10) and observed a normal inheritance. No fish with homozygous mutations reached the adult stage and all mutant larvae died around 10-12 dpf. The development is normal, up to 5/6 dpf, when the mutants show an uninflated swim bladder and a necrotic yolk. Nonetheless, the neural development appears to be normal up to 5/6 dpf. The mutants have lower level of Coenzyme A and altered mitochondrial functionality, as documented by the reduced maximal respiratory capacity. Mutant fish showed changes in the lipid content, with reduced level of saturated fatty acids and an increased ratio between very long and long fatty acids.

Dario Finazzi

Zebrafish models of NBIA disorders

W mojej prezentacji opiszę fenotypy linii rybek danio prążkowanego z mutacjami w genach *c19orf12* i *coasy*. Danio prążkowany (*Danio rerio*) to słodkowodna ryba pochodząca z Azji Południowej, popularna jako ryba akwariowa. Jest także ważnym i szeroko stosowanym kręgowym organizmem modelowym w badaniach naukowych. Wynika to z takich cech jak szybki rozwój, zapłodnienie zewnętrzne, przezroczystość zarodków i niskie koszty utrzymania. Przez długi czas używano jej głównie do badań z zakresu biologii rozwoju i toksykologii. Jednak dzięki łatwości manipulacji genetycznych gatunek ten jest coraz częściej wykorzystywany do modelowania chorób człowieka oraz do przedklinicznego rozwoju leków.

W ostatnich latach wykorzystaliśmy ten system eksperymentalny do modelowania zaburzeń NBIA, takich jak PKAN, CoPAN, MPAN oraz BPAN.

Zebrafish posiada cztery geny *c19orf12*. Wyłączyliśmy ten, który wykazuje najwyższą ekspresję we wczesnych etapach rozwoju, uzyskując dwie linie z delecjami 2 ($\Delta 2$) i 3 ($\Delta 3$) nukleotydów. Mutacje dziedziczyły się zgodnie z prawami Mendla. Zarodki i larwy miały prawidłową morfologię

i prawidłowy rozwój układu nerwowego. Niemniej jednak wykryliśmy pewne zmiany w zachowaniach ruchowych, potencjalnie wskazujące na zaburzenia w rozwoju obwodów nerwowych. Morfologia dorosłych ryb była również w dużej mierze prawidłowa, choć u części ryb $\Delta 3$ obserwowano zmniejszoną średnicę żrenicy.

Analiza zawartości lipidów wykazała znaczące obniżenie poziomu nasyconych kwasów tłuszczowych, w szczególności kwasu palmitynowego, wraz ze wzrostem stężenia 7-keto- i 7-hydroksycholesterolu, co wskazuje na stres oksydacyjny. W przekrojach mózgów ryb w wieku 1,5–2 lat zaobserwowano obecność wakuoli, bardziej licznych w rdzeniu przedłużonym, co może być oznaką neurodegeneracji. Druga opisywana linia posiada mutację w genie *coasy*. Zebrafish ma tylko jeden taki gen. Wprowadziliśmy dwie mutacje (D10 i I10) i zaobserwowaliśmy prawidłowe dziedziczenie.

U żadnej ryby homozygotycznej nie doszło do osiągnięcia etapu dorosłego — wszystkie larwy z mutacjami umierały około 10–12 dni po zapłodnieniu (dpf). Rozwój przebiegał normalnie do 5.–6. dpf, kiedy to u mutantów pojawiał się niewypełniony pęcherz pławny i martwiczy woreczek żółtkowy. Mimo to rozwój układu nerwowego wydawał się prawidłowy do 5.–6. dpf.

Mutanty miały obniżone poziomy koenzymu A oraz zaburzoną funkcję mitochondrialną, co potwierdzono zmniejszoną maksymalną zdolnością oddechową. Ryby z mutacjami wykazywały również zmiany w zawartości lipidów — obniżenie poziomu nasyconych kwasów tłuszczowych oraz zwiększoną proporcję bardzo długich do długich kwasów tłuszczowych.



Clinical aspects and radiological evolution in NBIA

**Bordeaux University
Hospital, France**



Key radiological findings in NBIA are the following:

- PKAN: Still characterized by the highly specific « eye of the tiger sign », which indicates significant iron deposits in the globus pallidus (GP) even in early stages of the disease

- PLAN: MRI shows cerebellar atrophy. In adults, the "double cortex sign » can be observed. Iron accumulation is not always visible in early stages of the disease

- MPAN: Iron deposits are mainly in the GP and substantia nigra (SN), and a specific sign on T2-weighted images, the intern medullary lamina sign, can look similar to the "eye of the tiger" sign.

- BPAN: This is a biphasic disorder. During childhood, the diagnosis is made based on non-iron signs like thinning of the corpus callosum, dentate nuclei hyperintensity and delayed myelination. Iron accumulation becomes visible later, usually starting around age 8 in males and 11 in females. In the adult phase, the unique, pathognomonic "halo sign" appears in the SN on T1 images.

To improve diagnosis and monitoring, it is important to perform specific MRI protocols, recommending 3-Tesla MRI and the use of iron sensitive sequences like SWI and T2*WI for early iron detection.

The future direction may involve the use of quantitative susceptibility mapping(QSM), a non-invasive technique that provides objective, quantifiable measurements of iron in parts per billion (ppb). This may be presented as a future biomarker of NBIA, to track iron accumulation progression across time and could be used as a potential endpoint for future clinical trials. However, QSM requires multi-center validation and establishing age-specific normative values, and studies need to be performed in that way.

Chloe Angelini

Aspekty kliniczne i ewolucja radiologiczna w NBIA

Kluczowe radiologiczne cechy NBIA to:

- PKAN: Nadal charakteryzuje się wysoce specyficznym „objawem oka tygrysa”, który wskazuje na znaczne odkładanie się żelaza w gałce bladej (GP), nawet we wczesnych stadiach choroby.
 - PLAN: Badanie MRI wykazuje zanik mózdzku. U dorosłych może być widoczny „objaw podwójnej kory”. Nagromadzenie żelaza nie zawsze jest widoczne we wczesnych stadiach choroby.
 - MPAN: Złogi żelaza lokalizują się głównie w GP i istocie czarnej (SN), a w obrazach T2 może pojawiać się specyficzny objaw – „intern medullary lamina sign” – który może przypominać „objaw oka tygrysa”.
 - BPAN: Choroba ma przebieg dwufazowy. W dzieciństwie diagnozę opiera się na objawach niezwiązanych z żelazem, takich jak przerzedzenie ciała modzelowatego, hiperintensywność jąder zębatych oraz opóźnione mielinizowanie. Gromadzenie żelaza staje się widoczne później, zwykle około 8. roku życia u chłopców i 11. u dziewczynek. W fazie dorosłej pojawia się unikalny, patognomoniczny „objaw halo” w istocie czarnej (SN) na obrazach T1.

Aby poprawić diagnostykę i monitorowanie, ważne jest stosowanie odpowiednich protokołów MRI — zaleca się rezonans 3-tesłowy oraz sekwencje czułe na żelazo, takie jak SWI i T2*WI, umożliwiające wczesne wykrywanie jego nagromadzenia.

Przyszłe kierunki mogą obejmować wykorzystanie mapowania podatności magnetycznej (QSM) — nieinwazyjnej techniki dostarczającej obiektywnych, ilościowych pomiarów stężenia żelaza w częściach na miliard (ppb). Może stać się ono przyszłym biomarkerem NBIA, pozwalającym śledzić postęp akumulacji żelaza w czasie i potencjalnie stanowić punkt końcowy w przyszłych badaniach klinicznych. Jednak QSM wymaga walidacji w badaniach wieloośrodkowych oraz ustalenia norm specyficznych dla wieku — badania w tym kierunku muszą zostać przeprowadzone.



Proteasome changes in NBIA

University of Gdańsk,
Poland



The aim of this study was to investigate abnormalities in proteasome function and structure in cells derived from patients with different types of NBIA (MPAN, BPAN, PKAN). Enzymatic assays for proteasome activity and comprehensive Western blotting analyses were conducted using fibroblast lines obtained from NBIA patients and control cells (from healthy persons). For the first time we demonstrated that proteasome activity is significantly affected in fibroblasts from patients with various types of NBIA disorders. Moreover, alterations were observed in the levels of key proteins within the proteasomal core subunits (α and β). Furthermore, changes in protein ubiquitination and cytokine levels were identified. These findings were analyzed by comparing the similarities and differences between the NBIA subtypes. Although advancements in genome sequencing have facilitated the identification of disease-causing genes, it is clear that additional factors contribute to disease pathogenesis. Investigating these factors will not only provide deeper insights into the underlying mechanisms of NBIA but also offer promising targets for the development of therapeutic interventions.

Grzegorz Węgrzyn

Zmiany w proteasomie w NBIA

Celem tego badania było zidentyfikowanie nieprawidłowości w funkcji i strukturze proteasomu w komórkach pochodzących od pacjentów z różnymi typami NBIA (MPAN, BPAN, PKAN). Wykonano testy enzymatyczne aktywności proteasomu oraz szeroką analizę Western blot, wykorzystując linie fibroblastów uzyskane od pacjentów z NBIA oraz komórki kontrolne (od osób zdrowych).

Po raz pierwszy wykazaliśmy, że aktywność proteasomu jest istotnie zaburzona w fibroblastach pacjentów z różnymi typami zaburzeń NBIA. Zaobserwowano również zmiany w poziomach kluczowych białek wchodzących w skład rdzenia proteasomalnego (podjednostki α i β). Ponadto zidentyfikowano zmiany w ubikwitynacji białek oraz w poziomach cytokin.

Otrzymane wyniki przeanalizowano, porównując podobieństwa i różnice pomiędzy podtypami NBIA. Chociaż rozwój technologii sekwencjonowania genomowego znacząco ułatwił identyfikację genów odpowiedzialnych za choroby, jasne jest, że do patogenezы NBIA przyczyniają się także dodatkowe czynniki. Ich zbadanie nie tylko pogłębi zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw NBIA, lecz także może wskazać obiecujące cele dla przyszłych terapii.

Ody Sibon



Clinical trial with 4'-phosphopantetheine in PKAN and our initiatives to bring this further

University of
Groningen,
Netherlands



After our discovery in 2015 that the vitamin B5 derivative 4'-phosphopantetheine works protective in a Drosophila model for PKAN, my research group together with collaborators used this fundamental knowledge to explore possibilities to generate bypass molecules for defective CoA biosynthesis steps, like the vitamin B5 derivative "4'-phosphopantetheine" and successfully tested them in PKAN animal models. After crucial promising results in a CoA-biosynthesis impaired mouse model, (research group of prof. Hayflick and prof. Hogarth at the Oregon Health and Science University (OHSU), USA), we developed 4'-phosphopantetheine further into a medical product which fulfils all the standards allowing testing in a clinical trial. As a result, at the OHSU, a clinical trial with 4'-phosphopantetheine is now successfully finished and currently, my team is coordinating the first PKAN clinical trial in the Netherlands with 4'-phosphopantetheine.

Our goal is to finally bring 4'-phosphopantetheine to the market as a cost-effective product for PKAN. My lecture is about the challenges, hurdles, milestones and future steps of this mission.

Ody Sibon

Badanie kliniczne z 4'-fosfopanteteiną w PKAN oraz nasze działania na rzecz dalszego rozwoju tego projektu

Po naszym odkryciu w 2015 roku, że pochodna witaminy B5 – 4'-fosfopanteteina – działa ochronnie w modelu *Drosophila* dla PKAN, moja grupa badawcza wraz ze współpracownikami wykorzystwała tę fundamentalną wiedzę do zbadania możliwości tworzenia cząsteczek omijających (bypass) wadliwe etapy biosyntezy CoA, takich jak wspomniana pochodna witaminy B5 „4'-fosfopanteteina”, i z powodzeniem przetestowała je w zwierzęcych modelach PKAN.

Po kluczowych, obiecujących wynikach uzyskanych w modelu myszy z upośledzoną biosyntezą CoA (grupa badawcza prof. Hayflick i prof. Hogarth na Oregon Health and Science University (OHSU), USA), rozwinęliśmy 4'-fosfopanteteinę do postaci produktu medycznego spełniającego wszystkie standardy wymagane do testowania w badaniu klinicznym. W rezultacie w OHSU zakończono z sukcesem badanie kliniczne z wykorzystaniem 4'-fosfopanteteiny, a obecnie mój zespół koordynuje pierwsze w Holandii badanie kliniczne PKAN z użyciem tej cząsteczki.

Naszym celem jest finalne wprowadzenie 4'-fosfopanteteiny na rynek jako kosztowo efektywnego produktu terapeutycznego dla PKAN. Moja prelekcja dotyczy wyzwań, przeszkód, kamieni milowych oraz przyszłych kroków na drodze do realizacji tej misji.



Gene Therapy Aspects in PLAN and Other NBIA Varieties

**Genetic Medicine at
Weill Cornell Medical
College in New York,
USA**



**Weill Cornell
Medicine**
Population
Health Sciences

The main purpose of the research is to create and deliver a genetic therapy for Infantile Neuroaxonal Dystrophy (INAD), which is a clinical manifestation of defective PLA2G6 gene. The authors' approach is on delivery an adeno-associated virus vector type 9 expressing PLA2G6 to the cerebrospinal fluid (CSF). The AAV9 gene transfer is the method of choice, as it is an approved and effective method for e.g. spinal muscle atrophy, with known safety boundaries and established CSF administration methods.

In the research authors gathered proofs of efficacy (based on mice models) for this method. They tested and selected a range of doses with accompanying toxicology studies for the Cisterna Magna administration method. The latter one revealed, across all does, adverse effects limited only to known AAV9-related ones. Together with a partner biotechnology company the authors successfully manufactured a drug sample that passes all criteria required by the Food and Drug Administration (FDA) safety protocol. With the above they intend to submit an Investigational New Drug (IND) application to the FDA in November 2025 to proceed with Phase 1 of clinical trials.

The estimate is to commence clinical trials in 2026. Once such clinical trials start, all information concerning it, including admission criteria, will be posted on the clinicaltrials.gov

Disclaimer: the following note was written by Radosław Zawiski based on presentation given by Neil Hackett on Friday, October 17th 2025 at the University of Gdańsk. All research-related questions should be asked directly to the above-mentioned authors.

Neil Hackett

Aspekty terapii genowej w PLAN i innych odmianach NBIA

Głównym celem badań jest opracowanie i dostarczenie terapii genetycznej dla niemowlęcej dystrofii neuroaksonalnej (INAD), która jest kliniczną manifestacją defektu genu PLA2G6. Podejście autorów polega na podaniu wektora wirusa towarzyszącego adenowirusowi typu 9 (AAV9), ekspresjonującego PLA2G6, do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Transfer genów z użyciem AAV9 jest metodą z wyboru, ponieważ jest to technologia zatwierdzona i skuteczna m.in. w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), z dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa oraz ustalonymi metodami podania do CSF.

W swoich badaniach autorzy zgromadzili dowody skuteczności (na podstawie modeli mysich) dla tej metody. Przetestowali i wybrali zakres dawek, przeprowadzili towarzyszące badania toksykologiczne dla podania przez cisterna magna. Te ostatnie wykazały, we wszystkich dawkach, działania niepożądane ograniczone jedynie do tych znanych dla AAV9.

We współpracy z firmą biotechnologiczną autorzy z sukcesem wyprodukowali próbkę leku, która spełnia wszystkie kryteria wymagane przez protokół bezpieczeństwa Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Na tej podstawie zamierzają złożyć wniosek IND (Investigational New Drug) do FDA w listopadzie 2025 r., aby przejść do Fazy 1 badań klinicznych.

Szacowany termin rozpoczęcia badań klinicznych to 2026 rok. Gdy tylko badania kliniczne się rozpoczną, wszystkie informacje na ich temat, w tym kryteria kwalifikacji uczestników, zostaną opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Zastrzeżenie: poniższa notatka została napisana przez Radosława Zawiskiego na podstawie prezentacji wygłoszonej przez Neila Hacketta w piątek, 17 października 2025 roku na Uniwersytecie Gdańskim. Wszelkie pytania dotyczące badań należy kierować bezpośrednio do wyżej wymienionych autorów.

Anna Stęplowska

Aleksandra Rosłonec



Working with NBIA patients - a rehabilitant's perspective

Intensive
Rehabilitation Center
"Olinek",
Poland



This presentation shows a sample set of exercises for patients diagnosed with NBIA type Mpan at various stages of the disease.

The exercises were selected based on eight years of patient observation and physiotherapy studies conducted in collaboration with NBIA Poland. The exercises address the most common problems encountered in this group of patients and are intended to facilitate planning appropriate physiotherapy close to home. All individuals in the photos have a diagnosis of Mpan.

Gross motor functions in a child diagnosed with NBIA type PKAN before and after DBS surgery and physiotherapy.

Authors: Anna Stęplowska, M.A., Olinek Intensive Care Center Warszawa, Prof. Michał Sobstyl, Ph.D., DSc, MD Department of Neurosurgery, Institute of Psychiatry and Neurology Warszawa

This presentation shows changes in gross motor function in a 9-year-old girl with PKA before and after DBS surgery and intensive physiotherapy. The child underwent a physiotherapy examination, including a GMFM-88 test, on January 11, 2025, before the DBS implantation procedure. The overall result was 7.5%.

The surgery was performed on February 25, 2025.

A further physiotherapy examination, including a GMFM-88 assessment, was performed on July 25, 2025, after intensive physiotherapy. The overall result was 22.7%.

Summary

DBS surgery in patients with PKA, along with intensive physiotherapy, significantly improved the patient's gross motor function.

Anna Stęplowska

Aleksandra Rosłonec

Praca z pacjentami z NBIA - perspektywa rehabilitanta.

Prezentacja przedstawia przykładowy zestaw ćwiczeń dla pacjentów z rozpoznaniem NBIA typu MPAN na różnych etapach choroby.

Ćwiczenia zostały dobrane na podstawie ośmiu lat obserwacji pacjentów oraz badań fizjoterapeutycznych prowadzonych we współpracy z NBIA Polska.

Ćwiczenia odpowiadają najczęściej występującym problemom w tej grupie pacjentów i mają na celu ułatwienie planowania odpowiedniej fizjoterapii w miejscu zamieszkania. Wszystkie osoby widoczne na zdjęciach mają diagnozę MPAN.

Prezentacja zostanie udostępniona na stronie internetowej Stowarzyszenia NBIA Polska.

Funkcje motoryki dużej u dziecka z rozpoznaniem NBIA typu PKAN przed i po zabiegu DBS oraz fizjoterapii. Autorzy: Anna Stęplowska, mgr, Ośrodek Intensywnej Terapii Olinek, Warszawa; prof. Michał Sobstyl, dr hab. n. med., Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Prezentacja przedstawia zmiany w zakresie motoryki dużej u 9-letniej dziewczynki z PKAN przed i po zabiegu stymulacji mózgu (DBS) oraz intensywnej fizjoterapii.

11 stycznia 2025 roku, przed zabiegiem implantacji DBS, u dziecka przeprowadzono badanie fizjoterapeutyczne, w tym test GMFM-88. Wynik ogólny wyniósł 7,5%.

Zabieg odbył się 25 lutego 2025 roku.

Kolejne badanie fizjoterapeutyczne, obejmujące ocenę GMFM-88, wykonano 25 lipca 2025 roku, po okresie intensywnej fizjoterapii. Wynik ogólny wyniósł 22,7%.

Podsumowanie

Zabieg DBS u pacjentów z PKAN, w połączeniu z intensywną fizjoterapią, znacząco poprawił funkcje motoryki dużej u pacjentki.