

Newsletter

der

Deutschen Gesellschaft für Neurogenetik

January, 1996
No. 3

Society News

The German Society of Neurogenetics, Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik, DGNG, has its own WWW-site since September, 1995: <http://www.med.uni-giessen.de/genetik/dgng.html>. Important issues concerning the Society and its activities are posted here including statutes, registration forms, and all newsletters. Newsletters are now published in English because of the presence of the DGNG on the Internet.

As of January 1996, the number of members has reached 120. A register of members is appended to the mailing of this newsletter. Approximately 32 % of the members are geneticists, 27 % neurologists or neuropediatricians, 13 % neuropathologists or pathologists, 9 % psychiatrists, 5 % neurosurgeons, and 3 % students. Additional members represent the fields of anatomy, biochemistry, biology, biophysics, and physiology.

The second workshop Neurogenetics in Germany (Zweiter Workshop Neurogenetik in Deutschland), the first annual meeting of the DGNG, was held in Munich from October 19 - 21, 1995. Over 100 scientists, members as well as non-members, attended the meeting.

Eight plenary lectures were given by invited international speakers. Ann Marie Saunders (Durham, U.S.A.) reviewed the role of apolipoprotein E in the etiology of Alzheimer disease. Hans-Hilger Ropers (Nijmegen, Netherlands and Berlin, Germany) focused on

X-linked mental retardation. Laurie Ozelius (Boston, U.S.A.) gave an update on attempts at the positional cloning of *DYT1*, a locus implicated in autosomal dominant torsion dystonia. Hans A. Kretzschmar (Göttingen, Germany) spoke about Prion diseases. The role of *SOD1* mutations in some forms of autosomal dominant amyotrophic lateral sclerosis was discussed by Teepu Siddique (Chicago, U.S.A.). Kenneth H. Fischbeck (Philadelphia, U.S.A.) gave a comprehensive overview of the role of trinucleotide repeat expansions in neurogenetic disorders. McLeod syndrome, a multisystem disorder leading to myopathy was the topic of the lecture of Anthony P. Monaco (Oxford, Great Britain), and studies of autosomal-recessive ataxias were presented by Michel Koenig (Strasbourg, France). In addition to the plenary lectures there were 17 oral and 30 poster presentations. The meeting program can be accessed at <http://www.lrz-muenchen.de/u/u792201/dgngpgm.html> and the abstracts of the presentations have been published at <http://www.informatik.uni-rostock.de/HUM-MOLGEN/DGNG>. Both URLs can also be reached via the DGNG WWW site in Giessen. The scientific standard of the presentations was high and there were lively discussions. The meeting thus met a major goal of the Society, i.e. the stimulation of scientific exchange between representatives of all those disciplines that address questions on the genetics of normal and abnormal function of the nervous system.

The third Workshop Neurogenetics in Germany and second annual meeting of the DGNG will be organized by Frank Lehmann-Horn (Institut für Physiologie, Universität Ulm) and Walther Vogel (Institut für Humangenetik, Universität Ulm). It will be held in Ulm from October 10 to 12, 1996.

Research Highlights

It was suggested to include brief summaries of highlights of neurogenetic research in the Newsletters of the Society. Although the selection of such highlights is subjective, we consider the following recent findings in neurogenetics especially significant:

The cloning of two genes involved in familial Alzheimer disease (AD). A gene locus, AD3, has been assigned to chromosome 14 (14q24.3) in an early onset, aggressive autosomal dominant form of AD. Positional cloning techniques have resulted in the isolation of a gene at this locus that is mutated in familial AD. The gene, referred to as presenilin 1, *PS-1* (formerly S182), appears to code for an integral membrane protein with several transmembrane domains (probably >9, St. George-Hyslop). Its function is still unknown. Mutations at *PS-1* may occur in 60-80 % of familial AD cases which make up 5-10 % of all AD cases. More recent data suggest that the percentage of *PS-1* mutations in AD is lower (1-2 % of all AD cases, St. George-Hyslop, personal communication after a lecture on the occasion of his acceptance of the A. Alzheimer award in Munich on December 6, 1995). Another locus implicated in autosomal dominant AD in the Volga German kindreds was assigned to chromosome 1 (1q31-q42). A gene with a high degree of homology to *PS-1* was isolated and mutations have been identified in affected members of the Volga German and other kindreds. This gene, referred to as presenilin-2,

PS-2, also appears to code for a transmembrane protein of yet unknown function.

References:

Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaeva, E.A., Levasque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Holman, K., Tsuda, K., Mar, L., Foncin, J.F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sansosou, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Tanzi, R.E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M., St. George-Hyslop, P.H. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375**, 754-760.

Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.-e., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K., Crowley, A.C., Fu, Y.-H., Guenette, S.Y., Galas, D., Nemens, E., Wijsman, E.M., Bird, T.D., Schellenberg, G.D., Tanzi, R.E. (1995) Candidate Gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* **269**, 973-977.

Rogaev, E.I., Sherrington, R., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Liang, Y., Chi, H., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Sorbi, S., Nacmias, B., Piacentini, S., Amaducci, L., Chumakov, I., Cohen, D., Lannfelt, L., Fraser, P.E., Rommens, J.M., St. George-Hyslop, P.H. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* **376**, 775-778.

Alzheimer's disease collaborative group (1995) The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genet* **11**, 219-222

Evidence of abnormal protein-protein interactions as pathological basis of some trinucleotide repeat disorders. Several neurodegenerative disorders including Huntington disease (HD), spinocerebellar ataxias (SCA) type 1 and 3, dentatorubral pallidoluysian atrophy (DRPLA), and spinobulbar muscular atrophy (SBMA) are caused by expansions of a CAG trinucleotide in the disease gene. In spite of selective damage of the nervous system in these disorders, the disease genes are expressed in many tissues. In all cases except SBMA the nature of the abnormal gene product is not known. Several lines of evidence suggest that the CAG expansions result in a gain of gene function. Given that CAG codes for glutamine, an abnormally long polyglutamine stretch is presumed to cause disease. Now a

protein, referred to as huntingtin-associated protein (HAP)-1, has been identified in HD, that binds to the protein product of the HD gene. Binding of HAP-1 is dramatically enhanced by polyglutamine repeat expansions in the pathological range. Since HAP-1 is enriched in the brain this pathological protein-protein interaction may provide a basis for selective brain damage in HD. Another investigation reports the detection of a monoclonal antibody that selectively recognizes polyglutamine expansions in HD and SCAs type 1 and 3. This report lends further support to the notion that abnormal protein-protein interactions occur at pathological polyglutamine expansions.

References

Li, X.-J., Li, S.-H., Sharp, A.H., Nucifora, F.C., Schilling, G., Lanahan, A., Worley, P. Snyder, S.H., Ross, C.A. (1995) A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* **378**, 398-402.

Trottier, Y., Lutz, Y., Stevanin, G., Imbert, G., Devys, D., Cancel, G., Saudou, F., Weber, C., David, G., Tora, L., Agid, Y., Brice, A., Mandel, J.-L. (1995) Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias. *Nature* **378**, 403-406.

We encourage all members of the DGNG to contribute to future issues of the Newsletter. Please contact the „Vorstand“ if you plan to write a brief article or report on a news topic of general interest.

With the best wishes for a successful NEW YEAR

Sincerely yours,

Ulrich Müller
Peter Propping
Manuel B. Graeber

Addendum 1: Tests in neurogenetic disorders

Laboratories that offer molecular genetic tests of neurogenetic disorders are listed sporadically in the Newsletter. In addition to the tests provided by the institutions listed in No.2 of the Newsletter, the following are performed at the

Institut für Humangenetik der Universität
Magdeburg:
Leipziger Str. 44
D-39120 Magdeburg
Tel: 0391/67-2062
FAX: 0391/67-2066

- FraX syndrome
- Duchenne/Becker muscular dystrophy
- CMT1A
- CMTX
- SBMAX

Labor für Molekulare Neuropathologie,
Institut für Neuropathologie,
Universität München
Thalkirchner Str. 36
D-80337 München
Tel: 089/7095-4793
FAX: 089/7095-4792
e-mail/www: [http://www.lrz-](http://www.lrz-muenchen.de/u/u792201/www/labor.html)

[muenchen.de/u/u792201/www/labor.html](http://www.lrz-muenchen.de/u/u792201/www/labor.html)
(preferably on neuropathological material)

- APOE \mathbb{M}_2 , \mathbb{M}_3 , \mathbb{M}_4
- CYP2D6 (G1934A, C2938T)
- mtND2(G5460A)
- in preparation: p53 (Exons 5-8)

Addendum 2: Summary of membership meeting of the German Society of Neurogenetics of October 19, 1995. Since this is mainly pertinent to German members of the Society, it is given in German.

Protokoll der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Neurogenetik

Ort: Ludwig-Maximilians-Universität
München,
Hörsaal 224

Zeit: Donnerstag, 19.10.1995

Beginn: 20.05 Uhr

Anwesend: 34 Mitglieder

Protokoll der letzten Mitgliederversammlung

Der Vorsitzende, Prof. Müller (Gießen), eröffnet die Mitgliederversammlung und faßt das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung zusammen, welche zum Zweck der finanzamtlich veranlaßten Satzungsänderung nach Gießen einberufen worden war. Er kündigt eine weitere notwendige Satzungsergänzung an (s.u.).

Bericht des Präsidenten

Professor Müller berichtet über die erfreuliche Entwicklung der Mitgliederzahl der Gesellschaft, die sich im ersten Jahr des Bestehens nahezu versechsfacht hat. Die Gesellschaft versprache ihre satzungsgemäßen Ziele voll zu erfüllen. Herr Prof. Müller berichtet über die Entscheidung des Vorstandes, zukünftige Newsletter der Gesellschaft auf Englisch zu publizieren.

Bericht des Schriftführers

Dr. Graeber berichtet, daß die Zahl der Mitglieder der Gesellschaft nun über 100 liege und hebt den anhaltenden Neuzugang von Mitgliedern aus den verschiedensten neurowissenschaftlichen Bereichen hervor. Die Attraktivität der Gesellschaft solle auch künftig durch Tagungen mit internationalen Sprechern gewährleistet werden.

Bericht der Schatzmeisterin, Kassenprüfung

Die Schatzmeisterin, Frau Dr. Köhler, berichtet über den derzeit positiven Kassenstand, was unter anderem auf den Zugang mehrerer Spenden zurückzuführen sei. Auf Antrag von Prof. Mehraein wird die Schatzmeisterin nach erfolgter Kassenprüfung durch die gewählten Kassenprüfer, Dr. Gasser und Dr. Kösel, durch Abstimmung einstimmig entlastet.

Satzung der DGNG

Entsprechend der Vorgabe des Finanzamtes Gießen zur Vorläufigen Bescheinigung (Anerkennung als gemeinnütziger Verein) vom 30.08.94 werden folgende Ergänzungen in die Satzung der Deutschen Gesellschaft für Neurogenetik aufgenommen, die durch Einzelunterschrift zur Vorlage beim Finanzamt bestätigt wurden:

§ 10 Spenden

Spenden, die der Gesellschaft zur Verfolgung des Zwecks der öffentlichen Gesundheitspflege zugewendet werden, sind beim Geber bis zur Höhe von 5 % seines Gesamtbetrages der Einkünfte bei der Einkommensteuerveranlagung abzugsfähig, solche, die zur Verfolgung wissenschaftlicher Zwecke zugewendet werden, jedoch bis zur Höhe von 10 %. Es sind daher über die Vereinnahmung und Verwendung von Spenden, die dem erhöhten Abzug unterliegen, gesonderte Aufzeichnungen zu führen und gegebenenfalls als Nachweis vorzulegen.

Der bisherige § 10 wird § 11.

Hier wird unter (3) folgendes ergänzt:

Bei Auflösung des Vereins *oder bei Wegfall steuerbegünstigter Zwecke* fällt dessen Vermögen...

WWW-Site "DGNG"

Prof. Müller berichtet über die Einrichtung einer "World Wide Web" (WWW) Site der Gesellschaft in Gießen. Sowohl allgemeine Informationen über die Gesellschaft als auch die bisher erschienen Newsletter, die Satzung sowie ein Beitrittsformular können von dort direkt abgerufen werden. Ferner bestehen "Links" zur WWW Site der Zeitschrift *Human Molecular Genetics*. Die weitere Gestaltung der Newsletter wird diskutiert. Prof. Müller berichtet über die Entscheidung des Vorstandes, zukünftige Newsletter der Gesellschaft auf Englisch zu publizieren und bittet um weitere Vorschläge. Prof. Oertel regt an, zukünftige Newsletter von einzelnen Arbeitsgruppen nach thematischen Schwerpunkten gestalten zu lassen. Dr. Graeber weist darauf hin, daß mit der Einrichtung einer eigenen WWW Site der Gesellschaft auch eine kostengünstige Publikationsmöglichkeit gegeben ist. Prof. Walter unterstreicht, daß ein Trend hin zu elektronischen Publikationen festzustellen sei und erwähnt in diesem Zusammenhang das *Electronic Journal of Pathology*, welches bisher auf Diskette erscheint. Dr. Graeber berichtet über laufende Verhandlungen mit dem "Human Molecular Genetics network" (HUM-MOLGEN; Editor-in-Chief: F. Zollmann), gleichzeitig WWW-Repräsentanz der Zeitschrift *Human Molecular Genetics*, zur Gründung einer primär elektronischen Zeitschrift "Neurogenetics", die noch nicht abgeschlossen seien. Von der Gründung einer eigenen elektronischen DGNG-Zeitschrift über den Gießener Server sei man derzeit abgekommen, da HUM-MOLGEN bereits über zweitausend

Abonnenten in mehr als fünfzig Ländern verfüge und sehr gute infrastrukturelle Bedingungen biete (einschließlich eines Mirror-Servers in den USA). Das Bestreben, sich mit dieser Initiative HUM-MOLGEN anzuschließen, wird von Prof. Müller-Reible sehr begrüßt. Dr. Graeber berichtet, daß Prof. Müller und er selbst kürzlich zu Section Editors für den Bereich Neurogenetics bei HUM-MOLGEN bestellt wurden. Dr. Gasser schlägt einen Austausch von wissenschaftlichen Informationen zum Gebiet Neurogenetik über das Internet vor. Dr. Graeber weist darauf hin, daß sich entsprechende Möglichkeiten bei HUM-MOLGEN finden. Die Mitgliederversammlung beschließt ohne Gegenstimme, die Liste der Mitglieder der DGNG bis auf weiteres nicht im WWW zu publizieren.

Email-Adressenliste

Prof. Müller bittet alle Mitglieder um die Angabe einer Email-Anschrift, da so Zeit und Portokosten beim Versand von Mitteilungen gespart werden können.

Besprechung der nächsten DGNG-Tagung

Prof. Müller berichtet, daß sich die Professoren Lehmann-Horn und Vogel (beide Ulm) bereit erklärt haben, die nächste Tagung auszurichten.

Die Mitgliederversammlung endet um 20.35 Uhr.

München, den 19.10.1995

Dr. Manuel B. Graeber
Schriftführer

Prof. Dr. U. Müller
Präsident

Nachtrag: Die Satzungsänderung wurde vom Finanzamt Gießen mit Schreiben vom 31.10.1995 akzeptiert.