

## Bericht vom AHC (ATP1A3) - Symposium in Japan 9/2017 von Dr. Alfred George

(Forscher für Pharmakogenetik von Ionenkanälen, Chicago, Northwestern University, USA)

Englischer Originaltext nachzulesen im November-Newsletter der AHCF, Übersetzung U. Maschke

Das 6. Symposium über ATP1A3-Erkrankungen wurde in Tachikawa City, Tokyo, vom 21.-22. September 2017 abgehalten. Diese Konferenz war mit etwa 190 Teilnehmern die am besten besuchte von allen bisherigen ATP1A3-Konferenzen, darunter mehrere Ärzte, Auszubildende und Forscher aus Japan, welche neu auf diesem Gebiet waren.

Der Gastgeber, *Dr. Masayuki Sasaki*, erhielt stehende Ovationen am Ende des Treffens für seine herausragende Gastfreundschaft und Organisation. Höhepunkte des Treffens sind in diesem Bericht zusammengestellt. Da viele Wissenschaftler unveröffentlichte Ergebnisse präsentierten, kann bei einigen Beiträgen nur die grundlegende Aussage wiedergegeben werden.

Die Eröffnungsrede am **ersten Tag** wurde von *Dr. Sasaki* gehalten. Er präsentierte die Geschichte wichtiger Meilensteine auf diesem Gebiet, einschließlich der Originalbeschreibung der Klinik der AHC, der Entdeckung des Gens und dem expandierenden Spektrum verwandter neurologischer Erkrankungen, welche mit ATP1A3-Störungen verbunden sind.

Im Anschluss an diesen Überblick diskutierte *Dr. Rosewich* die verschiedenen Möglichkeiten und Schwierigkeiten, welche mit der Diagnosestellung AHC oder verwandter Erkrankungen assoziiert sind. Er betonte das diagnostische Raster, welches 2017 in der Zeitschrift *Neurology Genetics* als Ergebnis eines von der AHCF gesponserten Workshops dargestellt wurde und welches die standardisierten Definitionen und neurologischen Merkmale von ATP1A3 assoziierten Erkrankungen benennt.

Als nächstes stellte *Dr. Brashear* eine Aktualisierung der klinischen Studien zu RDP (Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism) vor. Eingeschlossen waren vorläufige Ergebnisse einer noch laufenden Studie mit Hirnscanuntersuchungen. Diese Studien sollen dazu dienen, diagnostische Zeichen von RDP, welche mit dem MRT oder anderen in der Klinik verfügbaren Scantechniken (bildgebenden Verfahren) darstellbar sind, zu identifizieren und zu validieren.

Weitere Vorträge gab es von *Dr. Sakai* und *Dr. Ishihara*, welche Fälle mit untypischen klinischen Erscheinungsformen beschrieben, darunter die Vorstellung eines Kindes mit katastrophaler Epilepsie, bei dem eine ATP1A3-Mutation nachgewiesen wurde.

Zwei Vortragende stellten den Fortschritt bei der Analyse von Daten aus großen Patientenregistern vor. *Dr. Panaiotakaki* berichtete über das Internationale AHC Consortium, wo bisher 155 Patienten eingeschlossen sind. Sie diskutierte klinische Zeichen von Patienten mit den meistverbreitetsten Mutationen, einige typische Verläufe und Prognosen und weitere Hinweise, die den Zusammenhang der E815K-Mutation mit einem schwereren Verlauf bekräftigen.

*Dr. Swoboda* brachte die Konferenz auf den neuesten Stand ihrer Bemühungen, die AHCF Registrierung zu kuratieren, welche etwa 300 Patienten umfasst und über 1000 Bioproben, die hauptsächlich aus Nord- und Südamerika zusammengetragen wurden. Außerdem beschrieb sie ihre aktuelle Zusammenarbeit mit Forschern am Broad Institut of MIT (Massachusetts Institute of Technology = Technische Universität in Cambridge, USA), um die Genexpression in Blutproben zu untersuchen, wovon sie sich die Aufdeckung neuer Biomarker der Erkrankung erhofft.

Während der Konferenz wurde über die Bedeutung und die Vermehrung der Anstrengungen zur Entdeckung von Biomarkern diskutiert, um den Behandlungserfolg und den Verlauf der Erkrankung erfassen zu können.

*Dr. Balestrini* berichtete den Verlauf ihrer Studie, die Nachweise einer abnormen Herzaktion bei AHC aufzeigen sollte (u.a. EKGs). Es sind jetzt 116 Patienten in der Studie eingeschlossen (darunter 96 AHC Fälle).

*Dr. Sweadner* präsentierte eine fortgeschrittene Analyse der Lokalisation der Mutation innerhalb der ATP1A3 Proteinstruktur und stellte dies ATP1A2 Mutationen gegenüber. Es gibt allgemeine Korrelationen zwischen der Lokalisation der Mutation innerhalb des Proteins und dem klinischen Schweregrad der Erkrankung. Ein Teil wurde für eine tiefergehende Analyse von Mutationen genutzt, die an einer spezifischen Proteinregion liegen. Diese nennt man P-Domäne und sie ist essentiell für die Funktion.

Im Verlauf der Diskussion gebot *Dr. Sweadner* Umsicht bei der Benennung der ATP1A3 Mutationen und betonte die Wichtigkeit der Verwendung einer spezifischen Referenzsequenz des Gens so, dass eine Zuordnung der Mutationen zu speziellen Bereichen ermöglicht wird. Unglücklicherweise, so stellte sie heraus, verwenden verschiedene Testlabore und genetische Forschungsteams (z.B. Exome Aggregation Consortium, ExAC) unterschiedliche Referenzsequenzen.

*Dr. Apiera* zeigte in einer kurzen, aber spannenden außerplanmäßigen Präsentation ihre jüngste Entdeckung einer Mutation in ATP1A1, welche assoziiert ist mit einer schweren, lebensbedrohlichen Bewegungsstörung und medikamentenresistenter Epilepsie. Das ist die erste beim Menschen festgestellte Erkrankung, welche mit einer Mutation in diesem Gen verknüpft ist.

*Dr. van den Maagdenberg* gab ein Update der Bemühungen, weitere AHC-Gene zu finden, die helfen könnten, die etwa 15-20% jener AHC-Fälle zu erklären, bei denen offensichtlich keine ATP1A3 Mutationen vorliegen. Diese Anstrengungen zeigten, dass einige ATP1A3-negative-Fälle tatsächlich Mutationen in den anderen Genen hatten, was sich erst bei weiterer Analyse offenbarte. Er überprüfte Hinweise, die die Beteiligung von mindestens zwei anderen Genen nahelegten, betonte jedoch auch die Notwendigkeit, die Diagnose in diesen Fällen zu verifizieren.

*Dr. Ishii* berichtete über die offensichtliche Wirkung der oralen ATP-Therapie bei therapierefraktärer AHC, was kürzlich publiziert wurde. Beim dargestellten Fall handelt es sich um einen chinesischen Jungen, bei dem hemiplegische Attacken nach dem 2. Lebensjahr begannen und der mit einem Hochdosis-ATP-Präparat behandelt wurde. Als klinischer Effekt auf die Behandlung wurde eine Reduktion der Attackenfrequenz registriert, ebenso eine verbesserte motorische Funktion und eine Leistungssteigerung in der Schule. Es wurden keine pharmakologischen Daten bezüglich der Behandlung bereitgestellt, was dazu führte, daß viele im Publikum sich unsicher waren über die Begründung und den Mechanismus für die Benutzung von ATP bei AHC.

*Dr. Rosewich* und *Dr. Mikati* berichteten von Versuchen, ebenfalls Patienten in ihren Kliniken mit ATP zu behandeln. Sie waren nicht wirksam, allerdings waren zugegebenermaßen die Dosierungen niedriger als die, die bei dem chinesischen Jungen verwendet wurden. Es gab viele unbeantwortete Fragen, was bei den meisten Teilnehmern das Gefühl hinterließ, dass mehr grundlegendes Wissen benötigt wird, bevor diese Therapie empfohlen werden kann.

Die Konferenz wechselte von klinischen und genetischen Themen hin zu einem grundlegenden Schwerpunkt in der Wissenschaft, einschließlich drei Vorträgen, die die bahnbrechende Forschung über neurologische Krankheiten in Japan von *Dr. Okano*, *Dr. Hoshi* und *Dr. Matsuda* hervorheben. Eine sehr geordnete Lektion über die Struktur des Ionentransporters ATPase wurde von *Dr. Toyoshima* gegeben.

Der **zweite Tag** der Konferenz beinhaltete Berichte über Mausmodelle, Zellmodelle sowie strukturelle und funktionelle Untersuchungen.

Drei Gruppen berichteten über ihre Fortschritte mit AHC-Mausmodellversuchen, deren Schwerpunkte auf der Testung verschiedener Strategien zur Linderung der wichtigsten neurologischen Merkmale lagen. *Dr. Clapcoate* faßte die Ergebnisse der Untersuchungen seiner Gruppen zusammen, welche drei unabhängige Strategien nutzten, einschließlich einer genetischen Strategie, eines ATP1A3-Modulators (Rosafuroxin) und einer schützenden Diät. *Dr. Lykke-Hartmann* stellte neurophysiologische Untersuchungen am D801Y Mausmodell vor und präsentierte die bisherigen Daten, die die Fähigkeit von Flunarizin zeigten, kaltwasser-induzierte Hemiplegien und Dystonien bei den Mäusen zu dämpfen. *Dr. Mikati* demonstrierte neue Daten zur Effektivität von Flunarizin und eine noch unbekannte Forschungsarbeit in Verbindung mit E815K-mutierten Mäusen. Flunarizin war effektiv bezüglich der Verkürzung der Dauer der hemiplegischen Attacken, schützte aber nicht vor Anfällen oder den langzeitbedingten Verhaltensstörungen. Er stellte dar, dass diese Mäuse sehr mit Vorsicht zu behandeln waren und eine hohe Sterblichkeitsrate hatten, was den gewünschten Umfang der pharmakologischen Untersuchungen, die durchgeführt werden konnten, limitierte.

Drei Gruppen präsentierten ihre Erkenntnisse über die funktionellen Eigenschaften der verschiedenen ATP1A3 Mutationen. *Dr. Bente und Dr. Petrou* zeigten eindeutige funktionelle Eigenschaften der E818K Mutation, die mit dem CAPOS-Syndrom assoziiert sind, und gaben detaillierte Informationen zum Mechanismus der Dysfunktion von dieser und anderen Mutationen.

*Dr. Koenderink* diskutierte seine Entdeckungen zur ATPase-Aktivität bei mehreren Mutationen und bot an, diese Funktion bei allen bekannten ATP1A3-Mutationen zu untersuchen in dem Rahmen, wie Forschungsgelder bereitgestellt werden. Die letzten Präsentationen der Konferenz kamen von *Dr. Ess und Dr. George*, welche ihre Arbeitsergebnisse vorstellten. Pluripotente Stammzellen (iPSCs), welche sie aus Patientenmaterial gewannen, wurden zur Züchtung von Nervenzellen für AHC-Laboruntersuchungen genutzt. Sie stellten ihre Daten vor, die den erfolgreichen Nutzen dieser „disease in a dish“ (frei übersetzt meint man damit das Zellmodell in der Petrischale mit der krankheitsspezifischen Veränderung) zeigten, sowohl um die fundamentalen zellulären Dysfunktionen der G947R Mutation zu bestimmen als auch dafür, dass die Neumutation abnormales Gensplicing verursachen könnte.

Ein spezielles Event am Abend wurde veranstaltet durch die Japanische AHC-Organisation mit Beiträgen und mit Vertretern der CURE-AHC und der Französischen AHC-Organisation. Mehrere japanische Familien waren anwesend, ebenso wie Eltern aus vielen anderen Ländern.

Eine Betonung lag auf der bedeutenden Rolle der Familienorganisationen bei der zunehmenden Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung in Communities und die Beschaffung von Mitteln zur Unterstützung der Forschung. Viele der Untersuchungen, welche man auf der Konferenz präsentierte, wurden durch die großartige finanzielle Unterstützung dieser Organisationen erst ermöglicht.

Das 7. ATP1A3-Symposium wird im Oktober 2018 in Chicago stattfinden. Die AHCF wird als gastgebende Organisation dienen.