

## Dr. Al Georges Report vom 7. Symposium zu ATP1A3-Erkrankungen, welches vom 13.-14.10.2018 in der Feinberg School of Medicine der Northwestern University in Chicago, Illinois stattfand

Experten für Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> -ATPase und ATP1A3-bedingte Erkrankungen aus der ganzen Welt nahmen an diesem wissenschaftlichen Treffen mit einem sehr beeindruckenden Programm teil. Die folgende Zusammenfassung des Treffens wurde freundlicherweise von Dr. Alfred L. George zusammengestellt. Diese Zusammenfassung erschien in den Newslettern der AHCF und entspricht einer Übersetzung. Dem Verfasser muss großer Dank für seine Mühe ausgesprochen werden, ebenso den amerikanischen Eltern, die dies über ihre website zur Verfügung stellen. Es ist lang, aber eine erstaunliche Summe der wunderbaren Arbeit, die auf der ganzen Welt geleistet wird, um AHC zu beenden.

An der Konferenz nahmen rund 90 Redner, Diskussionsleiter, Auszubildende, Familien, Vertreter internationaler Stiftungen sowie Vordenker vom National Institute of Health (NIH, Nationales Institut für Gesundheit) und der Industrie teil. Ein wichtiges Ziel dieser Konferenz war es, mehr junge Forscher in das Programm zu integrieren und Aspekte der ATP1A3-bezogenen Erkrankungen hervorzuheben, die bei früheren Treffen nicht viel Aufmerksamkeit erhalten hatten. Die Konferenz wurde zu fünf Themen organisiert: Grundlagenwissenschaft von ATP1A3, nichtmotorische Symptome, klinische Merkmale und Behandlung von Dystonie, Epilepsie bei ATP1A3-Krankheiten und neue Therapieansätze.

Zusätzlich zu den eingeladenen Referenten gab es eine Postersitzung mit 22 Präsentationen, von denen 7 ausgewählt wurden, um zusätzlich während der Konferenz mündlich präsentiert zu werden. auch gab es zwei Grundsatzreden von Dr. Chris Gomez (Professor für Neurologie, Universität von Chicago) und Dr. Joan Anzia (Professor für Psychiatrie, Northwestern). Dr. Gomez erklärte, wie sein Labor die spinocerebelläre Ataxie, eine seltene neurologische Erkrankung, untersuchte von der grundlegenden Entdeckung bis zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze. Dr. Anzia sprach über Burnout von Ärzten und Pflegeern als ernsthafte Konsequenz des Managements chronischer Krankheit. Wir hatten auch Gastvorträge von Dr. Nina Schor (stellvertretende Direktorin des National Institute für neurologische Erkrankungen und Schlaganfall) und Dr. Jonathan Mink (Präsident der kinderneurologischen Gesellschaft). Die Konferenz war sehr erfolgreich und die Teilnehmer verließen sie mit dem Gefühl von bedeutendem Fortschritt auf diesem Gebiet. Dieser Bericht fasst die wichtigsten Punkte zusammen, die auf der Konferenz diskutiert wurden ohne Offenlegung vertraulicher Informationen, die unter den Vortragenden ausgetauscht wurden. Der Bericht ist nach den fünf Hauptthemen gegliedert.

### Grundlagenwissenschaft von ATP1A3

Eine Kerngruppe von Rednern und einige der Posterpräsentanten hoben den Fortschritt in der Bestimmung der molekularen und zellulären Mechanismen hervor, die ATP1A3-bedingten Erkrankungen zugrunde liegen. Dr. Kathleen Sweadner und ihre Kollegin Dr. Elena Arystarkhova teilten eine neue Idee zur Erklärung des dominanten Effekts heterozygoter Mutationen, wodurch die Biosynthese und der Transport des ATP1A3-Proteins beeinträchtigt werden. Diese neu erkannten Mechanismen für ATP1A3-bedingte Erkrankungen könnten zu neuen Medikamentenansätzen inspirieren, um die normale Proteinfaltung wiederherzustellen. Später in der Konferenz erklärte Dr. Sweadner wie oft ATP1A3-Mutationen von Gentestlabors fehldiagnostiziert wurden, wenn dort eine alternative Referenzsequenz für das Gen verwendet wurde. Weitere mechanistische

Einblicke in die Funktionsstörung von ATP1A3-Mutationen wurden gegeben von Drs. Bente Vilsen und Miguel Holmgren. Dr. Holmgren und sein Postdoktorand(Cristina Moreno) vom NIH präsentierte Ergebnisse aus ihren eingehenden Untersuchungen der D923N-Mutation, welche die Bindung von Natriumionen (Na<sup>+</sup>) an einer bestimmte Stelle des Proteins stört. In ähnlicher Weise konzentrierte sich Dr. Vilsen auf Mutationen, die die Na<sup>+</sup> Bindung beeinflussen. Sie präsentierte auch neue Informationen über die CAPOS-Mutation (E818K), die suggerieren, daß die Mutation auch die Na<sup>+</sup>-Bindung unterbricht und andere Merkmale aufweist, die nicht mit einem Funktionsgewinn vereinbar sind, der ursprünglich angenommen wurde. In der letzte Präsentation dieser Sitzung wurden von Dr. Keiko Ikeda die Merkmale von ATP1A3-Knock-out-Mäusen diskutiert und betont, dass eine funktionelle Wechselwirkung zwischen ATP1A3 und einem Glutamattransporter für bestimmte Krankheitsphänotypen relevant sein könnte.

### **Nichtmotorische Symptome**

In dieser Sitzung wurden die neuropsychiatrischen Symptome im Zusammenhang mit ATP1A3 Erkrankungen hervorgehoben. Dr. Hendrik Rosewich leitete die Sitzung mit einem Überblick über psychiatrische und kognitive Merkmale von ATP1A3-Erkrankungen. Er berichtete, dass eine beeinträchtigte kognitive Funktion bei AHC üblich ist, bei RDP und CAPOS jedoch weniger ausgeprägt ist. Bei RDP ist die kognitive Beeinträchtigung von Patienten mit motorischen Symptomen schwerwiegender. Psychiatrische Symptome sind bei mit ATP1A3 zusammenhängenden Erkrankungen weniger gut beschrieben, und es besteht die Notwendigkeit, diese Daten systematisch zu erheben. Stimmungsstörungen treten bei etwa 20% der Patienten auf. Er gab einen vorläufigen Bericht über eine Pilotstudie zur Bewertung der sozialen, kognitiven und praktischen Kompetenzen von Patienten mit ATP1A3-Mutationen.

Dr. Diane Doummar berichtete von vier französischen Patienten mit neuartigen ATP1A3-Mutationen, die eine epileptische Enzephalopathie ohne hemiplegische Attacken hatten. Alle Betroffenen zeigten gemeinsame Merkmale von Hypotonie, Krampfanfällen, geistiger Behinderung und frühem Alter bei Symptombeginn (unter 6 Wochen). Sie schlug vor, dass die epileptische Enzephalopathie als Teil des klinischen Spektrums von ATP1A3-verwandten Erkrankungen angesehen werden sollte

Die verbleibenden Präsentationen dieser Sitzung konzentrierten sich auf psychiatrische Symptome im Zusammenhang mit ATP1A3-Mutationen. Dr. Catherine Brownstein stellte einen Fall einer angeborenen Schizophrenie vor, die mit einer neuen ATP1A3-Mutation in Zusammenhang steht. Es folgten zwei Präsentationen junger Forscher (Richard Smith, Christopher Thompson), die zelluläre und molekulare Mechanismen für die Dysfunktion von ATP1A3 in diesem Fall beschrieben. Diese Ergebnisse tragen zum wachsenden klinischen Spektrum der ATP1A3-Störungen bei. Der letzte Vortrag von Dr. Thomas Holm beschrieb seine Hypothese, dass viele Merkmale, die im mutierten D801Y-Mausmodell der ATP1A3-Erkrankung beobachtet werden, mit Schizophrenie geteilt werden, und er zeigte vorläufige Daten, in denen eine neuartige Verbindung einige dieser Merkmale umkehren könnte.

### **Klinische Symptome und Behandlung von Dystonie**

In dieser Sitzung hörten wir ein Update zu einem systematischen Versuch, die klinischen Merkmale des RDP von Dr. Ihtsham Haq abzugrenzen, und einen Vortrag von Dr. Harrison Walker zur Verwendung der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. Dr. Haq betonte, wie die Merkmale des RDP durch die Überprüfung der Daten einer 10-jährigen Follow-up-Studie mit 50 Fällen klarer geworden sind. Zum Beispiel war der Beginn der Symptome nicht in allen Fällen „schnell“. Andere „typische“ Merkmale des RDP sind

unter den Patienten möglicherweise nicht so einheitlich wie bisher angenommen. Er kam zu dem Schluss, dass es eine niedrigere Schwelle für die Durchführung von genetischen Tests für ATP1A3-Mutationen geben sollte, wenn einige, aber nicht alle Merkmale von RDP vorliegen.

Dr. Walker diskutierte, wie eine tiefe Hirnstimulation dramatische Verbesserungen bei Erwachsenen mit Parkinson-Krankheit bewirken kann. Zur Anwendung dieser Therapie bei RDP gibt es nur begrenzte Erfahrungen, und die Ergebnisse waren nicht ermutigend. Er betonte die Notwendigkeit einer systematischeren Studie, um festzustellen, ob eine tiefe Hirnstimulation diesen Patienten helfen könnte.

Zwei Auszubildende ergänzten diese Sitzung mit ihren Vorträgen über die Verwendung von pluripotenter Stammzellentechnologie, angewandt an Patientenderivaten, zur Untersuchung von ATP1A3-Mutationen (John Snow) und illustrierten neue ATP1A3-Mutationen, die mit atypischen klinischen Merkmalen (Linh Tran) assoziiert sind.

### **Epilepsie bei ATP1A3-Erkrankungen**

In diese Sitzung führten zwei Sprecher ein (Erin Heinzen, Mohamed Mikati), die verschiedene Aspekte von Anfallsstörungen im Zusammenhang mit der ATP1A3-Mutation diskutierten. Dr. Heinzen konzentrierte sich auf genetische Epilepsiestörungen und die Verwendung von Exomsequenzierung, um neue Gene zu entdecken. Sie stellte ein update der Bemühungen zur Verfügung, andere Gene zu finden, die mit AHC-ähnlichen Erkrankungen in Verbindung stehen. Dr. Mikati gab einen Überblick seiner Ansätze zur Behandlung von Epilepsie bei der Einteilung von ATP1A3-Mutationen und berichtete über die klinischen Merkmale von Anfällen bei diesen Patienten. Krampfanfälle treten häufig bei AHC-Patienten auf (60%) und einige zeigen Anfälle, bevor die motorischen AHC-Symptome auftreten. Abschließend betonte er die Bedeutung der Behandlung von Anfällen, Schlafstörungen und neuropsychiatrischen Symptomen im Zusammenhang mit ATP1A3-Mutationen.

Dr. Nina Schor hob hervor, wie wichtig es ist, seltene neurologische Störungen aus ihrer Sicht als stellvertretender Direktor von NINDS zu untersuchen. Sie betonte, dass in Kinderkliniken für Neurologie seltene Krankheiten zusammengefasst gar nicht so selten sind. Das NIH erachtet die Erforschung seltener Krankheiten aus vielen Gründen als wichtig.

Dr. Simona Balestrini berichtete kurz über ihre Studie zu elektrokardiographischen (EKG) Abnormalitäten bei Patienten mit ATP1A3-Mutationen. Ihre Studie hat jetzt 112 Teilnehmer, hauptsächlich mit AHC (97). Sie haben ihre bisher veröffentlichte Studie weitgehend bestätigt, hatten aber interessante Nachsorgedaten für einige Patienten, die aufgrund eines Herzrhythmus Herzschrittmacher benötigten.

### **Neue Therapieansätze**

In der letzten Sitzung der Konferenz wurden die Teilnehmer durch Gespräche über zukünftige therapeutische Möglichkeiten für mit ATP1A3 zusammenhängende Erkrankungen angeregt. Die Sitzung begann mit einer Diskussion über bildgebende Biomarker von Dr. Christopher Whitlow. Seine laufende Studie mit MRI zur Abbildung des Gehirns von RDP-Patienten lieferte Einblicke in die am stärksten von der Krankheit betroffenen Gehirnregionen sowie neue Korrelationen zwischen Gehirnstruktur und klinischen Merkmalen. Biomarker sind wichtig für die Beobachtung des klinischen Verlaufs der Krankheit und helfen, den Erfolg von Therapien zu bewerten.

Alan Lewis stellte seine Arbeit vor, in der er die therapeutischen Vorteile von transdermalem Nikotin zur Bekämpfung von Verhaltensstörungen bei Kindern mit Autismus und anderen neurologischen Entwicklungsstörungen untersuchte. In einem Test von Erwachsenen mit Autismus verbesserte transdermales Nikotin die Reizbarkeit, unterdrückte aggressives Verhalten und verbesserte den Schlaf bei vielen, aber nicht bei allen Probanden. Diese Therapie könnte bei älteren Patienten mit ATP1A3-Mutation, die ein solches Verhalten zeigen, von Wert sein.

In den letzten beiden Gesprächen des Treffens präsentierten Dr. Steven Gray und Dr. Barry Ticho zwei verschiedene Ansätze für die Gentherapie seltener genetischer Erkrankungen. Dr. Gray besprach die Verwendung einer viralen Genabgabe an das Gehirn über die Rückenmarksflüssigkeit (intrathekale Gabe). Er entwickelt ein Adeno-assoziiertes Virus (AAV), um ATP1A3 an das Gehirn von Mäusen zu liefern, mit dem kurzfristigen Ziel, die Effizienz dieser Abgabe zu testen. Es gibt viele AAV-Gentherapiewege für verschiedene genetische Bedingungen, und mit ATP1A3 zusammenhängende Erkrankungen könnten eines Tages von dieser Therapiestrategie profitieren.

Dr. Ticho von Stoke Therapeutics hat eine Strategie zur Steigerung der Expression von Proteinen im Gehirn eingeführt. Die als TANGO bezeichnete Technologie nutzt eine natürliche Form des „Gift-Exons“, das unterdrückt werden kann, um die Zellen dazu zu zwingen, mehr Zielprotein herzustellen. Ihr Unternehmen arbeitet derzeit an einer Therapie für das Dravet-Syndrom, hat aber begonnen, ATP1A3 als potenzielles therapeutisches Ziel zu untersuchen.