

Zusammenfassung des 11. ATP1A3 in Disease Symposiums

(Geschrieben von Professor Al George, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago)

Übersetzt und bearbeitet von Professor Dr. med. Hendrik Rosewich, Universitätskinderkinderklinik Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen)

Das 11. ATP1A3 in Disease Symposium fand am 27. und 28. Oktober 2023 in Chicago an der Northwestern University Feinberg School of Medicine statt. Die Konferenz wurde gemeinsam von den vier US-amerikanischen Stiftungen (Alternating Hemiplegia of Childhood Foundation, Cure AHC, Hope for Annabel und For Henry AHC) ausgerichtet. Zusätzliche Unterstützung für die Konferenz kam von den AHC-Stiftungen aus dem Vereinigten Königreich, Spanien, Deutschland und Kanada. Lokale Unterstützung für die Konferenz kam von der Abteilung für Pharmakologie der Northwestern University. An der Konferenz, die sowohl persönlich als auch über eine virtuelle Plattform stattfand, nahmen 115 Personen aus 14 Ländern teil.

Das Thema der Konferenz, *Taking the Next Steps*, sollte die Redner und Teilnehmer dazu anregen, über die Zukunft nachzudenken. Das Konferenzprogramm bestand aus vier wissenschaftlichen Sitzungen und einer Postersitzung, auf die am letzten Tag ein gemeinsames Abendessen mit Live-Musik folgte. Die Teilnehmer waren engagiert und enthusiastisch und verließen die Konferenz mit dem Gefühl, dass auf diesem Gebiet große Fortschritte erzielt wurden.

Es folgt eine kurze Zusammenfassung der Konferenz auf hohem Niveau. Da viele Redner unveröffentlichte Ergebnisse vorstellten, enthält die Zusammenfassung keine potenziell sensiblen Details.

Sitzung I - Natürlicher Krankheitsverlauf

In dieser Sitzung wurden wichtige Neuigkeiten des Internationalen AHC-Forschungskonsortiums (IAHCRC) und der laufenden OBSERV-AHC-Studie vorgestellt, wobei der Schwerpunkt auf dem natürlichen Verlauf und den klinischen Merkmalen von ATP1A3-bezogenen Störungen lag. **Dr. Eleni Panagiotakaki** (Universität Lyon) eröffnete die Sitzung mit einer allgemeinen Beschreibung des Konsortiums, gefolgt von einer Präsentation unveröffentlichter Ergebnisse aus einer laufenden Einzelzentrumsstudie zu EEG-Befunden bei AHC. In der Studie wurden 24-stündige Video- und EEG-Aufnahmen von 31 Personen analysiert, darunter auch Aufnahmen während neurologischer Ereignisse. Einige Studienteilnehmer wiesen ungewöhnliche EEG-Muster auf, die schwer zu klassifizieren waren, und bisher scheint es keine konsistenten EEG-Veränderungen im Zusammenhang mit Hemiplegie oder Dystonie zu geben. Im Anschluss an diesen Vortrag beschrieb **Dr. Mohamad Mikati** (Duke University) das Design der OBSERV-AHC-Studie, die gerade veröffentlicht wurde (Dr. Mikati bot an, auf Anfrage eine elektronische Kopie der Studie zur Verfügung zu stellen). Darüber hinaus stellte Dr. Mikati erste Ergebnisse einer Studie über nicht schlafbezogene Apnoen bei AHC-Patienten vor. Vorläufige Analysen ergaben, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten ein gewisses Maß an apnoischen

Ereignissen aufwies, wobei viele davon schwerwiegend waren. Es bestand ein Zusammenhang mit Krampfanfällen und anderen Auslösern.

In drei weiteren Vorträgen wurden Erkenntnisse aus der OBSERV-AHC-Studie vorgestellt. **Lyndsey Prange** (Duke University) stellte die Ergebnisse einer multizentrischen Studie vor, die darauf abzielte, Pflegekräfte in der Klassifizierung neurologischer Ereignisse ("Spells") bei AHC zu schulen. In dieser Studie wurden die Pflegekräfte anhand einer vorgegebenen Reihe von Videos geschult, die plegetische Ereignisse, dystone Ereignisse und abnorme Augenbewegungen zeigen. Die Genauigkeit der Klassifizierung von Ereignissen durch das Pflegepersonal scheint sich mit dem Training zu verbessern. Sie beschrieb auch eine verwandte Studie, in der die Pflegekräfte gebeten wurden, die Anfälle mit Hilfe eines Papierkalenders zu dokumentieren, der von einem Gesundheitsdienstleister überprüft werden konnte. In einer Pilotstudie mit 5 Patienten wurde eine hohe Trefferquote erzielt. Ein weiteres Mitglied des Duke-Teams, **Dr. Shital Patel**, stellte eine retrospektive Studie zur Cannabidiol (CBD)-Behandlung bei AHC vor. Aufgrund der retrospektiven In dieser Studie waren die Dosis und die Quelle von CBD variabel. Die Wirksamkeit von CBD wurde mit der von Flunarizin anhand eines klinischen Gesamteindrucks verglichen. Sechzehn Patienten wurden an den Universitäten Duke und Lyon eingeschlossen. Dr. Patel erklärte, dass CBD und Flunarizin bei der Vorbeugung von AHC-Anfällen (Lähmungen, Dystonie usw.) gleich wirksam waren, aber nur CBD zeigte anfallshemmende Wirkung. Die ketogene Diät stand im Mittelpunkt eines Vortrags von **Dr. Carmen Fons** (Barcelona), die eine neue kombinierte retrospektive und prospektive Studie zur Bewertung der Wirksamkeit dieser Diät bei AHC vorstellte. Diese Studie befindet sich noch am Anfang.

Zu den letzten beiden Vorträgen in Sitzung I gehörte einer von **Dr. Andrew Landstrom**, einem Kardiologen der Duke University. Dr. Landstrom sprach über das Auftreten von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit *ATP1A3*-Varianten, darunter ein Kleinkind mit Status epilepticus, das eine schwere Herzrhythmusstörung (Kammerflimmern) hatte. Dieser Fall motivierte ihn zu einer retrospektiven Analyse mehrerer AHC-Fälle, die das Vorhandensein des Short-QT-Syndroms, einer bekannten Prädisposition für Herzrhythmusstörungen, die hauptsächlich mit der D801N-Mutation in Verbindung steht, ergab. Seine Gruppe untersuchte mögliche zelluläre Mechanismen für diese Beobachtung, indem sie Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) herstellte, die aus dem Indexfall gewonnen wurden. Anhand dieses Zellmodells identifizierten sie Anomalien im Kalzium-Ionen-Handling der Zellen, die vermutlich mit einer Prädisposition für Herzrhythmusstörungen einhergehen.

Der letzte Vortrag in Sitzung I wurde von **Nina Frost** (Hope for Annabel) gehalten, die die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Patientenbefragung über Prioritäten und einen strategischen Rahmen für die Forschung vorstellte, der die Echtzeit-Diskussion von Ergebnissen mit Forschungsteams und die Notwendigkeit des Abbaus von Forschungssilos zur Ermöglichung eines effektiveren Datenaustauschs betont.

Sitzung II - Grundlegende Mechanismen / Neurophysiologie

Diese Sitzung konzentrierte sich auf die Grundlagenforschung zu ATP1A3-bezogenen Störungen. Der erste Vortrag wurde von **Dr. Sho Yano** (University of Chicago) gehalten, der seine kürzlich veröffentlichte Arbeit über eine neuartige ATP1A3-verwandte Störung beschrieb, die durch spastische Paraparese gekennzeichnet ist und mit einer neuartigen Mutation (P775L) bei 9 Patienten einhergeht. Seine Untersuchung des molekularen Mechanismus der Störung ergab ein abnormales Ionenleck in den Zellen, das bei der wiederkehrenden D801N-Mutation nicht festgestellt wurde. **Dr. Hanne Poulsen** (Universität Aarhus) stellte Untersuchungen zur strukturellen Grundlage der ATP1A3-Dysfunktion vor. Dr. Poulsen erläuterte die Arbeiten zur Bestimmung der atomaren Struktur des ATP1A3-Proteins und erklärte die Herausforderungen bei der Reinigung einiger mutierter ATP1A3-Proteine. Eine Mutation, die mit der D-DEMO-Störung assoziiert ist, konnte einer Strukturanalyse unterzogen werden, die neue Informationen über die abnorme Faltung des Proteins lieferte. Wichtig ist, dass Dr. Poulsen auch erklärte, dass AlphaFold, eine neue Berechnungsmethode zur Bestimmung von Proteinstrukturen, nicht in der Lage ist, die Auswirkungen von ATP1A3-Mutationen vorherzusagen. Das Thema der sich ausbreitenden Depolarisation (Cortical Spreading Depression, CSD) als pathophysiologischer Mechanismus bei ATP1A3-bezogenen Störungen wurde von **Dr. Arn van den Maagdenberg** (Universität Leiden) diskutiert. Die sich ausbreitende Depolarisation bezieht sich auf eine sich langsam bewegende Welle unterdrückter neuronaler Aktivität im Gehirn, die erstmals bei Migräne mit Aura beobachtet wurde. Dieses neurophysiologische Phänomen könnte auch für die vorübergehenden neurologischen Symptome der AHC verantwortlich sein. Dr. van den Maagdenberg sprach über seine Arbeit mit Mausmodellen für Migräne und ischämische Hirnverletzungen.

Sitzung II wurde mit Vorträgen über neue Modelle von ATP1A3-bezogenen Störungen fortgesetzt. **Dr. Hendrik Rosewich** (Universität Tübingen) berichtete über unveröffentlichte Ergebnisse aus biotechnologisch hergestellten neuronalen Organoiden ("Mini-Gehirnen"), die aus menschlichen Zellen mit der *E815K*-Mutation hergestellt wurden. Unter Verwendung einer Multi-Elektroden-Array-Methode fand Dr. Rosewich eine veränderte neuronale Netzwerkaktivität in Organoiden mit der Mutation im Vergleich zu Zellen ohne die Mutation. **Dr. Anne Hart** (Brown University) stellte ihre Studien vor, bei denen sie einen genetischen Modellorganismus (den Rundwurm *C. elegans*) zur Untersuchung der funktionellen Folgen von *ATP1A3*-Mutationen verwendet. Der Vorteil der Verwendung von *C. elegans* liegt im umfangreichen Wissen über jedes Neuron im Organismus und in den fortschrittlichen genetischen Werkzeugen. Dr. Hart beschrieb die laufenden Bemühungen zur Untersuchung der Auswirkungen spezifischer krankheitsassoziiierter *ATP1A3*-Mutationen auf das Wurmgenom. Vorläufige Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Mutationen Defekte in der neuronalen Funktion verursachen. Der letzte geplante Vortrag in Sitzung II wurde von **Dr. Matthew Campbell** (Trinity College Dublin) zum Thema Blut-Hirn-Schranke gehalten. Sein Vortrag konzentrierte sich auf Plasma-Biomarker für Barrierestörungen, die bei ATP1A3-bezogenen Störungen aufschlussreich sein könnten. Dr. Campbell erörterte seine veröffentlichte Arbeit über

eine genetische Störung, die mit Mutationen im *CLDN5*-Gen einhergeht, die AHC ähnelt und mit einer Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke verbunden ist.

Sitzung II umfasste zwei Kurzvorträge, die aus den eingereichten Zusammenfassungen ausgewählt wurden. **Dr. Jennifer Kearney** (Northwestern University) präsentierte vorläufige Ergebnisse einer Studie über ein neues AHC-Mausmodell mit der G947R-Mutation. Ihre Arbeit konzentrierte sich auf den Nachweis, dass diese Mäuse zusätzlich zu den abnormen motorischen Funktionen, die mit AHC übereinstimmen, eine ausgeprägte Anfallserkrankung aufweisen. Der zweite Kurzvortrag wurde von **Dr. Kathleen Sweadner** (Massachusetts General Hospital) gehalten, die über neue Erkenntnisse aus zellulären Modellen von ATP1A3-bezogenen Störungen berichtete. Sie berichtete über die Entdeckung einer anormalen posttranslationalen Verarbeitung mutierter Proteine, insbesondere einer veränderten Glykosylierung (Anlagerung von Zuckern) des ATP1A3-Proteins und seiner akzessorischen Untereinheiten.

Sitzung III - Therapeutische Fortschritte

Sitzung III war dem Thema der therapeutischen Fortschritte gewidmet, die mit einem aufgezeichneten Vortrag von **Dr. Anna Mingorance** (Dracaena Consulting) begann, die die entscheidenden Schritte zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze für seltene genetische Krankheiten skizzierte. Sie fand ermutigende Worte über den Stand der Dinge auf dem Gebiet der AHC und machte Vorschläge für die nächsten Schritte, darunter eine Studie zur Bestimmung der Reversibilität der Krankheit. Der zweite Vortrag wurde von **Dr. Bryan Dickinson** (Universität Chicago) gehalten, der vor kurzem eine Studie über eine neuartige RNA-basierte Methode zur Wiederherstellung normaler Proteinspiegel des Gens *SYNGAP1* veröffentlichte, das für eine schwere neurologische Entwicklungsstörung verantwortlich ist. Seine Strategie verwendet translationsaktivierende RNA (taRNA), um die Proteinproduktion von SYNGAP1 in kultivierten Zellen und menschlichen Neuronen zu steigern. Diese Technologie könnte für einige mit ATP1A3 zusammenhängende Störungen von Nutzen sein.

In den nächsten drei Vorträgen wurden unveröffentlichte Ergebnisse von drei verschiedenen genetischen Therapieansätzen für AHC vorgestellt. **Alex Sousa** (Broad Institute, MIT/Harvard) berichtete über seine Anwendung des Gene Editing zur Korrektur von ATP1A3-Mutationen, einschließlich der drei häufigsten AHC-Varianten (D801N, E815K, G947R). Er erläuterte die Verwendung von zwei verwandten Ansätzen: Base Editing und Prime Editing. Jedes System wurde in kultivierten Zellen optimiert und dann entweder in Mäusen oder menschlichen Neuronen getestet. Beide Ansätze sind vielversprechend und führen zu einem hohen Grad der Mutationskorrektur. **Dr. Al George** (Northwestern University) gab einen Überblick über die Erprobung von Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zur Bekämpfung der ATP1A3 E815K-Mutation in menschlichen Neuronen. Ziel dieser Arbeit war es, zu zeigen, dass die mutierte Kopie des Gens selektiv auf RNA-Ebene unterdrückt werden kann, ohne die normale funktionelle Kopie zu beeinträchtigen. Einige vielversprechende Ergebnisse wurden diskutiert. Schließlich gab **Markus Terrey** vom Jackson Laboratory einen Überblick über die Charakterisierung von zwei AHC-Mausmodellen

mit der D801N- oder E815K-Mutation, die zur Erprobung von Gentherapien verwendet werden. Es wurden Fortschritte bei der Erzeugung von Mäusen mit einem genetischen Hintergrund erzielt, die sich leicht züchten lassen und einen krankheitsrelevanten Phänotyp aufweisen. Das Team am Jackson Laboratory testet mit diesen Mäusen das Prime Editing und die AAV-Gentherapie.

Sitzung IV - Quantifizierung von Phänotypen und Bereitschaft für klinische Studien

Die letzte Sitzung des Symposiums befasste sich mit Fortschritten bei der Messung klinischer Merkmale von ATP1A3-bezogenen Störungen. Der Vortrag von **Dr. Allison Brashear** (University of Buffalo) beleuchtete die Fortschritte bei der detaillierten klinischen Bewertung von Patienten mit schnell einsetzendem Dystonie-Parkinsonismus (RDP), einschließlich des jüngsten Übergangs zu telemedizinischen Ansätzen. Dr. Brashear informierte über neue Methoden zur Bewertung des Gangs, der Sprache und der kognitiven Fähigkeiten. **Dr. Maria (Marietta) Papadopoulou** (Universität Lyon) sprach über die Entwicklung und Erprobung eines elektronischen Tagebuchs für Smartphones zur Erfassung von Ereignissen. Das elektronische Tagebuch ist in vier Sprachen verfügbar (Französisch, Englisch, Spanisch, Italienisch). Ihre Gruppe verfolgt die Nutzung und die Präferenzen der Benutzer. Die letzte Rednerin in Sitzung IV war **Dr. Terry Jo Bichell** (CombinedBrain), die einen inspirierenden Vortrag über ihre persönlichen Erfahrungen als Mutter eines Kindes mit einer seltenen neurologischen Entwicklungsstörung (Angelman-Syndrom) hielt und über ihre erstaunliche Reise, auf der sie sich für die Forschung zur Entwicklung von Heilmitteln für diese Krankheit einsetzte und dabei auch einen Dokortitel in molekularen Neurowissenschaften erlangte. Sie betonte die Notwendigkeit patientenorientierter Ergebnisse, klarer Beweise für den natürlichen Verlauf und eines konzeptionellen Modells. Vor allem aber betonte sie, dass man die Hoffnung nicht aufgeben dürfe.