

Zusammenfassung des 12.ATP1A3 Symposiums in Barcelona

Verfasser.: Professor Al George, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago

(Frei übersetzt von Ralf Müller / AHC-Deutschland e.V. , kein Anspruch auf Vollständigkeit und Fehlerfreiheit)

Das 12. Symposium über ATP1A3 Erkrankungen fand im historischen Recinte-Modernista de Sant Pau im wunderschönen Barcelona in Spanien statt. An dem Symposium nahmen 97 persönliche und 36 virtuelle Teilnehmer aus 21 Ländern teil. Die zweitägige Konferenz wurde von der spanischen Vereinigung für AHC (AESHA) ausgerichtet und von vielen anderen internationalen AHC-Organisationen unterstützt. Das Symposium war in vier Themen unterteilt: Entschlüsselung ATP1A3, Überbrückende Entdeckungen, Klinische Annäherungen und Globale Interessenvertretung, das die Grundlagenwissenschaft, Translationale Wissenschaft und klinische Wissenschaft sowie Bemühungen zur Förderung der Forschung und des Bewusstsein für seltene Erkrankungen umfasste.

Ein gemeinsames Abendessen am letzten Abend des Symposiums umfasste temperamentvolle Live-Auftritte mit Catalanischer Rumba-Musik und eine Demonstration eines menschlichen Turmes durch die Gruppe `Casteller`, die Einheit, Stärke und Zusammenarbeit symbolisierten und die Bemühungen der ATP1A3-Gemeinschaften widerspiegelten, Wissenschaft, klinische Versorgung und Interessenvertretung für Patienten voranzutreiben, für Menschen die von diesen Störungen betroffen sind. Die Teilnehmer verließen das Symposium besser informiert und inspiriert.

Diese kurze, allgemeine Zusammenfassung des Symposiums schließt potenziell, sensible Details und unveröffentlichter Ergebnisse aus.

Entschlüsselung des ATP1A3-Gens

Während des zweitägigen Symposiums gab es 8 Vorträge über Fortschritte in der grundlagenwissenschaftlichen Untersuchung von ATP1A3 und verwandten Themen. Arn van den Maagdenberg (Universität Leiden) begann mit einer Präsentation der sich ausbreitenden Depolarisation in AHC-Mausmodellen mit einer der beiden häufigsten Mutationen D801N oder E815K. Die Mäuse wurden vom Jackson Laboratory zur Verfügung gestellt. Die Ausbreitung der Depolarisation (formal als kortikale Ausbreitungsdepression bezeichnet) ist möglicherweise ein wichtiger neurophysiologischer Mechanismus, um paroxysmale Ereignisse bei dieser Krankheit zu erklären. Die Arbeit von Dr. van den Maagdenberg veranschaulichte die Relevanz der Ausbreitung der Depolarisation für Verhaltensereignisse bei Mäusen, die manchmal tödlich sind. Ein ergänzender Kurzvortrag eines Mitglieds seines Labors (Georgii Krivoshein) zeigte frühe Befunde im Zusammenhang mit abnormalen Schlafzuständen bei Mäusen, die durch elektrische Aufnahmen von Gehirnwellen abgeleitet wurden.

Zusätzliche wissenschaftliche Präsentationen konzentrierten sich auf die strukturellen Eigenschaften und Funktionszustände von ATP1A3 und verwandten Natrium-Kalium-Pumpen.

Mads Christensen (Aarhus University) teilte Informationen über Atomstrukturen von ATP1A3 und den verwandten Proteinen ATP1A1 und ATP1A2. Strukturelle Informationen, die zu verschiedenen Konformationen der Proteine verfügbar waren, erklärten die funktionellen Unterschiede zwischen ihnen nicht vollständig, aber zusätzliche experimentelle Arbeiten (Konformationsgleichgewichtsstudien) lieferten zusätzliche Einblicke in die Frage, warum die verschiedenen Pumpen unterschiedliche Natriumionenbindungsaffinitäten haben. Schließlich teilte er strukturelle Informationen über eine AHC-Mutation (Q140L) mit und erklärte, dass es schwierig sei, mit anderen Mutationen zu arbeiten.

In einer verwandten Präsentation teilte Pablo Artigas (Texas Tech.University) seine Erkenntnisse über krankheitsverursachende Mutationen in ATP1A1 mit, die verschiedene neurologische Störungen verursachen. Er präsentierte Beweise aus Studien einer Person mit einer kürzenden Mutation in diesem Gen. Diese Person war gesund ohne Anzeichen einer neurologischen Erkrankung. Diese Beobachtung zusammen mit Beweisen aus Studien an einer Knockout-Maus deuten darauf hin, dass ATP1A1-bedingte neurologische Störungen nicht auf den bloßen Verlust einer Genkopie zurückzuführen sind. Seine Arbeit mag auf einen toxischen Funktionsgewinn-Mechanismus hindeuten, aber es ist mehr Arbeit erforderlich, um diese Hypothese zu testen.

Andere wissenschaftliche Grundlagenvorträge konzentrierten sich auf die Humangenetik, Zellbiologie und die Verwendung von wirbellosen Tiermodellen.

Erin Heinzen (University of North Carolina) präsentierte einen Überblick über die genetische Landschaft von AHC, die kürzlichen Entdeckungen über andere Gene als ATP1A3 hervorhob, die mit AHC-ähnlichen Bedingungen in Verbindung gebracht werden. Zu diesen anderen Genen gehören ATP1A2 (eine bekannte Ursache für familiäre hemiplegische Migräne), RHOTB2, CHD2, ANK3, SCN2A und CLND2. ATP1A3 bleibt das am häufigsten entdeckte Gen für AHC, aber andere Gene bieten zusätzliche Einblicke in potenzielle Krankheitsmechanismen.

Neue Erkenntnisse über zellbiologische Mechanismen von AHC und schnell einsetzender Dystonie-Parkinsonismus (RDP) wurden von Kathleen Sweadner (Massachusetts General Hospital) geteilt. ATP1A3-Mutationen, die mit RDP verbunden sind, scheinen die Bewegung des Proteins innerhalb der Zellen nicht zu stören, ein Prozess, der als Verkehr bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu scheinen Mutationen, die mit schweren infantilen ATP1A3-bedingten Störungen verbunden sind, eine Fehlfaltung des Proteins zu verursachen, was dazu führt, dass es in Zellen innerhalb einer Struktur, die als endoplasmatisches Retikulum bezeichnet wird, zum Stillstand führt und zelluläre Reaktionen auslöst, die zum Zelltod führen. Ein ähnlicher Mechanismus kann bei ATP1A3-Mutationen auftreten, die mit fieberinduzierter Schwäche (FIPWE) und schubander Enzephalopathie mit Kleinhirntaxia (RECA) verbunden sind, die nur bei erhöhter Temperatur auftreten. Dr. Sweadner präsentierte schließlich neue Erkenntnisse darüber, dass einige AHC-assoziierte Mutationen strukturelle Veränderungen im Golgi-Apparat innerhalb der Zellen verursachen können, was für die Verarbeitung von Proteinen wichtig ist.

Zwei Präsentationen verdeutlichten, was durch das Studium einfacher Organismen über die Natrium-Kalium-Pumpen gelernt werden kann.

Mads Andersen (Universität Aarhus) diskutierte die Entwicklung der Ausbreitungsdepolarisation (SD), die bei verschiedenen Insekten, einschließlich Fruchtfliegen (*Drosophila*), beobachtet werden kann. SD wird durch die Exposition gegenüber Umweltbelastungen wie Kälte ausgelöst, es sei denn, Fliegen sind bei niedrigen Temperaturen vorkonditioniert. Er präsentierte auch Beweise dafür, dass die Fähigkeit von Insekten, SD zu zeigen, mit der Bildung einer Blut-Hirn-Schranke korreliert. Dr. Andersen illustrierte schließlich, wie SD, die durch ein Toxin (Palytoxin) induziert wird, die Funktion der Natrium-Kalium-ATPase in *Drosophila* von einer Ionenpumpe eher zu einem Ionenkanal ändert. Diese grundlegenden Beobachtungen könnten Hinweise darauf geben, wie menschliche ATP1A3-Mutationen für SD prädisponieren.

Ein weiterer einfacher Organismus, der zur Untersuchung grundlegender Eigenschaften von ATP1A3-Mutationen verwendet wird, ist der winzige Fadenwurm. Ann Hart erklärte, wie ihre Forschungsgruppe an der Brown University gentechnisch veränderte Würmer mit vier verschiedenen AHC-assoziierten Mutationen entwickelt und dann diese Tiermodelle verwendet habe, um neuronale Funktionen zu testen. Da Fadenwürmer nur ein Gen für eine Natrium-Kalium-ATPase (genannt eat-6) hat, kann die Einführung von Mutationen ein einfaches System bieten, mit dem die neuronalen Mechanismen der Krankheit verstanden werden können. Vorläufige Beweise unterstützen variable Auswirkungen verschiedener Mutationen auf die neuromuskuläre Verbindung, eine Modellsynapse. Die Verwendung von Fadenwürmern kann Vorteile für die Kartierung anderer Gene haben, die mit der Natrium-Kalium-Pumpe interagieren, die möglicherweise zukünftige therapeutische Ziele sein könnten.

Überbrückende Entdeckungen

Zwei Sitzungen waren dem Verständnis des Fortschritts bei der näheren grundwissenschaftlichen Entdeckungen an therapeutische Anwendungen gewidmet.

Markus Terrey vom Jackson Laboratory hob die Verwendung von gentechnisch veränderten Mäusen als Modelle für AHC hervor und präsentierte Aktualisierungen zu zwei etablierten Mauslinien, die die ATP1A3-Mutationen D801N und E815K darstellen. Diese beiden Tiermodelle haben sich zu wichtigen Plattformen für die Erprobung potenzieller Gentherapien und zur Untersuchung potenzieller biochemischer Biomarker der Krankheit entwickelt.

Eine aufregende Verwendung dieser AHC-Mausmodelle wurde von Alex Sousa vom Broad Institute geteilt, der Ansätze zur Korrektur von ATP1A3-Mutationen direkt mit molekularen "Prüftechnologien (Basisbearbeitung und Primerschnitt) entwickelte. Diese Ansätze zeigen eine bemerkenswerte Effizienz bei der dauerhaften Korrektur von vier verschiedenen Mutationen in Mäusen (D801N, E815K) oder menschlichen Zelllinien (D801N, E815K, G947R, L839P). Bei behandelten Mäusen war die Genkorrektur mit messbaren Verbesserungen des Überlebens, der motorischen Funktion und des damit verbundenen Neuroverhaltens erkennbar.

In getrennten Gesprächen diskutierten Al George (Northwestern University) und Aubrie Soucy (Boston Children's Hospital) die Fortschritte bei der Entwicklung von Antisense-Oligonukleotiden (ASO), die auf die E815K-Mutationen in menschlichen Neuronen abzielen. Dr. George informierte über die laufenden Arbeiten zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit, während Frau Soucy die Schritte erläuterte, die erforderlich sind, um eine solche Therapie bei klinischen Tests bei Patienten durchzuführen.

Zusätzlich zu Gentherapien umfasste das Symposium Vorträge von drei Rednern, die die Fortschritte bei der Erprobung bestehender oder experimenteller Medikamente zur Behandlung von ATP1A3-bedingten Störungen teilten. Jacqueline Alves (Bundesuniversität von Goiás, Brasilien) teilte die Ergebnisse laufender Studien mit einem chemischen Derivat des Herzmedikaments Digoxin (BD-15), das ATP1A3 aktiviert. Dieses Prüfpräparat erhöht die ATP1A3-Enzymaktivität bei Ratten und Mäusen, einschließlich des Myskin (Myk)-Mausmodells von AHC. Dr. Alves teilte auch Informationen über Öffentlichkeitsarbeit in der brasilianischen AHC-Gemeinschaft mit, die derzeit aus 22 Kindern mit identifizierten ATP1A3-Mutationen besteht.

Während die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung von AHC wichtig ist, berichtete Danilo Tiziano (Katholische Universität des Heiligen Herzens) von Bemühungen, bestehende und zugelassene Medikamente zu identifizieren, die zur Behandlung von AHC umfunktioniert (oder neu positioniert) werden könnten. Durch das Screening einer Bibliothek mit mehr als 500 zugelassenen oder Prüfpräparaten, die sich als sicher beim Menschen erwiesen haben, hat Dr. Tiziano und Kollegen ein Medikament identifiziert, das im D801N-Mausmodell von AHC positive Wirkungen ohne Toxizität zeigte. Er erläuterte auch die Herausforderungen bei der Suche nach einem Pharmaunternehmen als Partner, um dieses Medikament in klinische Studien zu bringen.

Zusätzlich zu den konventionellen Medikamenten präsentierte Quentin Weiniarz (Pitié Salpêtrière Hospital, Paris) das Design und die Begründung für eine laufende klinische Studie, die die Wirksamkeit von Sauerstoff testete, um paroxysmale Anfälle bei AHC abubrechen. Die Motivation für die Studie basierte auf Beobachtungen, dass die akute Sauerstoffverabreichung die Anfallsdauer verkürzen kann. Dr. Weiniarz und Kollegen führen eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie durch, um festzustellen, ob Sauerstoff, der frühzeitig in einem plegischen oder dystonischen Anfall verabreicht wird, die Episode wirksam beenden kann. In dieser klinischen Studie werden Teilnehmer einbezogen, die im Jahr 2025 das 24. Lebensjahr erreichen werden.

Wenn ein neues Prüfpräparat identifiziert wird, ist der nächste Schritt eine klinische Studie, die bei einer seltenen Krankheit besonders schwierig ist. Victoria de Felipe (UMC Utrecht) gab einen gründlichen Überblick über die klinischen Studiendesigns. Sie betonte, dass randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCTs), die eine Placebo-Gruppe enthalten, das höchste Niveau an Beweisen liefern, während Beobachtungsstudien wie Fallberichte die niedrigste Evidenz haben. RCTs sind bei seltenen Erkrankungen unpraktisch, aber es gibt alternative Ansätze, einschließlich aggregierter n-of-1-Studiendesigns. Anstatt eine separate Placebo-Gruppe einzubeziehen, setzt diese Art von Studie jeden Studienteilnehmer randomisierten Zyklen von Placebo oder Testmedikamenten aus, die es jedem Teilnehmer ermöglichen, seiner eigenen individuellen Kontrollgruppe zu dienen. Sie erörterte auch wichtige Überlegungen bei der Studiengestaltung, darunter die Dauer der Behandlungsperiode, die Auswahl designspezifischer Ergebnismessungen, einschließlich der Zeit bis zum Ereignis, und ethische Unterschiede zwischen routinemäßiger klinischer Versorgung und klinischen Forschungsstudien.

Klinische Ansätze

Mehrere Präsentationen waren klinischen Aspekten von ATP1A3-bedingten Störungen gewidmet, einschließlich Phänotypen, Standardisierungsansätzen zur Messung und Aufzeichnung von Episoden, klinischen Ergebnissen, klinischem Management und der Suche nach Biomarkern. Der erste Vortrag in dieser Reihe wurde gemeinsam von Esther Lasheras und Jaume Campistol (Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona [SJD]) über ihren Ansatz bei der Übertragung der multifachkundigen Pflege von einem Kinderkrankenhaus auf ein Erwachsenenkrankenhaus gehalten. Dies ist immer wichtiger geworden mit der Anerkennung milderer Formen von ATP1A3-bedingten Störungen und einer besseren klinischen Behandlung schwererer Fälle, die es Patienten ermöglichen, ins Erwachsenenalter zu wechseln. Es gibt jedoch einen allgemeinen Mangel an Erfahrung mit diesen seltenen Erkrankungen bei Krankenhäusern für erwachsene Patienten.

Zusammenfassung des 12.ATP1A3 Symposiums in Barcelona

Verfasser.: Professor Al George, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago

(Frei übersetzt von Ralf Müller / AHC-Deutschland e.V. , kein Anspruch auf Vollständigkeit und Fehlerfreiheit)

Frau Lasheras und Dr. Campistol sprachen über ihre fast 10-jährige Erfahrung mit dem A10-Programm bei SJD, das mehr als 1000 Kinder mit verschiedenen Krankheiten in die Erwachsenenpflege umgestellt hat. Für seltene neurologische Störungen stellten sie eine multidisziplinäre Klinik mit Neurologie, Pädiatrie, Genetik, Kardiologie, Psychologie, Physiotherapie, Fachwissen für Bewegungsstörungen, Epilepsie und Sozialarbeit zusammen. Begoña Nafria, die auch die SDJ des Krankenhauses vertritt, diskutierte das UNICAS-Programm und seine maßgeschneiderten Ansätze zur Behandlung seltener Erkrankungen, während Joan Gilbert Möglichkeiten vorstellte, wie künstliche Intelligenz die Medizin verändert, einschließlich der Verbesserung der Diagnose seltener Krankheiten und der Suche nach wiederverwendeten Medikamenten.

Das ständig wachsende Spektrum klinischer Erkrankungen im Zusammenhang mit ATP1A3-Mutationen wurde von Eleni Pangiotakaki (Universitätsklinikum Lyon) vorgestellt, die die erhebliche Überschneidung der Symptome und klinischen Merkmale zwischen verschiedenen Erkrankungen betonte.

Laila Villalta (Hospital SDJ) überprüfte Verhaltensprobleme bei Patienten mit AHC, die in mehr als 50 % der Fälle erkannt werden. Ein erheblicher Teil (etwa 30 %) der AHC-Fälle weist Merkmale einer Autismus-Spektrum-Störung (ASD) auf, aber einige erfüllen die diagnostischen Kriterien nicht. Andere neurologische Entwicklungsstörungen zeigen ähnliche Merkmale und Dr. Villalta führt eine Forschungsstudie durch, um die Vorteile einer frühen elterlichen Intervention zu testen, obwohl keine teilnehmenden Patienten ATP1A3-bedingte Störungen haben.

Juan Ortigoza-Escobar (Hospital SDJ) gab einen Überblick über Bewegungsstörungen bei AHC und deren Management. Sowohl hyperkinetische als auch hypokinetiche Bewegungsstörungen treten bei AHC auf, was zu dem Konzept führt, dass die Krankheit sowohl "weiche" (z. B. Hypotonie, plegische Episoden) als auch "steife" (z. B. Dystonie) Aspekte aufweisen kann. Akutbehandlung beinhaltet verschiedene Medikamente, während das langfristige klinische Management auf der Vermeidung von Episodenauslösern beruht.

Mohamad Mikati (Duke University) berichtete über langfristige Ergebnisse bei AHC, die aus der Observ-AHC-Studie zusammengefasst werden konnten. Diese Erkenntnisse sind das Ergebnis einer internationalen, prospektiven Studie mit 115 Patienten, darunter Kinder und Erwachsene, die bis zu 36 Monate lang beobachtet wurden und mit 6 validierten Ergebnismaßen bewertet wurden. Er teilte mit, dass nicht alle Aspekte von AHC progressiv sind und dass das Alter einige, aber nicht alle Merkmale der Krankheit beeinflusst.

Dr. Mikatis Kardiologiekollege Andrew Landstrom (Duke University) präsentierte seine Studie über kardiale Manifestationen von AHC auf der Grundlage einer großen Fallserie von 148 Patienten mit mehr als 120 verschiedenen ATP1A3-Mutationen. Diese Studie wurde durch einen einzigen Fall eines Kindes mit einer ATP1A3-Mutation motiviert, das an einem Herzstillstand starb. Dr. Landstroms Studie ergab, dass die D801N-Mutation mit dem Short-QT-Syndrom in Verbindung gebracht werden kann, einem Zustand, der für potenziell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen prädisponiert. Das "kurze QT" bezieht sich auf das Q-Intervall, das durch ein Elektrokardiogramm (EKG oder EKG) gemessen wird, das Auskunft darüber gibt, wie schnell sich der Herzmuskel vor dem nächsten Schlag elektrisch zurücksetzt. Ein langes oder kurzes QT-Intervall weist auf ein überdurchschnittliches Risiko für Herzrhythmusstörungen hin.

Es wurden Beweise aus menschlichen Herzzellen vorgelegt, dass dieser Mechanismus, der für kurze QT verantwortlich ist, einen abnormalen Calciumioneneintritt in die Zellen beinhaltet und dies mit Medikamenten korrigiert werden kann. Basierend auf diesen Beobachtungen wurden klinische Empfehlungen vorgeschlagen, darunter regelmäßige EKGs und die Vermeidung von Medikamenten, die das Problem verstärken könnten, einschließlich Betablockern und Dexmedetomidin.

Ein standardisierter Ansatz zur Charakterisierung und Messung klinischer Merkmale von AHC wurde von Elisa de Grandis (Universität Genua) vorgestellt. Dr. de Grandis leitet eine multinationale Zusammenarbeit (TREAT-AHC), um eine AHC-spezifische Schweregradskala als validierte Messstrategie für zukünftige klinische Studien zu entwickeln. Die Schweregradskala hatte eine ausgezeichnete Inter-Rater-Zuverlässigkeit und war umfassend. Die Entwicklung und Validierung der Schweregradskala betraf hauptsächlich erwachsene AHC-Patienten, und es sind Anstrengungen erforderlich, dies bei Kindern zu validieren.

Ein kurzer Vortrag von AHC-Elternteil Stephen Henderson beschrieb die Entwicklung und Bewertung eines Ereignisverfolgungssystems, das als Smartphone-App namens "E" implementiert wurde. Eine Pilotstudie mit Betreuern ergab, dass die App nützlich und einfach zu bedienen ist. Dieses System oder etwas Ähnliches könnte für die Routinebehandlung von AHC wertvoll sein und in klinischen Studien einen Wert haben.

Drei Präsentationen lieferten mögliche Strategien zur Definition klinischer Biomarker für ATP1A3-bedingte Störungen. Ein Biomarker ist definiert als ein gemessenes Merkmal einer Krankheit, das ein Indikator für einen pathologischen oder pathophysiologischen Prozess oder eine Reaktion auf die Behandlung ist.

Simona Ballestrini (University College London und University of Florence) diskutierte EEG-definierte Biomarker, einschließlich einer Studie mit erwachsenen AHC-Patienten mit abnormalem Schlaf. Vorläufige Befunde deuteten darauf hin, dass es einen Mangel an geordnetem Schlaf gibt (gestörtes Schlafzyklusfortschreiten, veränderte Schlafarchitektur, mehrfache Erregungen), der bei Erwachsenen mit AHC im Allgemeinen schlimmer ist. Es kann einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und der Belastung durch paroxysmale Ereignisse geben. Sie beschrieb auch die Verwendung von transkranieller Magnetstimulation (TMS) in Kombination mit EEG und EMG als potenzielle elektrische Biomarker bei der Krankheit.

Baptiste Balanca (Universität Lyon) beschrieb einen nicht-invasiven Ansatz zur Aufzeichnung von Episoden der sich ausbreitenden Depolarisation bei Patienten, der auch auf EEG-Messungen basiert. Obwohl frühere Versuche, EEG-Aufnahmen unter Verwendung von Kopfhautelektroden mit invasiven kortikalen Gehirnaufnahmen zu korrelieren, nicht erfolgreich waren, bieten neuere Ansätze zur Analyse von Oberflächen-EEG-Daten mit künstlicher Intelligenz ein viel höheres Maß an Korrelation. Neue Ansätze mit hochdichten Kopfhaut-EEG-Elektroden, der Verwendung von Magnetresonanztomographie und funktionellem Gehirnultraschall können die Fähigkeit, SD-Episoden nicht-invasiv zu erkennen, weiter verbessern.

Ein weiterer potenzieller Biomarker für neuronale Verletzungen kann sich aus der Forschung an extrazellulären Vesikeln (EVs) ergeben, bei denen es sich um mikroskopisch kleine Fragmente handelt, die von Zellen freigesetzt werden.

Tsuneya Ikezu (Mayo Clinic) beschrieb seine jüngsten Arbeiten zur Bewertung von Blut-EVs bei der Alzheimer-Krankheit. Er entdeckte, dass EVs, die aus dem Gehirn stammen, einen hohen Gehalt an ATP1A3-Protein haben. Das Vorhandensein von ATP1A3 hilft bei der Identifizierung von vom Gehirn abgeleiteten EVs und könnte möglicherweise ein Maß für neuronale Verletzungen liefern, aber es ist mehr Arbeit erforderlich, um diese Verwendung zu bestätigen.

Globale Interessenvertretung

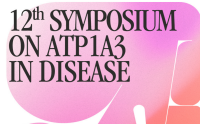
Das Abschlusssthema des Symposiums betonte, wie wichtig es ist, sich für die Forschung und das Bewusstsein für seltene Krankheiten einzusetzen. Eine Grundsatzrede von Simon Frost (CureAHC, Hope for Anabel) wies darauf hin, dass seltene Erkrankungen Millionen von Menschen weltweit betreffen. Eine große Herausforderung ist die Zeit bis zur Diagnose einer seltenen Krankheit, die im Durchschnitt 6 Jahre beträgt. Er teilte das persönliche Tagebuch seiner Familie mit AHC, einschließlich einer 2-jährigen Verzögerung bei der Diagnose für ihre Tochter. Er förderte einen universellen ("Plattform") Ansatz zur Untersuchung seltener Erkrankungen, der die Sequenzierung des gesamten Genoms in Kombination mit einer umfangreichen klinischen Phänotypisierung umfasst, die durch künstliche Intelligenz analysiert wird. Herr Frost illustrierte aufstrebende Konsortien wie die Genomic Answers for Children's Health Alliance (<https://gachalliance.org>) als eine Strategie, um solche Bemühungen voranzutreiben.

Die Finanzierung der Forschung zu seltenen Krankheiten war schon immer eine Herausforderung, einschließlich der Finanzierung der präklinischen Entwicklung neuartiger Therapeutika wie der Gentherapie im Spätstadium.

Chris Boshoff vom National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS, USA) stellte das Ultrarare Gen Therapy Network (UrGENT) vor, das zur Bewältigung dieser Herausforderung geschaffen wurde. UrGENT zielt darauf ab, Forschungsprogramme zu finanzieren, die eine neuartige Gentherapie für eine seltene Krankheit identifiziert und den Übergang zu klinischen Studien unterstützen. Das Programm ist neu, hat aber bereits 5 Programme finanziert, von denen ein weiteres zur Finanzierung bereit ist. Drei dieser Programme beinhalten adeno-assoziierte Viren (AAV)-Therapien und die anderen verwenden Antisense-Oligonukleotid-Ansätze. UrGENT benötigt einen präklinisch validierten Kandidaten, der erfolgreiche Gespräche mit der Food and Drug Administration (FDA) geführt hat, um einen Weg zur Zulassung zu definieren.

Die restlichen drei Präsentationen wurden von Vertretern von AHC-Organisationen oder anderen Konsortien für seltene Krankheiten gehalten.

Nina Frost (Hope for Anabel) präsentierte die Ergebnisse einer Umfrage von Patienten und Betreuern, die Antworten von 186 Teilnehmern sammelte. Das Ziel der Umfrage war es, patientenzentrierte Prioritäten zu definieren. Die am häufigsten identifizierten Prioritäten waren die Notwendigkeit, die Belastung durch dystonische Episoden zu verringern und das Risiko lebensbedrohlicher Ereignisse zu verringern. Die durch die Umfrage gesammelten Daten zeigten wichtige Aspekte von AHC, einschließlich der altersbedingten Inzidenz von plegischen und dystonischen Ereignissen.



Zusammenfassung des 12.ATP1A3 Symposiums in Barcelona

Verfasser.: Professor Al George, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago

(Frei übersetzt von Ralf Müller / AHC-Deutschland e.V. , kein Anspruch auf Vollständigkeit und Fehlerfreiheit)

Siggi Johannesson (AHC Federation of Europe und AHC Island) gab einen Überblick über die europäischen AHC-Interessenvertretungen und betonte die Notwendigkeit der Dringlichkeit bei der Suche nach Heilmitteln.

Alexis Arzimanoglou (Hospital SDJ) beschrieb die europäischen Referenznetzwerke und ihre Beiträge zur Förderung der klinischen Versorgung und Forschung zu seltenen neurologischen Störungen. Die Referenznetzwerke sind krankheitsspezifische krankenhausbasierte medizinische Teams, die von Regierungen ausgewählt und als Referenzzentrum akkreditiert sind. Für die Forschung stehen keine Mittel zur Verfügung.

Die Hauptziele sind die Standardisierung klinisches Wissen, sie dienen als Überweisungscentren, die Bereitstellung von Fachwissen, die Verbreitung von Wissen und die Bereitstellung von Bildung. Netzwerke können Strategien vorschlagen, um evidenzbasierte Richtlinien zu entwickeln, Pflegerichtlinien (für Angehörige der Gesundheitsberufe und Familien) einschließlich Notfallprotokollen zu veröffentlichen und Forschungsressourcen wie Patientenregister und Netzwerke für klinische Studien zu organisieren.