

Zusammenfassung des 13. ATP1A3 in Disease Symposiums

ahckids.org / Zusammenfassung des 13. ATP1A3-in-Disease-Symposiums/ Cairns, Australien

15.–16. September 2025 erstellt von AlGeorge, deutsche Übersetzung (AHCKids.de) ohne Gewähr

Das 13. ATP1A3 in Disease Symposium fand am 15. und 16. September 2025 in Cairns, Australien, statt. Das Treffen fand unmittelbar vor dem alle drei Jahre stattfindenden P-Typ-ATPase-Symposium statt. Das ATP1A3-Treffen wurde von Dr. Melody Li vom Florey Institute of Neuroscience and Mental Health in Melbourne organisiert, während das P-Typ-ATPase-Symposium von Dr. Ron Clarke von der Universität Sydney ausgerichtet wurde. Um der internationalen Teilnahme gerecht zu werden, wurden Teile der Konferenz virtuell durchgeführt und zur späteren Ansicht aufgezeichnet. Mehrere Sitzungen wurden parallel zum P-Typ-ATPase-Treffen abgehalten, was gemeinsame wissenschaftliche Interessen und sich überschneidende Forschungsthemen widerspiegelte. Zusätzlich zu den wissenschaftlichen Sitzungen umfasste das Programm drei Präsentationen von Eltern, die von ihren „Lebenserfahrungen“ berichteten und die Auswirkungen von ATP1A3 Erkrankungen auf den Menschen hervorhoben. Auch Fürsprecher seltener Krankheiten beteiligten sich an dem Treffen und betonten die Bedeutung von Partnerschaften zwischen Familien, Forschern und Klinikern.

Da viele Präsentationen unveröffentlichte Ergebnisse enthielten, konzentriert sich diese Zusammenfassung eher auf allgemeine Themen und Highlights als auf spezifische Daten.

Das Symposium beinhaltete einen Hauptvortrag von Dr. Kathleen Sweadner (Massachusetts General Hospital), die aktuelle Erkenntnisse zum Einfluss von ATP1A3-Mutationen auf Zellfunktionen vorstellte. Ihr Vortrag bildete die Grundlage für viele der anschließenden Diskussionen. Dr. Sweadner präsentierte eine detaillierte Analyse von 280 ATP1A3-Varianten, um die Zusammenhänge zwischen Proteinstruktur, molekularen Mechanismen und Krankheitsmerkmalen hervorzuheben. Sie beschrieb vier verschiedene Mutationscluster, die mit RDP, AHC, therapieresistenter Epilepsie und schwerer Entwicklungsverzögerung bzw. einer gestörten Gehirnstruktur einhergehen. Diese Zusammenhänge zwischen der ATP1A3-Struktur und möglichen Krankheitsmechanismen helfen zu verstehen, warum unterschiedliche genetische Varianten unterschiedliche Krankheiten verursachen.

Die Sessions 1 und 4 beschäftigen sich mit den Untersuchungen klinischer Merkmale und Krankheitsmechanismen der ATP1A3 Erkrankungen. Dr. Mohamad Mikati von der Duke Universität hat über den plötzlichen, unerklärlichen Tod (SUDEP) bei AHC Betroffenen gesprochen. In Tierversuchen hat es sich gezeigt, daß mehrere aufeinander folgende Episoden zu Atemaussetzern und Verlangsamung des Pulses führten, die wiederum, wie in einem Teufelskreislauf, sich gegenseitig intensivierten. Dr. Arn van den Maagdenberg von der Universität Leiden hat von Studien über Streudepolarisation berichtet. Dies sind Wellen veränderter hirnelektrischer Aktivität, wie bei einer durch Mutation des ATP1A2 Gens bedingten Migräne. Das ATP1A2 Gen ist dem ATP1A3 Gen verwandt. Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen den Denkansatz, dass Medikamente, die bei dieser Form der Migräne erfolgreich zum Einsatz kommen, auch AHC Betroffenen helfen könnten. Dr. Sanjay Sisodiya von der Uni London hat darüber gesprochen, dass zunehmend auf Umwelteinflüsse geachtet werden muss. So können zum Beispiel Temperatur- und Klimawechsel die Symptome von neurologischen Erkrankungen beeinflussen.

Im letzten Teil dieses Sitzungsblocks erläuterte Dr. Piero Perucca von der Uni Melbourne, wie klinische Versuche für seltene, genetisch bedingte Epilepsien aufgebaut werden müßten. Er wies darauf hin, dass, obwohl der Goldstandard bei diesen Versuchen immer noch die Doppelblindstudie sei, dies sich als unpraktikabel bei seltenen Erkrankungen erweist. Alternative Herangehensweisen sind Einzelpersonenstudien. Diese können, auch im Vergleich, zu wichtigen Hinweisen und sinnvollen

Ergebnissen führen. Dr. Tania Farrar von der Royal North Shore Klinik in Sydney präsentierte einen herausfordernden Fall eines ATP1A3-Patienten, der sowohl Psychosen als auch Epilepsien entwickelt hatte. Besonders hervorgehoben hat sie die Bedeutung der Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten. Dr. Gareth Miles von der Uni St. Andrews beschrieb Forschungen an motorischen Nervenzellen des Rückenmarks von Mäusen, die einen plötzlich einsetzenden Parkinson (RDP) entwickelt hatten. Sein Team fand heraus, dass ein Schlüssel neuronale Aktivitäten, was als ultralangsame After-Hyperpolarisation bezeichnet wird, von der Funktion des ATP1A3 Gens abhängig sind. Diese normale Funktion fehlte bei den mutanten Mäusen im Einklang mit einer beeinträchtigten Pumpaktivität.

Die 2. Präsentation beschäftigt sich mit dem natürlichen Verlauf und Langzeitstudien der ATP1A3 Erkrankungen. Dr. Allison Brashear von der Uni Buffalo hat über die Erkenntnisse einer Langzeitstudie von RDP berichtet. Die meisten Patienten hatten im Zeitraum von 5 Jahren anhaltende neurologische und psychiatrische Symptome entwickelt. Manche Patienten erlebten im weiteren Verlauf der Studie eine Verbesserung, andere wiederum eine Verschlechterung. Einige wenige hatten mit weiteren neuen Symptomen zu tun: Kopfschmerzen und/oder Krampfanfälle. Dr. Eleni Panagiotakaki von der Uniklinik Lyon hat eine vereinfachte Klassifizierung der ATP1A3 Erkrankungen vorgeschlagen, nämlich diese in 2 Kategorien zu unterteilen. 1. Die frühauftretende Encephalopathie mit anfallsartigen Episoden (EPS), wie bei AHC. Und 2. Akute encephalopathische Episoden mit Sequenzen (AES) wie bei RDP, CAPOS, RECA und FIPWE. Natürlich können bei manchen Patienten die Symptome beider Kategorien überlappen. Dr. Shital Patel von der Duke Universität hat uns über Ergebnisse einer Studie mit 115 AHC Patienten berichtet. Die Studie zeigt, dass sich die Symptome in der frühen Kindheit verschlimmern- auch die im kognitiven Bereich- und sich dann häufig im weiteren Leben stabilisieren. Epilepsie kann diese Entwicklung negativ beeinflussen, wobei es für diese These noch weitere Studien bedarf.

Die 3. Präsentation befasste sich mit den experimentellen Modellen, welche zur Erforschung der AHC genutzt werden. Dr. Markus Terrey vom Jackson Laboratory hat Fortschritte bei der Entwicklung von Mausmodellen beschrieben, die entweder Mutationen D801N oder E815K tragen. Diese werden nun genutzt, um Genediting und eine antisense oligonucleotide Therapie zu testen. Diese Forschergruppe entwickelt gerade Mäuse mit der menschlichen ATP1A3 Version, um weitere, spezifische genetische Therapien zu entwickeln. Dr. Anne Hart von der Brown Universität stellt die mikroskopisch durchgeführten Forschungen am Wurm *C. elegans* als Modellsystem vor. Trotz des großem evolutionären Abstands hat ein Wurmgen, das eat-6 heißt, große Ähnlichkeit mit dem menschlichen ATP1A3 Gen. Forscher können hier beobachten, wie genetische Defekte die Funktion der Nerven beeinflussen. Diese Modelle könnten hilfreich bei der Suche nach Medikamenten sein oder auch um genetische Faktoren herauszufinden, die die Symptome bei AHC mindern könnten. Dr. Al Geoge von der Northwestern Universität hat über Forschungen an Stammzellen, die AHC Patienten entnommen wurden, berichtet. Diese Zellen hat er genutzt, um menschliche Neuronen herzustellen und somit die bei AHC veränderten elektrischen Signale zu untersuchen. Seine Arbeit zeigt, daß viele Mutationen den gemeinsamen Defekt der Ionenpumpe haben. Es kommt dennoch zu ganz unterschiedlichen Symptomen. Dies zeigt die Komplexität der ATP1A3-Erkrankungen.

Die 5. Präsentation wurde gemeinsam mit dem P Typ der ATPase Forschern gestaltet. Sie fokussiert auf Na⁺/K⁺-ATPase Isoformen und deren relevanten Erkrankungen. Dr. Sho Yano von der Uni Chicago hat über die 4 unterschiedlichen Na⁺/K⁺-ATPase Gene berichtet. Diese sind ATP1A1, ATP1A2, ATP1A3 und ATP1A4. Mutationen des ATP1A1 Gens können sowohl zu neurologischen als auch Nierenerkrankungen führen. Dr. Rikke Holm von der Aarhus Universität präsentierte Erkenntnisse, daß eine 2. Mutation teilweise die Funktion des ATP1A3 Gens wiederherstellen kann. Dies hat man in Versuchen an Mäusen herausgefunden und geht davon aus, dass die Entwicklung kleinster Moleküle

hilfreiche Effekte auf den Menschen haben können. Dr. Elena Arystarkhova berichtete, dass die G947R Mutation des ATP1A3 Gens eine pathologische Leistung der Proteinpumpen und strukturelle Defekte im Golgiapparat begründeten. Die Ursachen hierfür liegen eventuell in einer internen fehlgesteuerten PH Wert Regulation. Drs. Chia Chi Liu und Helge Rasmussen von der Uni Sydney erklärten, wie oxidativer Stress die Proteinpumpe chemisch beeinflussen kann, in dem es seine Funktion behindert. Diesen Prozess sehen sie ähnlich dem Prozess einer reduzierten Na^+/K^+ ATPase in der Placenta während einer Präeklamsie. In Laborversuchen konnte man über die Aktivierung bestimmter Rezeptoren dieses Problem rückgängig machen.

Die 6.Präsentation beschäftigte sich mit therapeutischen Ansätzen und Möglichkeiten , sowohl im experimentalen als auch im klinischen Bereich. Dr. Byung Yoon Choi von der Seoul National Universität beschreibt, wie Patienten mit dem CAPOS Syndrom das Gehör wieder erlangen, wenn sie frühzeitig mit einer Cochlearimplantation versorgt werden. Auch dann, wenn der Hörnerv schon degenerativ verändert war. Dr. Elisa De Grandis von der Uni sprach über Behandlungsmöglichkeiten bei länger anhaltenden Anfällen bei AHC. Sie wies auf die Bedeutung eines individuell erstellten Notfallplans hin, und in dem die Eltern lernen, gleich zu Beginn einer Episode Medikamente wie z. B. Benzodiacepam zu geben.

In einer sehr inspirierenden Präsentation diskutierte Dr. Sam John von der Universität Melbourne die Vorteile eines Gehirn Computers, der eines Tages den Betroffenen, die Lähmungen oder andere neurologische Störungen haben, diese über die Gedanken zu kontrollieren. Dr. Jinsong Bian von der Uni Shenzen hat über die Ergebnisse aus der Parkinsonforschung berichtet, daß in Tierversuchen das Stabilisieren des ATP1A1 Gens mit einem therapeutischen Antikörper die Symptome deutlich reduzierte. Dies könnte einen nicht medikamentösen Behandlungsansatz eröffnen.

Die letzte wissenschaftliche Sitzung, Sitzung 7, konzentrierte sich auf neue genetische Technologien. Dr. Alexander Sousa präsentierte bahnbrechende Arbeiten zur Korrektur von fünf ATP1A3-Mutationen in menschlichen Zellen und zwei in Mäusen mithilfe von Base- und Prime-Editing. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptome bei den behandelten Tieren. Diese im August 2025 veröffentlichte Studie liefert erste Beweise dafür, dass Genom-Editing eine realistische Behandlungsmethode für ATP1A3-bedingte Krankheiten werden könnte. Dr. Daniel Calame vom Baylor College of Medicine diskutierte eine seltene Kategorie von ATP1A3-Varianten, die das RNA-Spleißen beeinflussen. Diese „Spleißstellen“-Mutationen sind ungewöhnlich und ihre Auswirkungen sind noch nicht vollständig verstanden. Es bedarf weiterer Forschung, um ihre Rolle bei Krankheiten zu bestimmen. Dr. Erin Heinzen von der University of North Carolina schloss die Sitzung mit einem Vortrag über neue genomweite Screening-Methoden mithilfe der CRISPR-Technologie, um andere Gene zu identifizieren, die Krankheitsmechanismen beeinflussen – ein Ansatz, der in Zukunft neue therapeutische Ziele aufzeigen könnte.

Das Treffen endete mit mehreren Vorträgen zu globalen Advocacy Bemühungen. Nina Frost, Mitbegründerin und Präsidentin von Rare Hope (ehemals Hope for Annabel), präsentierte Ergebnisse aus Patientenstudien, die darauf abzielen, die bedeutsamsten Krankheitserfahrungen aus der Sicht der Familien zu identifizieren. Diese Arbeit zielt darauf ab, Forscher zu den Ergebnissen zu führen, die für die Patienten am wichtigsten sind. Simon Frost, Mitbegründer von Rare Hope und Präsident von CURE AHC, beschrieb eine Vision zur Beschleunigung der Forschung zu seltenen Krankheiten durch gemeinsame Plattformen, die eine krankheitsübergreifende Zusammenarbeit ermöglichen, Doppelarbeit reduzieren und Entdeckungen beschleunigen. Rémi Orhand, Präsident der französischen AHC-Familienvereinigung, und Patientenanwältin Mirjana Pavlicek beschrieben, wie die

neu gegründete AHC Federation of Europe 14 nationale Organisationen zusammenbringt, die über 300 Familien vertreten, um die Interessenvertretung, das Fundraising und die Patientenrekrutierung für die Forschung zu stärken.

Das Symposium endete mit der Ankündigung, dass das 14. ATP1A3 in Disease Symposium im Jahr 2026 in Paris stattfinden wird. Damit wird die globale Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern, Klinikern und Familien fortgesetzt, die daran arbeiten, ATP1A3-bedingte Krankheiten besser zu verstehen und zu behandeln