

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

Resumen del 12º Simposio sobre ATP1A3

14 – 15 de noviembre 2024



El 12º Simposio sobre ATP1A3 (ATP1A3 in Disease) reunió a investigadores, profesionales, sanitarios, pacientes y familias de todo el mundo en el histórico Recinte Modernista de Sant Pau, en Barcelona.

Durante dos jornadas, 97 asistentes presenciales y 36 participantes virtuales procedentes de 21 países compartieron los últimos avances científicos, experiencias clínicas e iniciativas de apoyo a la comunidad ATP1A3.

La conferencia fue organizada por la Asociación Española de Hemiplejía Alternante (AESHA) con la colaboración de fundaciones internacionales comprometidas con la investigación y la concienciación sobre la AHC.

El simposio se estructuró en torno a cuatro temas principales: **ciencia básica, aplicaciones terapéuticas, enfoques clínicos y la concienciación global sobre las enfermedades raras.**

La última noche, una cena de grupo puso el broche final al encuentro con animadas actuaciones musicales en directo – incluyendo rumba catalana y una interpretación espontánea de Elwin Lentze de su canción *One in a Million* – así como una exhibición de *castellers*. Estas torres humanas simbolizaron la unidad, la fuerza y la cooperación, reflejando el esfuerzo conjunto de la comunidad ATP1A3 por impulsar la investigación científica, mejorar atención clínica y defender los intereses de los pacientes y las familias afectados. Los asistentes terminaron el simposio con nuevos conocimientos, inspiración renovada y un fuerte sentimiento de comunidad.

Este breve resumen general del simposio excluye detalles potencialmente sensibles de resultados no publicados.

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

Descifrando ATP1A3

La investigación básica ocupó un lugar central durante el simposio, con ocho ponencias dedicadas a profundizar en los mecanismos biológicos y genéticos de los trastornos relacionados con ATP1A3.

Uno de los temas destacados fue la despolarización propagada —anteriormente conocida como depresión cortical propagada—, un fenómeno que podría desempeñar un papel clave en explicar los episodios paroxísticos característicos de la AHC.

Arn van den Maagdenberg (Universidad de Leiden) presentó los estudios realizados en modelos con portadores de las dos mutaciones recurrentes D801N y E815K, mostrando cómo este mecanismo se relaciona con alteraciones del comportamiento, algunas de ellas potencialmente letales.

Georgii Krivoshein presentó resultados de investigaciones complementarias que también revelaron indicios de patrones de sueño anómalos.

Otras presentaciones de ciencia básica se centraron en las propiedades estructurales y los estados funcionales de ATP1A3 y las bombas de sodio-potasio.

Mads Christensen (Universidad de Aarhus) compartió información sobre las estructuras a nivel atómico de ATP1A3 y las proteínas relacionadas ATP1A1 y ATP1A2. La información estructural disponible sobre diferentes conformaciones de las proteínas no explicó completamente las diferencias funcionales entre ellas, pero trabajos experimentales adicionales (estudios de equilibrio conformacional) proporcionaron una visión más profunda de por qué las diferentes bombas tienen afinidades de unión al sodio distintas. También presentó información estructural sobre una mutación de AHC (Q140L) y explicó que otras mutaciones han sido difíciles de estudiar.

Pablo Artigas (Universidad Tecnológica de Texas) compartió sus hallazgos sobre mutaciones patogénicas en el gen ATP1A1. Presentó evidencia de estudios de una persona sana, sin signos de enfermedad neurológica, con una mutación truncante en este gen. Esta observación, junto con la evidencia de estudios en ratones knockout, sugiere que los trastornos neurológicos relacionados con ATP1A1 no se deben únicamente a la pérdida de una copia del gen. Su trabajo podría sugerir un mecanismo tóxico de ganancia de función, pero se necesita más investigación para probar esta hipótesis.

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

Otras charlas de ciencia básica se centraron en genética humana, biología celular y el uso de modelos animales invertebrados. **Erin Heinzen** (Universidad de Carolina del Norte) presentó una revisión del panorama genético de AHC, que destacó descubrimientos recientes sobre genes distintos a ATP1A3 que están asociados con condiciones similares a AHC. Estos otros genes incluyen ATP1A2 (una causa conocida de migraña hemipléjica familiar), RHOBTB2, CHD2, ANK3, SCN2A y CLND2. ATP1A3 sigue siendo el gen más frecuentemente identificado en AHC, pero los otros genes ofrecen perspectivas adicionales sobre posibles mecanismos de la enfermedad.

Nuevas perspectivas sobre los mecanismos biológicos celulares de AHC y parkinsonismo-distonía de inicio rápido (RDP) fueron compartidas por **Kathleen Sweadner** (Massachusetts General Hospital). Las mutaciones de ATP1A3 asociadas con RDP no parecen alterar el transporte de proteínas dentro de las células. En cambio, las mutaciones asociadas con trastornos graves infantiles relacionados con ATP1A3 parecen causar un mal plegamiento de la proteína, lo que la bloquea dentro de las células en una estructura llamada retículo endoplásmico, desencadenando respuestas celulares que conducen a la muerte celular. Un mecanismo similar podría ocurrir con las mutaciones de ATP1A3 asociadas con debilidad inducida por fiebre (FIPWE) y encefalopatía recurrente con ataxia cerebelosa (RECA), que solo ocurren cuando la temperatura aumenta. Por último, la Dra. Sweadner presentó nuevos hallazgos que sugieren que algunas mutaciones asociadas a AHC pueden causar cambios estructurales en el aparato de Golgi, importante para el procesamiento de proteínas.

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

De la investigación a las aplicaciones terapéuticas

La traslación de los descubrimientos científicos hacia posibles tratamientos fue otro de los ejes centrales del simposio. Las sesiones dedicadas a este ámbito mostraron avances prometedores en terapias génicas, reutilización de fármacos y diseño de ensayos clínicos para los trastornos relacionados con ATP1A3.

Los modelos de ratones genéticamente modificados portadores de las mutaciones D801N y E815K en ATP1A3 continúan desempeñando un papel fundamental en esta investigación. **Markus Terrey** del Jackson Laboratory presentó actualizaciones de plataformas importantes para probar posibles terapias génicas y explorar biomarcadores bioquímicos de la enfermedad.

Un uso innovador de estos modelos fue compartido por **Alex Sousa** del Broad Institute, quien desarrolló tecnologías para corregir mutaciones de ATP1A3 utilizando técnicas de edición de bases y edición primaria. Estas tecnologías han mostrado alta eficiencia en la corrección permanente de mutaciones en ratones y líneas celulares humanas, asociadas a mejoras medibles en la supervivencia y la función motora.

En presentaciones separadas, **Al George** (Universidad Northwestern) y **Aubrie Soucy** (Hospital Infantil de Boston) discutieron los avances en el desarrollo de oligonucleótidos antisentido (ASO) dirigidos a las mutaciones E815K en neuronas humanas. El Dr. George proporcionó una actualización sobre los trabajos en curso para demostrar la eficacia y seguridad, mientras que la Sra. Soucy explicó los pasos necesarios para llevar esta terapia a ensayos clínicos en pacientes.

Además de las terapias génicas, el simposio incluyó charlas de tres ponentes que compartieron avances en la prueba de medicamentos existentes o experimentales para tratar los trastornos relacionados con ATP1A3.

Jacqueline Alves (Universidad Federal de Goiás, Brasil) compartió resultados de estudios en curso con un derivado químico del medicamento cardíaco digoxina (BD-15) que activa ATP1A3. Este medicamento experimental aumenta la actividad enzimática de ATP1A3 en ratas y ratones, incluido el modelo Myskin (Myk) de AHC. La Dra. Alves también destacó los esfuerzos de divulgación en la comunidad brasileña de AHC, que actualmente incluye 22 niños con mutaciones identificadas de ATP1A3.

Danilo Tiziano (Universidad Católica del Sagrado Corazón) informó sobre esfuerzos para identificar medicamentos existentes y aprobados que puedan ser reutilizados para tratar AHC. A través del análisis de una biblioteca de más de 500 medicamentos

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

aprobados, identificaron uno con efectos beneficiosos sin toxicidad en el modelo murino D801N de AHC, aunque enfrentaron desafíos para encontrar un socio farmacéutico para avanzar hacia ensayos clínicos.

Además, **Quentin Weiniarz** (Hospital Pitié Salpêtrière, París) presentó el diseño y la justificación de un ensayo clínico en curso que evalúa la eficacia del oxígeno para interrumpir ataques paroxísticos en AHC. Este ensayo, motivado por observaciones de que el oxígeno puede acortar la duración de los ataques, busca determinar si la administración temprana durante un episodio puede terminarlo. El ensayo pretende reclutar 24 participantes hacia 2025.

Cuando se identifica un nuevo medicamento experimental, el siguiente paso son los ensayos clínicos, que son particularmente desafiantes en enfermedades raras. **Victoria de Felipe** (UMC Utrecht) ofreció una visión general sobre diseños de ensayos clínicos, destacando que los ensayos controlados aleatorios (RCT) proporcionan el nivel más alto de evidencia, aunque son poco prácticos para enfermedades raras. Alternativamente, propuso diseños como el ensayo "n-de-1" agregado, que permite a cada participante actuar como su propio control, con ciclos aleatorios de placebo o medicamento.

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

Enfoques clínicos

Varias presentaciones abordaron aspectos clínicos de los trastornos relacionados con ATP1A3, incluyendo fenotipos, medidas estandarizadas de episodios, resultados clínicos, gestión médica y la búsqueda de biomarcadores.

Esther Lasheras y **Jaume Campistol** (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona [SJD]) discutieron su experiencia de casi una década en la transición de niños con trastornos neurológicos raros desde atención pediátrica a servicios médicos para adultos.

Representando también al SJD, **Begoña Nafria** presentó el programa UNICAS, que personaliza tratamientos para enfermedades raras, mientras que **Joan Gilbert** mostró cómo la inteligencia artificial está transformando el diagnóstico de enfermedades raras.

Eleni Pangiotakaki (Hospital Universitario de Lyon) enfatizó el continuo crecimiento del espectro de trastornos asociados con mutaciones de ATP1A3, que a menudo comparten características superpuestas.

Laia Villalta (SJD) revisó problemas conductuales comunes en más del 50 % de los casos de AHC, observando que aproximadamente el 30 % presentan rasgos del espectro autista, aunque no siempre cumplen los criterios diagnósticos.

Juan Ortigoza-Escobar (SJD) ofreció una visión general de los trastornos del movimiento en AHC y su manejo. En AHC, se observan trastornos tanto hipercinéticos como hipocinéticos, lo que llevó al concepto de que la enfermedad puede manifestar aspectos "blandos" (por ejemplo, hipotonía, episodios plégicos) y "rígidos" (por ejemplo, distonía). El tratamiento agudo involucra diversos medicamentos, mientras que la gestión a largo plazo depende de evitar factores desencadenantes de los episodios.

Mohamad Mikati (Universidad de Duke) presentó resultados sobre los desenlaces a largo plazo en AHC, basados en el estudio Observ-AHC, un proyecto internacional y prospectivo que siguió a 115 pacientes, incluidos niños y adultos, durante hasta 36 meses con seis medidas validadas de resultados. Compartió que no todos los aspectos de AHC son progresivos y que algunos, pero no todos, los rasgos de la enfermedad están influenciados por la edad.

Andrew Landstrom, cardiólogo de la Universidad de Duke, discutió las manifestaciones cardíacas de AHC, que incluyen el síndrome QT corto asociado con la mutación D801N. Esta condición predispone a arritmias cardíacas potencialmente mortales, y el estudio sugirió recomendaciones clínicas, como realizar

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

electrocardiogramas regulares y evitar medicamentos que puedan agravar el problema, incluyendo bloqueadores beta.

Elisa de Grandis (Universidad de Génova) presentó un enfoque estandarizado para caracterizar y medir las características clínicas de AHC. Lidera una colaboración multinacional (TREAT-AHC) que desarrolla una escala de severidad específica para AHC, la cual mostró excelente fiabilidad entre evaluadores y utilidad para ensayos clínicos futuros.

12th SYMPOSIUM ON ATP1A3 IN DISEASE

14 – 15 November
2024

Espai Modernista Sant Pau
Barcelona
Spain

Sensibilización Global de Enfermedades Raras

El simposio también destacó la importancia de la defensa de la investigación y la concienciación sobre enfermedades raras.

Simon Frost (CureAHC, Hope for Anabel) pronunció una conferencia magistral destacando que las enfermedades raras afectan a millones de personas en todo el mundo. Un desafío significativo es el tiempo promedio para el diagnóstico, que es de seis años. Compartió la experiencia de su familia con AHC, incluida una demora de dos años en el diagnóstico de su hija. Promovió un enfoque universal basado en la secuenciación completa del genoma combinada con un fenotipado clínico detallado, analizados por inteligencia artificial, y mencionó iniciativas como la Alianza de Respuestas Genómicas para la Salud Infantil.

Chris Boshoff (NINDS, EE. UU.) presentó la red UrGENT (Terapia Génica Ultrarara), creada para abordar los desafíos de financiar terapias génicas innovadoras en enfermedades raras. UrGENT busca apoyar la transición de candidatos validados preclínicamente hacia ensayos clínicos. Ya ha financiado cinco proyectos, incluidos tratamientos basados en AAV y oligonucleótidos antisentido.

Finalmente, representantes de fundaciones y consorcios AHC presentaron sus esfuerzos. **Nina Frost** (Hope for Anabel) compartió los resultados de una encuesta que identificó como prioridades reducir la carga de los episodios pléjicos y el riesgo de eventos que amenacen la vida. **Siggi Johannesson** (Federación Europea de AHC) destacó la urgencia en la búsqueda de curas. **Alexis Arzimanoglou** (SJD) describió las contribuciones de las Redes de Referencia Europeas al avance del cuidado clínico y la investigación en trastornos neurológicos raros.

