

Compte-rendu de la conférence sur ATP1A3 (par Dr George-NL)

Le 3eme symposium sur ATP1A3 dans les maladies a eu lieu les 29 et 30 août 2014 à Lunteren, Pays-Bas. La réunion s'est tenue conjointement avec le 1er jour de la 14eme conférence internationale sur l'ATPase Na/k. Cet arrangement commun était destiné à stimuler les discussions entre les cliniciens, les généticiens et les scientifiques travaillant sur ces gènes et sur les troubles associés. Durant cette conférence de deux jours, il fut tout à fait évident que se mêlaient les chercheurs experts sur les aspects scientifiques les plus basiques de ATP1A3 et d'autres plus focalisés sur l'AHC et les autres maladies qui s'y rapportent. Dans l'ensemble, cette conférence a été jugée comme très réussie.

Des progrès ont été réalisés dans plusieurs domaines importants, comprenant des avancées dans la reconnaissance d'une gamme élargie de troubles cliniques associés aux mutations d'ATP1A3, le développement et la caractérisation de divers modèles de souris AHC, la poursuite des progrès vers la compréhension du défaut moléculaire de base sous-jacent à AHC et RDP, et des travaux préliminaires visant à identifier de potentiels traitements.

Le soir précédant la conférence, un dîner de groupe suivi d'un programme court permit aux parents et aux chercheurs d'échanger leurs idées. Il y eut une brève discussion sur l'intérêt potentiel de la marijuana médicinale ou des cannabidiols dans le traitement de l'AHC, une idée encouragée par la tendance actuelle à les utiliser pour traiter l'épilepsie. Les autres sujets qui retinrent l'attention furent le besoin de davantage de recherche sur les aspects du comportement dans l'AHC, les raisons du soulagement des symptômes par le sommeil et la nécessité de comprendre les mécanismes des déclencheurs. Le programme se termina par la projection de vidéos produites par la fondation AHC islandaise pour sensibiliser le public à cette maladie.

Progrès dans la définition du spectre clinique des maladies d'ATP1A3

De nouveaux sous-ensembles d'ATP1A3 ont été révélés lors de la conférence. Le trouble appelé CAPOS a été diagnostiqué dans plusieurs familles. Toutes les familles ont la même mutation d'ATP1A3. Contrairement à AHC et RDP dans lesquelles la plupart des mutations sont « de novo », cette mutation peut être transmise au sein des familles. Bien que CAPOS ait été décrit comme une entité distincte, il y a aussi l'évidence d'un chevauchement clinique avec AHC et RDP.

Il est possible qu'il y ait d'autres entités cliniques associées aux mutations d'ATP1A3. Trois cas ont été présentés avec un large éventail de symptômes neurologiques qui ont été portés à l'attention des chercheurs en raison d'une découverte fortuite de mutations d'ATP1A3. Ces nouveaux cas suggèrent un spectre clinique plus large des maladies associées à ATP1A3.

Un présentateur a discuté l'éventuelle apparition d'une activité électrique anormale dans les cœurs des patients AHC. Une étude approfondie d'électrocardiogrammes (ECG) a révélé des anomalies évocatrices parmi les patients, bien que la signification clinique de ces résultats ne soit pas claire.

Il y a maintenant plus de 70 mutations connues d'ATP1A3 et la suggestion de créer un site web pour collecter les informations concernant ces découvertes fut adoptée par le groupe. Il reste un petit ensemble de patients AHC et RDP chez lesquels aucune mutation d'ATP1A3 n'a été découverte et des travaux sont en cours pour rechercher un second gène AHC dans ces familles.

Progrès dans la compréhension des défauts moléculaires

Plusieurs groupes ont utilisé des modèles cellulaires variés pour comprendre les défauts moléculaires de base causés par les mutations d'ATP1A3. Le consensus qui en ressort apparaît être que les mutations associées avec AHC et RDP provoquent principalement des pertes de fonction. De plus, il se peut que certaines propriétés de la protéine de la pompe ATP1A3 soient préservées dans certains cas et cela alimente la spéculation sur des mécanismes responsables de la gravité clinique plus importante de certaines mutations comme E815K. Il y a déjà eu des essais préliminaires pour identifier des médicaments qui pourraient restaurer la fonction de ATP1A3.

Progrès avec des modèles de souris

Des travaux passionnants ont été présentés à la conférence, relatifs au développement et à la caractérisation de modèles de souris AHC. Trois groupes travaillent actuellement sur des études diverses impliquant des modèles de souris et on espère qu'ils pourront nous en dire plus à l'avenir.

Progrès pour un travail d'équipe

Tout au long de la conférence, l'accent a été mis par les présentateurs et les participants sur le fait de travailler ensemble autant que possible. Ces travaux comprenaient l'élaboration de lignes directrices consensuelles pour les tests génétiques et la gestion clinique, et la définition d'indices mesurables des symptômes et des résultats cliniques. Dr ROSEWICH informa le groupe du travail entamé lors de la conférence des familles AHCF, en Juin 2014, pour rédiger un document consensuel sur la gestion de l'AHC et de la RDP en invitant le reste de la communauté de recherche à y contribuer.

Il y eut une vive discussion à propos des stratégies de collecte de fonds mais on ne fit pas de recommandations particulières.

Prochaine conférence

La planification pour le 4eme symposium sur ATP1A3 dans les maladies est en cours pour qu'elle ait lieu à Bethesda la dernière semaine d'août 2015. Une petite subvention a été sollicitée pour aider à financer la conférence.