

8° simposio “ATP1A3 In Disease” - Reykjavik, 3-4.10.2019

Relazione a cura del gruppo di ricerca dell'Istituto di Genetica Medica dell'Università Cattolica del S. Cuore - Roma

(F. D. Tiziano, E. Abiusi, A. Novelli)

Il simposio ha evidenziato alcuni progressi nello studio delle sindromi *ATP1A3* dal punto di vista clinico, biomolecolare, genetico e del trattamento.

Dal punto di vista clinico sono stati presentati i dati preliminari di alcuni studi relativi agli aspetti psichiatrici e riabilitativi dell'emiplegia alternante. Ad esempio è stata proposta una prima classificazione del disturbo del movimento nei pazienti affetti da AHC. La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio presentavano, oltre all'ipotonìa, distonia e/o corea, disartria e progressiva regressione delle funzioni motorie.

E' stata anche proposta una modifica dei criteri diagnostici per l'AHC, ad oggi basata su quelli stabiliti alla metà degli anni '70 da Aicardi, usati spesso come criterio di scelta per l'effettuazione del test genetico di *ATP1A3*. E' stato suggerito di aggiungere ai criteri clinici esami di *imaging* metabolico, EEG ed RM, che sono più spesso normali nei pazienti AHC. Alcuni studi hanno messo in evidenza anomalie RM abbastanza ricorrenti in alcuni pazienti, quali atrofia cerebellare, della corteccia frontale, perdita di sostanza bianca, assottigliamento del corpo calloso e sclerosi bilaterale dell'ippocampo. Il gruppo francese che ha riportato le anomalie RM sta valutando possibili correlazioni con la variante di *ATP1A3*, la presentazione clinica e/o la gravità della condizione.

Sono stati presentati anche alcuni dati relativi alla struttura e ai meccanismi di azione della pompa sodio potassio (Na^+/K^+ -ATPase) e come le varie mutazioni a carico del gene *ATP1A3* possano influenzarne il normale funzionamento. Mediante modelli computazionali è stato dimostrato che le varianti D801N e E815K riducono l'affinità della proteina per gli ioni (Na^+ e K^+) e la stabilità strutturale in almeno uno degli stati conformazionali.

Alcuni studi *in vitro* hanno evidenziato diverse alterazioni cellulari associate alle differenti mutazioni di *ATP1A3*: inattivazione, cambiamenti nella cinetica degli enzimi e anomalie durante la biosintesi della isoforma neuronale $\alpha 3$.

Modelli cellulari di malattia sono stati anche utilizzati per individuare nuovi approcci terapeutici. Sono state ingegnerizzate cellule staminali pluripotenti (iPSCs) da pazienti con le tre più comuni mutazioni di AHC. La caratterizzazione della densità sinaptica e della morfologia neuronale durante la differenziazione *in vitro* di queste cellule consente di comprendere le differenze funzionali durante il neurosviluppo e conseguentemente identificare nuovi bersagli terapeutici. Le iPSCs sono state anche utilizzate per studiare le cause della diversa risposta dei pazienti a seguito del trattamento con la flunarizina; i risultati hanno suggerito che le cellule presentano dei meccanismi autonomi che possono portare ad una diversa risposta clinica al farmaco.

Sempre più in questi anni si sta facendo strada l'idea di utilizzare la *gene therapy* come valido approccio terapeutico per l'AHC. Questa metodica prevede l'utilizzo di virus adeno-associati come vettori terapeutici. Sono in corso anche degli *screening* volti all'individuazione di nuovi farmaci che agiscano sulle P-type ATPase (in grado di regolare il trasporto di ioni e lipidi nelle cellule) e di molecole in grado di ripristinare i normali livelli di Na^+ e Ca^{2+} .

(Revisione del testo a cura di F. Franchini, vice presidente A.I.S.EA)