

Cure KCNH1 Foundation

Konferencja rodzinna i profesjonalna Cure KCNH1 2026

Tekst programu

W tym programie

str. 3	Mapa miejsca powitalnego
str. 4	Harmonogram wydarzeń -
str. 5-7	Biogram prelegenta
str. 8-12	Streszczenia sesji
str. 13-16	Słowniczek terminów
s. 17-19	naukowych Dodatkowe
str. 20	zasoby
s. 21-23	Puste strony na notatki

Podziękowania dla naszych sponsorów

Biohub

ARIA: Dostosowanie badań do wpływu

Autism Foundation Inc.

Do naszych niesamowitych wolontariuszy i partnerów: DZIĘKUJEMY!

Wydarzenie jest tak silne, jak społeczność za nim, a my nie moglibyśmy tego zrobić bez waszego poświęcony czas, energię i zasoby. To Ty sprawiłeś, że magia się wydarzyła!

Witamy

Witamy na pierwszej w historii konferencji Cure KCNH1 Family and Professional Conference!

Bez względu na to, jak daleko byś tu przebywał, czy to przez ocean, na kontynencie, czy z W następnej dzielnicy, jesteśmy niezmiernie szczęśliwi, że wyruszyłeś w podróż, aby wziąć udział w tym pierwszym międzynarodowym spotkaniu społeczności KCNH1. To kamień milowy dla nas wszystkich!

Przez tak długi czas ta społeczność żyła w skrzynkach odbiorczych, spotkaniach Zoom i wiadomościach na Facebooku. W ten weekend wreszcie możemy zamienić ekran na uścisk dłoni, rozmowę, uścisk. Nie moglibyśmy być bardziej podekscytowani tym, co przyniesie te kilka dni: okazją do spotkania twarzą w twarz, wymiany pomysłów, wymiany doświadczeń i prawdziwego poznania się, nie tylko jako imiona w e-mailu lub twarze na ekranie, ale jako rodziny, klinicyści, badacze, adwokaci i przyjaciele, którzy razem tworzą KCNH1

Będzie to weekend nauki, współpracy i współpracy. Mamy nadzieję, że opuścisz tę konferencję z głębszym zrozumieniem KCNH1 niż wtedy, gdy przybyłeś tutaj. Mamy nadzieję, że badacze odejdą z nowymi pytaniami, nowymi pomysłami i nowymi współpracownikami. Mamy nadzieję, że klinicyści opuszczą szpital z nowymi spostrzeżeniami, które mogą pomóc w opiece nad pacjentami. I mamy nadzieję, że rodziny wyjadą z większym poczuciem wiedzy,
wiesz i nadzieia

Dziękujemy, że jesteś. Dziękujemy za podzielenie się swoimi doświadczeniami, wiedzą, pomysłami i zaangażowanie w tę społeczność. Niech to będzie niezapomniany weekend!

Mapa obiektu

Mapa miejsca znajduje się na stronie 4 drukowanego programu. Jest to obraz bez tekstu do przetłumaczenia. Wszystkie sesje odbędą się w Studio DE, a posiłki odbędą się w Galerii.

Harmonogram

wydarzeń

Piątek, 25 września: Witamy

5:00-7:00 po
południu

Rejestracja rodzinna i mikser powitalny

Sobota, 26 września: Dzień

09:00

Powitanie / Uwagi wstępne

Michaëlle Jinnette

9:10

Wprowadzenie do genetyki i metod leczenia KCNH1

Ali Rosenberg

10:30

**Pozyskiwanie funduszy na badania
KCNH1**

Dolan Brian

11:15

"Ptaki z piór" Grupa dyskusyjna

Grupy dyskusyjne oparte na języku/wieku

12:00

Obiad

1:00 po
południu

Pytania i odpowiedzi z dr Price Tipping, neurologiem i tatą KCNH1

Napiwki cenowe

1:30 po
południu

**Wyniki badania rejestrowego i kolejne
kroki**

Malin Zaddach i Leonie Nicolai

2:15
wieczorem

**Objawy zaburzeń związanych z KCNH1-Related jamie ustnej i
stomatologii**

Nhat Minh Do

2:45 po
południu

Możliwość udziału w badaniu

Zespół Cure KCNH1

4:00
wieczorem

**Aktywność związana z budowaniem
społeczności**

6:30
wieczorem

Kolacja dla

członków zespołu

Niedziela, 27 września: Sympozjum

08:00 **Wprowadzeni**

8:15 **Sesja 1: Modele chorób i mechanizmy**
Reżyseria Malin Zaddach

Badania funkcjonalne wariantów KCNH1 w oocytach *Xenopus*
Luis Pardo

Badania funkcjonalne wariantów KCNH1 w hodowanych komórkach ludzkich i neuronach
Al George

Odpowiedzi specyficzne dla wariantu na imipraminę w padaczce KCNH1-related
Oleg Vinogradov

Nowatorski model myszy dla nawracającego wariantu KCNH1-p.R357Q
Jennifer Kearney

Nowy model myszy KCNH1 pochodzący od pacjenta: mysz humanizowana P560S i związane z nią fenotypy
Matt Simon (nagranie)

Wczesne nieprawidłowości behawioralne i mózgowe w modelu myszy KCNH1 P560S
Matt Weston

09:40 **Przerwa na**

10:05 **Sesja 2: Postępy terapeutyczne**
Prowadzenie: Jennifer Kearney

Wpływ imipraminy na warianty KCNH1
Andrea Alcaraz

Antysensowna terapia oligonukleotydowa odwraca KCNH1 DEE u ludzkich neuronów i myszy
Evangelos Kiskinis

Opracowanie ASO dla KCNH1
Olivia Kim-McManus (nagranie)

Edycja podstawowa dla KCNH1 R357Q
Al George

Postępowanie w przypadku zaburzeń związanych z KCNH1-related
Agnès Bloch

Wyniki rejestru naturalnego KCNH1 jako podstawa przyszłych badań klinicznych
Malin Zaddach

11:25 **Panel pacjenta/specjalisty „Ask Me Anything”**
Malin Zaddach, Al George, dolar Breanne

12:00 **Zdjęcie**

12:15 **Lunch i uwagi końcowe**

2:00-5:00 po południu **Zbadaj Okrągły stół i Godzina koktajlowa**
Otwarte dla badaczy i klinicystów

O naszych

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz jest doktorantem w Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences w Getyndze w Niemczech. Uzyskała tytuł licencjata w dziedzinie biochemii na Universidad Autónoma de Madrid oraz tytuł magistra w dziedzinie neuronauki na Universidad Complutense de Madrid, zanim dołączyła do International Max Planck Research School (IMPRS) w zakresie neuronauk. Jej badania koncentrują się na funkcjonalnej charakterystyce wariantów KCNH1 związanych z chorobą przy użyciu dwuelektrodowego zacisku napięciowego w oocytach *Xenopus laevis*. Interesuje ją, w jaki sposób te warianty zmieniają funkcję kanału Kv10.1 i w ocenie ich reakcji na imipraminę, trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, który został ponownie wykorzystany w leczeniu chorób neurorozwojowych KCNH1-associated, aby wspierać rodziny w bardziej

Dr Agnès Bloch-Zupan

Dr Agnès Bloch-Zupan jest profesorem biologii jamy ustnej na Wydziale Stomatologii Uniwersytetu w Strasburgu we Francji. Koordynuje Centrum Referencyjne ds. Rzadkich Chorób Jamy Ustnej, CRMR O-RARES w Szpitalach Uniwersyteckich w Strasburgu oraz powiązaną francuską sieć. Stworzyła i przewodniczy komitetowi naukowemu bazy danych D(4)/fenodent (www.phenodent.org), a także narzędziu do diagnostyki genetycznej NGS GenoDENT. W swoim szpitalu kieruje portfelem powiązanym z europejską siecią referencyjną ERN CRANIO, gdzie kieruje podgrupą dotyczącą stomatologicznych wad rozwojowych. Prowadzi badania translacyjne nad chorobami rzadkimi i ich mimiką w Instytucie Genetyki oraz Biologii Molekularnej i Komórkowej w Strasburgu z wykorzystaniem różnych modeli. Rozwija e-narzędzia wykorzystujące sztuczną inteligencję do projektowania wirtualnego eksperta

Dolar breanny

Breanne Dollar jest mamą KCNH1. Kiedy jej córka Hazel została zdiagnozowana, zaczęła szukać odpowiedzi i czuje się szczęśliwa, że znalazła społeczność z innymi opiekunami KCNH1. Dziś jest Community Engagement Coordinator w Cure KCNH1 Foundation, gdzie służy rodzinom, które ją powitały. Jej praca obejmuje zasięg rodziny, biuletyn Fundacji i kanały społecznościowe, zbiórki funduszy społeczności oraz szczegóły planowania tej międzynarodowej konferencji. Pomaga również w opracowaniu programów i zasobów Fundacji dla rodzin, w tym programów dla rodzeństwa stworzonych na tę konferencję. Mieszka w Calgary w Kanadzie z mężem i dwiema córkami.

Poza pracą można znaleźć ją tworzącą w kuchni, grającą w golfa lub spędzającą czas z rodziną.

Dr Alfred George

Dr Alfred George jest profesorem i kierownikiem farmakologii na Northwestern University Feinberg School of Medicine. Był pionierem w wyjaśnianiu genetyki i patogenezы kanałopatii... zaburzeń spowodowanych mutacjami w genach kanałów jonowych. Jego praca skupia się na genetycznych zaburzeniach pobudliwości błony, w tym chorobach dotyczących mięśni, serca i mózgu, które powodują nieprawidłowe skurcze mięśni, arytmie serca, nagłą śmierć, padaczkę i powiązane zaburzenia neurorozwojowe. Dr George był zaangażowany od samego początku w dziedzinę channelopatii, wnosząc trwały wkład w odkrywanie molekularnych podstaw genetycznych dla kilku zaburzeń, wyjaśniając funkcjonalne konsekwencje setek zmutowanych kanałów jonowych i pomagając w przełożeniu odkryć na nowe strategie terapeutyczne dla tych chorób sierocych.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette jest założycielką i prezesem Cure KCNH1 Foundation. Licencjonowana Terapeutka Małżeństwa i Rodziny, posiada stopnie naukowe UC San Diego i University of San Diego. Michaelle założyła fundację po tym, jak u jej syna, Tristana, zdiagnozowano mutację KCNH1 w wieku 15 miesięcy. Dzięki wsparciu swojego zespołu i współpracowników, Michaelle zainicjowała rozwój medycyny translacyjnej oraz modeli chorób in vitro i in vivo, uruchomiła pierwszy międzynarodowy rejestr pacjentów KCNH1 i zbudowała współpracującą globalną sieć badawczą, aby przyspieszyć przekładanie odkryć naukowych na terapie modyfikujące przebieg choroby, które mogą poprawić jakość życia pacjentów i ich rodzin dotkniętych zaburzeniami KCNH1-Related.

Dr Jennifer Kearney

Dr Jennifer Kearney jest profesorem na Wydziale Farmakologii na Northwestern University Feinberg School of Medicine. Uzyskała tytuł doktora w dziedzinie neurologii i kontynuowała szkolenie podoktorskie w dziedzinie genetyki człowieka na Uniwersytecie Michigan. Jej program badawczy koncentruje się na identyfikacji i zrozumieniu czynników genetycznych, które przyczyniają się do rozwoju padaczki neurodegeneracyjnej. Aby zrozumieć, w jaki sposób zmiany genetyczne przyczyniają się do leżącej u podstaw patofizjologii, jej laboratorium opracowuje i wykorzystuje modele myszy do badań genetycznych, fizjologicznych i farmakologicznych, a także systemy in vitro i ex vivo, aby zrozumieć efekty komórkowe. Nadrzędnym celem jest przełożenie wiedzy genetycznej na lepsze metody leczenia

Dr Olivia Kim-McManus

Dr Olivia Kim-McManus jest lekarzem naukowcem i profesorem nadzwyczajnym neurologii w UCSD Rady Children's, finansowanym przez California Institute for Regenerative Medicine, National Institutes of Health/NCATS, z potrójną certyfikacją w zakresie neurologii dziecięcej, epilepsji i neurofizjologii klinicznej. Jej badania koncentrują się na odkryciu, opracowaniu i dostarczaniu ukierunkowanych precyzyjnych środków terapeutycznych w leczeniu rzadkich chorób genetycznych w neurologii, w tym terapii antysensownych oligonukleotydów (ASO) w przypadku rozwojowej encefalopatii padaczkowej, leukodystrofii i innych rzadkich wariantów przyczynowych z objawami neurologicznymi, takimi jak napady drgawkowe, autyzm oraz opóźnienie/regresja rozwojowa u

Dr Evangelos Kiskinis

Dr Evangelos Kiskinis jest profesorem nadzwyczajnym neurologii i neurologii na Northwestern University Feinberg School of Medicine. Uzyskał tytuł doktora w Imperial College London i ukończył szkolenie podoktoranckie na Uniwersytecie Harvarda, gdzie pomógł w opracowaniu modeli komórek macierzystych specyficznych dla pacjenta chorób neurodegeneracyjnych. Jego laboratorium wykorzystuje indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) do badania ALS i ciężkich padaczek pediatrycznych oraz do opracowania precyzyjnych strategii terapeutycznych. Jego badania mają na celu odkrycie mechanizmów chorobowych i określenie skutecznych metod leczenia. Dr Kiskinis służy również jako doradca dla kilku firm biotechnologicznych i organizacji non-profit

Dr Leonie Nicolai

Dr Leonie Nicolai jest pediatrą w Szpitalu Dziecięcym Dr. von Hauner, Uniwersytetu Ludwiga Maximiliana w Monachium w Niemczech, a także stypendystką neurologii dziecięcej. Jej zainteresowania kliniczne i badawcze koncentrują się na epilepsji genetycznej, ze szczególnym zainteresowaniem zaburzeniami kanału potasowego, zwłaszcza KCNH1-related. Jest aktywnie zaangażowana w opiekę kliniczną nad dziećmi z zaburzeniami KCNH1 za pośrednictwem swojej specjalistycznej kliniki epilepsji i angażuje się w poprawę diagnostyki, leczenia i zrozumienia tych rzadkich chorób. Jej badania mają na celu połączenie opieki klinicznej i nauki translacyjnej, aby poszerzyć wiedzę i poprawić wyniki dla pacjentów i rodzin dotkniętych KCNH1-

Dr Luis Pardo

Praca dr Luisa Pardo koncentruje się na kanałach potasowych, szczególnie zainteresowanych KCNH1. Jego laboratorium bada molekularne mechanizmy aktywacji kanałów i ich wpływ na zachowanie komórek w zdrowiu i chorobie. Luis Pardo jest liderem grupy w Instytucie Nauk Multidyscyplinarnych Maxa Plancka w Getyndze w Niemczech. Wcześniej był naukowcem na Wydziale Biochemii Uniwersytetu w Oviedo w Hiszpanii, po pobycie podoktorskim (1991-1993) w Katedrze kierowanej przez prof. E. Neher w Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry (Göttingen, Niemcy). Uzyskał doktorat i doktorat na Wydziale Biochemii i Biologii Molekularnej na Uniwersytecie w Oviedo

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg jest dyrektorem naukowym w Cure KCNH1 Foundation. Uzyskała tytuł doktora w dziedzinie biologii komórkowej i molekularnej na Uniwersytecie Pensylwanii i kontynuowała studia podoktoranckie na Uniwersytecie Duke. Zajmowała stanowiska w wielu sektorach naukowych, w tym w środowisku akademickim, biotechnologicznym, organizacjach badawczych i innych. Współpracuje bezpośrednio z partnerami badawczymi Fundacji, aby rozwijać naukę KCNH1, zarządzać relacjami z badaczami i prowadzić zaangażowanie naukowe. Lubi przekładać złożone odkrycia naukowe na język, który szersza społeczność może zrozumieć i na podstawie którego może działać.

Dr Matthew Simon

Dr Matthew Simon jest genetykiem molekularnym i starszym kierownikiem badań w Jackson Laboratory's Rare Disease Translational Center (RDTC). Współpracuje z grupami wsparcia pacjentów w celu przyspieszenia badań nad rzadkimi chorobami poprzez opracowywanie nowych metod terapeutycznych i modeli myszy, kwantyfikację fenotypów klinicznych i prowadzenie badań przed IND. Jego zespół prowadzi kluczowe programy dotyczące zespołu Retta, zespołu Draveta, wrodzonych zaburzeń glikozylacji, dziedzicznych paraplegii spastycznych i zaburzeń

Napiwki od dr. Price'a

Dr Price Tipping jest neurologiem i ojcem dwóch dziewczynek, jednej z KCNH1. W Cleveland Clinic, gdzie ukończył rezydencję neurologiczną i stypendium chorób neurozakaźnych, specjalizuje się w neurologii szpitalnej i zakażeniach neurologicznych. Jego badania koncentrują się na edukacji medycznej, neuroradiologii i rzadkich zakażeniach układu nerwowego; ostatnio jego zespół odkrył nowe wirusowe zapalenie mózgu u ludzi. Kiedy nie jest w szpitalu lub z dziećmi, Price lubi szkicować, malować, grać na gitarze i gotować.

Dr Oleg Vinogradov

Dr Oleg Vinogradov jest doktorem w Hertie Institute for Clinical Brain Research, pracującym na styku neuronauki doświadczalnej i obliczeniowej. Jego badania koncentrują się na sieciach neuronów pochodzących z hiPSC, hodowanych systemach neuronalnych i analizie danych neuronowych. Jest szczególnie zainteresowany zrozumieniem dysfunkcji sieci związanych z chorobą, w tym tym, w jaki sposób patogenne warianty kanału potasowego kształtują fizjologię i dynamikę sieci, oraz odkrywaniem nowych strategii terapeutycznych.

Dr Matt Weston

Dr Matt Weston jest profesorem w Fralin Biomedical Research Institute w Virginia Tech. Jego laboratorium bada, w jaki sposób warianty genów związane z padaczką dziecięcą i chorobami neurologicznymi zakłócają funkcję synaptyczną i pobudliwość nerwową. Korzystając z modeli genetycznych myszy, jego zespół bada te mechanizmy poprzez EEG in vivo, obrazowanie wapnia, elektrofizjologię całych komórek i obrazowanie na żywo w wycinkach mózgu i pierwotnych kulturach, aby odkryć, w jaki sposób warianty genów zmieniają aktywność sieciową i wywołują

Dr Malin Zaddach

Dr Malin Zaddach jest pediatrą, który ukończył specjalistyczne szkolenie w zakresie neurologii dziecięcej w Szpitalu Dziecięcym Dr. von Hauner w Monachium. Posiada tytuł licencjata w dziedzinie nauk przyrodniczych Uniwersytetu w Konstancji. Jej praca kliniczna koncentruje się na (ultra) rzadkich padaczkach genetycznych, w tym badaniach klinicznych i badaniach N-of-1 dotyczących zindywidualizowanych terapii. Współprowadzi również rejestr pacjentów KCNH1 wraz z dr. Leonie Nicolai, badanie korelacji genotypowo-fenotypowych i historii naturalnej w celu poprawy diagnozy i leczenia zaburzeń KCNH1-related.

Podsumowanie sesji 1

Badania funkcjonalne wariantów KCNH1 w oocytach *Xenopus*

Luis Pardo

Kanałopatie KCNH1 wykazują bardzo szerokie spektrum objawów. Jednym z czynników, który może wpływać na fenotyp, są specyficzne zmiany, które określony wariant KCNH1 powoduje w funkcji kanału KCNH1 (zwanego Kv10.1). Nasze laboratorium generuje modele różnych wariantów KCNH1 z wykorzystaniem komórek jajowych afrykańskiej żaby *Xenopus laevis*. Jest to prosty i solidny system, który pozwala na szybką charakterystykę głównych właściwości danego wariantu w kategoriach biofizycznych i farmakologicznych. Opiszę główne parametry, które możemy zmierzyć i ich interpretację oraz omówię to, czego nauczyliśmy się z już scharakteryzowanych wariantów.

Badania funkcjonalne wariantów KCNH1 w hodowanych komórkach ludzkich i neuronach

Al George

Niniejsza prezentacja wyjaśnia, w jaki sposób ocenia się właściwości funkcjonalne poszczególnych wariantów KCNH1 w komórkach ludzkich. Ostatnie prace naszego laboratorium wykazały, że większość wariantów KCNH1 wykazuje efekty wzmocnienia funkcji, co oznacza, że warianty działają jako kanały potasowe o większej niż oczekiwano aktywności. Ten efekt wzmocnienia funkcji zmienia podstawową właściwość komórek, zwaną spoczynkowym potencjałem błonowym, który jest podstawowym poziomem aktywności elektrycznej. Zaobserwowaliśmy ten efekt zarówno w hodowanych komórkach

Odpowiedzi specyficzne dla wariantów na imipraminę w padaczce KCNH1-related

Oleg Vinogradov

Imipramina, starszy lek przeciwdepresyjny pierwotnie zatwierdzony w 1959 roku, hamuje Kv10.1 w laboratorium i jest sugerowany jako możliwe leczenie zaburzeń KCNH1-related. Przedstawiamy dwa uzupełniające badania. Po pierwsze, wykazaliśmy, że imipramina zmniejszała nadmierną aktywność elektryczną w neuronach pochodzących z indukowanych przez człowieka pluripotencjalnych komórek macierzystych niosących wariant P560S lub R357Q KCNH1, chociaż skuteczne stężenie różniło się między wariantami. Przedstawiono również wyniki badań laboratoryjnych i klinicznych dla wariantu K199R, który zwiększa aktywację KCNH1 poprzez inny mechanizm niż inne warianty i dlatego może reagować inaczej na imipraminę. Nasze odkrycia potwierdzają, że specyficzne dla wariantu, mechanizmy biofizyczne kształtują odpowiedź na lek w padaczce KCNH1-related, co sugeruje, że efekt jest taki sam w zależności od wariantu u pacjenta.

Nowy model myszy dla nawracającego wariantu KCNH1-p.R357Q

Jennifer Kearney

Mysie modele choroby są ważne jako narzędzia badawcze. Są one wykorzystywane do badania podstawowych skutków choroby i mutacji genetycznych specyficznych dla pacjenta. Modele myszy są również wykorzystywane jako surogaty do testowania podejść terapeutycznych. Ta prezentacja przedstawi model myszy KCNH1-p.R357Q i zademonstruje jego zastosowanie do testowania nowej terapii precyzyjnej

Nowy model myszy KCNH1 pochodzący od pacjenta; Mysz humanizowana P560S i jej fenotyp

Matt Weston

Aby lepiej zrozumieć i leczyć problemy neurologiczne związane z zaburzeniem rozwojowym spowodowanym przez wzmocnienie funkcji KCNH1, badamy zmiany w aktywności mózgu i zachowaniu

KCNH1 P560S w modelu myszy. Odkryliśmy, że rozwijające się myszy P560S pozostają w tyle za normalnymi myszami pod względem wagi i umiejętności motorycznych. Problemy te utrzymują się u dorastających i młodych dorosłych myszy P560S, gdzie również obserwujemy zmiany w aktywności mózgu za pomocą monitorowania EEG. Te nieprawidłowości sprawiają, że mysz P560S jest cennym modelem choroby KCNH1, który można wykorzystać do testowania nowych terapii w punktów czasowych, które są zgodne z początkiem choroby.

Wpływ imipraminy na warianty KCNH1

Andrea Alcaraz

Mutacje w KCNH1, genie kodującym kanał potasowy Kv10.1 ulegający ekspresji w neuronach, mogą powodować rzadkie zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się epilepsją i zaburzeniami rozwojowymi. Imipramina jest lekiem przeciwdepresyjnym, który wykazuje obiecujące wyniki u niektórych pacjentów, chociaż nadal nie jest jasne, dlaczego leczenie jest skuteczne u niektórych osób, a nie u innych. W tej prezentacji opiszę, w jaki sposób badamy różne warianty KCNH1 w oocytach żab (*Xenopus laevis*), aby zrozumieć, w jaki sposób różne warianty zmieniają funkcję kanału potasowego Kv10.1 i jak różne warianty reagują na imipraminę. Nasze odkrycia pokazują, że odpowiedź na leczenie zależy od konkretnego wariantu genetycznego, podkreślając znaczenie testów funkcjonalnych dla wsparcia spersonalizowanego strategii leczenia pacjentów z kanałopatiami KCNH1-associated.

Podsumowanie sesji 2

Antysensowna terapia oligonukleotydowa odwraca KCNH1 DEE u ludzkich neuronów i myszy

Evangelos Kiskinis

W tym badaniu pilotażowym oceniliśmy, czy zmniejszenie ekspresji mRNA KCNH1 może być strategią terapeutyczną dla zaburzeń KCNH1-related przy użyciu antysensownego oligonukleotydu (ASO), rodzaju medycyny genetycznej, zaprojektowanej tutaj w celu obniżenia ilości białka KCNH1. Przetestowaliśmy to podejście w ludzkich neuronach pochodzących z komórek macierzystych przenoszących dwa różne chorobotwórcze warianty KCNH1 oraz w mysim modelu p.R357Q choroby KCNH1. W ludzkich neuronach z różnymi wariantami KCNH1 leczenie ASO przywróciło bardziej normalne wzorce sieci neuronowej, co sugeruje, że wiele wariantów KCNH1 może reagować na to samo podejście terapeutyczne. W modelu myszy zmniejszenie ekspresji mRNA KCNH1 zmniejszało obciążenie napadami i poprawiało przeżycie. Co ważne, obniżenie poziomu KCNH1 było dobrze tolerowane w zdrowych neuronach, co wspierało dalszy rozwój tej strategii. Chociaż te wczesne wyniki są przedkliniczne i potrzebne są dodatkowe badania, zanim będzie można przetestować to podejście u ludzi, dostarczają one zachęcających dowodów na to, że zależną od ASO redukcję KCNH1 może być

Opracowanie ASO dla KCNH1

Olivia Kim-McManus

W przypadku kanałów wzrostu funkcji, takich jak encefalopatie rozwojowe i epileptyczne KCNH1 (DEE), logika terapeutyczna polega na obniżeniu ekspresji kanału hiperaktywnego ... najlepiej w specyficzny dla alleli sposób, który oszczędza normalną kopię genów ... aby przywrócić pobudliwość neuronalną do linii podstawowej. W nadchodzącym badaniu n=1 leczenia interwencyjnego ASO selektywnego allelu u pacjentów pediatrycznych, ASO jest przeznaczony do celowania w łagodny polimorfizm pojedynczego nukleotydu intronowego. Badanie ma dostosowane punkty końcowe i wskaźniki wyników zindywidualizowane dla pacjenta, śledząc trajektorie rozwojowe, poznawcze i behawioralne, jakość życia, częstość napadów padaczkowych/obciążenie lekami oraz elektroencefalografia.

Leczenie objawów jamy ustnej i jamy ustnej związanych z zaburzeniami KCNH1-related

Agnès Bloch

Francuskie Narodowe Centrum Referencyjne O-Rares skupia ekspertów w celu diagnozowania i opieki nad osobami cierpiącymi na rzadkie choroby zębów, jamy ustnej i twarzy. Dzięki ścisłej współpracy z Filière TETECOU i europejską siecią ERN CRANIO, O-Rares pomaga pacjentom uzyskać dostęp do specjalistycznej, skoordynowanej i dożywotniej opieki, jednocześnie przyspieszając badania i diagnostykę genetyczną. Na przykładzie zaburzeń KCNH1-related, niniejsza prezentacja pokaże, w jaki sposób cechy jamy ustnej i zębów mogą przyczynić się do wcześniejszej diagnozy, poprawić jakość życia i wspierać spersonalizowaną opiekę nad osobami żyjącymi z rzadkimi chorobami.

Wyniki rejestru historii naturalnej KCNH1 jako podstawa przyszłych badań klinicznych

Malin Zaddach

Niniejsza prezentacja przedstawia najnowsze wyniki z rejestru historii naturalnej KCNH1, ustanowionego przez fundację Cure KCNH1 w lutym 2025 r. Dzięki zrozumieniu objawów klinicznych, sposobu, w jaki objawy rozwijają się w czasie, co stanowi wyzwanie dla pacjentów i ich rodzin, oraz tego, jak stan różni się u poszczególnych osób, rejestr dostarcza niezbędnej wiedzy na temat naturalnego przebiegu choroby. Te informacje pomagają poprawić opiekę nad pacjentem i zapewniają niezbędny komparator

interwencyjnych badań klinicznych, umożliwiającym naukowcom odróżnienie efektów leczenia od oczekiwanych przebiegu choroby.

Słowniczek terminów

Potencjał działania: Gwałtowny wzrost i późniejszy spadek napięcia lub potencjału membranowego (elektryczności) przez błonę komórkową, zwykle obserwowany w neuronach i komórkach mięśniowych, niezbędny do transmisji nerwów

Antysensowne oligonukleotydy (ASO): są rodzajem substancji leczniczych wytwarzanych z małych, syntetycznych fragmentów RNA, które wiążą się z naturalnym RNA organizmu w celu zwiększenia lub zahamowania wytwarzania określonego białka. ASO

Kanałopatii: Choroba spowodowana zaburzeniem funkcji podjednostek kanału jonowego lub białek, które regulują je. Zaburzenia KCNH1-related są rodzajem kanałopatii.

CRISPR/Cas9: Technologia edycji genomu, która może być wykorzystana do wprowadzenia precyzyjnych zmian w DNA. Ten Technologia jest badana pod kątem potencjalnych interwencji terapeutycznych w zaburzeniach KCNH1-related.

Linia komórkowa: Komórki wyizolowane od zwierzęcia lub człowieka i hodowane w laboratorium

Badanie kliniczne: Badanie kliniczne to badanie naukowe z udziałem ochotników, którego celem jest udzielenie odpowiedzi na konkretne pytania dotyczące choroby, nowych terapii lub nowych sposobów stosowania znanych metod leczenia. Badania kliniczne (zwane również badaniami medycznymi i badaniami naukowymi) służą do określenia, czy nowe leki lub metody leczenia są zarówno bezpieczne, jak i skuteczne. Starannie prowadzone badania kliniczne są najszybszym i najbezpieczniejszym sposobem znalezienia leków, które działają na ludzi. Badania są podzielone na cztery fazy: W fazie I testowany jest nowy lek lub leczenie w małej grupie w celu oceny bezpieczeństwa i toksyczności. Niektóre badania fazy I oceniają wyłącznie charakterystykę choroby i dostarczają niezbędnych informacji podstawowych do opracowania nowych terapii. Faza II rozszerza badanie i rozpoczyna ocenę skuteczności. Faza III rozszerza badanie na jeszcze większą grupę osób i często porównuje lek do standardowego leczenia. Faza IV odbywa się po dopuszczeniu

Mutacja de novo: Mutacja genetyczna, która występuje po raz pierwszy u jednego członka rodziny w wyniku spontanicznego wariantu w komórce we wczesnym stadium ciała członka rodziny... może to być komórka zarodkowa (jajeczka lub

Opóźnienie rozwojowe: Kiedy dziecko nie osiąga etapów rozwoju w oczekiwanym czasie. Może się to zdarzyć w różnych dziedzinach, takich jak umiejętności motoryczne, językowe, społeczne lub poznawcze.

DNA (kwas deoksyrybonukleinowy): Geny składają się z segmentów DNA, bardzo długiej cząsteczki, która przenosi informacje genetyczne komórki. DNA składa się z dwóch nici, które są utrzymywane razem przez wiązania chemiczne między parami zasad nukleotydów. DNA składa się z czterech nukleotydów opartych na tych czterech

Elektroencefalogram (EEG): Badanie polegające na wykrywaniu aktywności elektrycznej mózgu przy użyciu małego, płaskiego metalu

krążki (elektrody) przymocowane do skóry głowy. EEG są często używane do diagnozowania padaczki i innych zaburzeń mózgu.

Elektrofizjologia: Badanie właściwości elektrycznych komórek i tkanek biologicznych. Techniki elektrofizjologiczne są wykorzystywane do pomiaru funkcji kanałów potasowych KCNH1 w neuronach oraz wpływu mutacji KCNH1 na funkcjonowanie neuronów.

Padaczka: Zaburzenia neurologiczne charakteryzujące się nawracającymi napadami drgawkowymi.

Encefalopatia padaczkowa: Ciężka postać padaczki, która wpływa na funkcjonowanie i rozwój mózgu. Mutacje KCNH1 są znaną przyczyną epileptycznej encefalopatii.

Mutacja wzmocnienia funkcji (GOF): Rodzaj mutacji, w której zmutowany gen posiada nowy funkcji molekularnej lub nowego wzorca ekspresji genów. Większość mutacji KCNH1 to mutacje GOF, prowadzące

zmiany w kanale jonowym Kv10.1 i ruchach potasu w neuronach, powodując zaburzenie KCNH1-related. Mutacje GOF są zwykle uważane za dominujące, gdzie tylko jedna kopia genu jest zmutowana, a druga kopia pozostaje normalna, ale osoba prezentuje się z zaburzeniem.

Gen: Segment DNA znaleziony na chromosomie, który koduje określone białko. Ludzie mają dziesiątki tysięcy genów, które działają jako plan do wytwarzania specyficznych enzymów lub innych białek dla praktycznie każdego organizmu.

Terapia genowa: Technika, która modyfikuje geny danej osoby w celu leczenia lub wyleczenia choroby. Terapia genowa to wprowadzenie, usunięcie lub zmiana treści kodu genetycznego danej osoby w celu leczenia lub

Mutacja heterozygotyczna: Mutacja, w której zmienia się tylko jedna z dwóch kopii genu. Zaburzenia KCNH1-related zwykle powstają z heterozygotycznych mutacji.

In Vitro: Badania lub eksperymenty przeprowadzane poza żywym organizmem, zazwyczaj w warunkach laboratoryjnych, takich jak szalkę Petriego lub probówkę. Badania in vitro są często wykorzystywane do badania funkcji KCNH1.

In Vivo: Badania lub eksperymenty przeprowadzane w żywym organizmie. Badania in vivo pomagają zrozumieć wpływ mutacji KCNH1 na kontekst całego organizmu.

Kanał jonowy: Białko znajdujące się na błonie komórkowej, które ma pory, przez które przepływają jony, a także różne segmenty, które są regulowane przez różne białka i sygnały komórkowe. W odpowiedzi na odpowiednie sygnały komórkowe kanały jonowe otwierają się i zamykają, aby umożliwić przepływ specyficznych jonów do lub z komórki.

Kanałopatii jonowej: Choroby wywołane dysfunkcyjnymi kanałami jonowymi, które w kontekście KCNH1 prowadzą do objawów neurologicznych, takich jak epilepsja lub zaburzenia rozwojowe.

KCNH1: Gen kodujący mRNA KCNH1, a zatem białko Kv10.1. Mutacje patogenne w KCNH1 prowadzą do zaburzeń KCNH1-related.

Kv10.1: Białko wytwarzane przez gen KCNH1, określane również jako podjednostka kanału potasowego, która odgrywa kluczową rolę w pobudliwości neuronów. Potrzebne są cztery białka Kv10.1, aby połączyć się w celu zbudowania

Mozaicyzm: obecność komórek u danej osoby, które mają inny genom niż inne komórki organizmu. Ta różnica może być spowodowana na przykład konkretnym wariantem genomu lub dodatkiem lub utratą chromosomu. Stan ten może wynikać z błędu genetycznego, który występuje po zapłodnieniu komórki jajowej, podczas bardzo wczesnego rozwoju zarodka, lub może wystąpić w późniejszym okresie rozwoju. Mozaika może mieć wpływ na każdy rodzaj

Mutacja: Zmiana w sekwencji DNA genu, znana również jako wariant. Mutacje w genie KCNH1 może prowadzić do różnych zaburzeń neurologicznych.

Messenger RNA (mRNA): mRNA jest pojedynczą cząsteczką RNA, która działa jako mapa chemiczna dla produktu białkowego. RNA to cząsteczką chemicznie podobna do DNA i zawierająca odpowiedni kod. RNA jest cząsteczką pośrednią, której komórki używają do tłumaczenia informacji znalezionych w genach na odpowiednie

Neuron: Wyspecjalizowana komórka w mózgu, która przewodzi impulsy elektryczne. Jest niezbędny do myślenia i regulowania procesów organizmu, takich jak oddychanie, trawienie, pompowanie krwi, widzenie, słyszenie i

Technika zacisku typu patch: Eksperymentalna metoda w elektrofizjologii, która pozwala na badanie pojedynczych lub wielu kanałów jonowych w komórkach. Jest często używany do badania właściwości funkcjonalnych kanałów KCNH1.

Fenotyp: Obserwowalne cechy lub cechy organizmu, takie jak waga, zmarszczki lub obecność lub brak choroby. Cechy fenotypowe zazwyczaj obejmują cechy genetyczne, na które wpływ mają czynniki środowiskowe lub odżywcze. W kontekście KCNH1 odnosi się do specyficznych objawów i

cechy wynikające z mutacji.

Pluripotencjalne komórki macierzyste: Komórki macierzyste, które mogą prowadzić do wszystkich typów komórek w wszczepionym zarodku, płodów lub rozwiniętych organizmów. Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste lub iPSC mogą być wytwarzane z własnych i wykorzystywane do badań w laboratorium

Potas: Jon ważny dla funkcji neuronów, regulowany przez Kv10.1.

Badania przedkliniczne: Odnosi się do testowania eksperymentalnych leków lub terapii w próbówce lub zwierząt. Testy odbywają się przed przeprowadzeniem badań na ludziach.

Ekspresja białka: Proces, w którym białka są syntetyzowane, modyfikowane i regulowane w żywych organizmach. Niektóre terapie w toku w związku z KCNH1-related mają na celu zmianę białka KCNH1 ekspresji.

Leczenie objawowe: Terapia mająca na celu złagodzenie objawów, a nie zajęcie się podstawowymi Przyczyny zaburzeń. Wiele obecnych metod leczenia stosowanych w zaburzeniach KCNH1-related ma charakter objawowy.

Wariant o niepewnym znaczeniu: Gdy analiza genomu pacjenta identyfikuje wariant, ale nie jest jasne, czy ten wariant jest rzeczywiście związany ze stanem zdrowia, odkrycie nazywane jest wariantem o niepewnym znaczeniu (w skrócie VUS). W wielu przypadkach warianty te są tak rzadkie w populacji, że niewiele informacji na ich temat jest dostępnych. Zazwyczaj potrzeba więcej informacji, aby określić, czy wariant

Bramkowany napięciem kanał potasowy (VGPC): Rodzaj kanału jonowego zlokalizowanego w błonie komórkowej, który otwiera się w odpowiedzi na zmiany potencjału elektrycznego, umożliwiając przepływ jonów potasu do neuronu, a tym samym

Typ dziki: Fenotyp w odniesieniu do danej cechy dziedzicznej, która jest uważana za Typ „normalny” powszechnie spotykany w naturalnych populacjach. Stosowany w badaniach jako standard do pomiaru zmienności.

Dodatkowe zasoby

Zeskanuj kody QR w wydrukowanym programie, aby uzyskać dostęp do łączy Google Meet z translacją transmisji na żywo program, przetłumaczone wersje programu konferencji i wiele więcej.

Jeśli potrzebujesz czegoś podczas konferencji, znajdź członka Fundacji Cure KCNH1 zespół: Występują: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt, Ali Rosenberg.

Mamy nadzieję, że podczas pobytu w tym miejscu będzie Pan/Pani mógł/mogła usłyszeć o badaniu KCNH1. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących prezentacji lub nauki KCNH1-related prosimy o kontakt z naszym dyrektorem naukowym Ali pod adresem ali@curekcnh1.org.

Link do tłumaczenia z okazji Dnia Rodziny

Kod QR w wydrukowanym programie.

Link do tłumaczenia sympozjum naukowego

Kod QR w wydrukowanym programie.

Tłumaczenia tego programu

Kod QR w wydrukowanym programie.

Informacje o hotelu i konferencji

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center 17
Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paryż
T +33. (0)1 40 78 78 53

Podobał Ci się konferencja? Masz pomysły na następny?

Chętnie dowiemy się od Ciebie! Skieruj aparat na kod QR, aby przesłać nam szybką notatkę.