

Tedavi KCNH1 Vakfı

Cure KCNH1 Aile ve Profesyonel Konferansı 2026

Program metni

Bu Programda

s 3	Hoş Geldiniz
s 4	Mekanı Haritası
s 5-7	Etkinlik
s. 8-12	Programı
s 13-16	Konuşmacı
s 17-19	Biyografileri
s 20	Oturum Özetleri Bilimsel
s 21-23	Terimler Sözlüğü Ek

Sponsorlarımıza Teşekkür Ederiz

Biyohub
ARIA: Otizm Fondasyonu Ipsenini
Etkilemek için Araştırmayı Uyumlu Hale

İnanılmaz gönüllülerimize ve ortaklarımıza: TEŞEKKÜRLER!

Bir etkinlik yalnızca arkasındaki topluluk kadar güçlüdür ve özel zaman, enerji ve kaynaklar. Sihri gerçekten gerçekleştirdiniz!

Hoş

İlk Cure KCNH1 Aile ve Profesyonel Konferansına hoş geldiniz!

İster bir okyanusun karşısı, ister bir kıtanın karşısı veya bir sonraki etkinlikte, KCNH1 topluluğunun bu ilk uluslararası toplantısına katılmak için seyahate çıktığınız için çok heyecanlıyız. Hepimiz için bir dönüm noktası!

Bu topluluk uzun zamandır gelen kutularında, Zoom toplantılarında ve Facebook mesajlarında yaşıyor. Bu hafta sonu, sonunda el sıkışma, sohbet, kucaklaşma için ekranı değiştiriyoruz. Bu birkaç günün getirdiği şeylerden dolayı daha heyecanlı olamazdık: sadece bir e-postadaki isimler veya bir ekranda yüzler olarak değil, birlikte KCNH1 topluluk.

Bu hafta sonu öğrenim, bağlantı ve işbirliği ile geçecek. Umarız bu konferanstan KCNH1 hakkında vardığınızdan daha derin bir anlayışla ayrılırsınız. Araştırmacıların yeni sorular, yeni fikirler ve yeni işbirlikçiler ile ayrılmasını umuyoruz. Klinisyenlerin, hastalarının bakımını bilgilendirebilecek yeni içgörülerle ayrılmasını umuyoruz. Umarız aileler daha büyük bir bilgi duygusuyla ayrılır, ve umut.

Burada olduğunuz için teşekkür ederiz. Deneyimlerinizi, uzmanlığınızı, fikirlerinizi ve bu topluluğa bağlılık. Hadi, unutulmaz bir hafta sonu yapalım!

Etkinlik Yeri Haritası

Yer haritası, yazdırılan programın 4. sayfasında görünür. Çevrilecek gövde metni olmayan bir görüntüdür. Tüm oturumlar Studio DE'de gerçekleştirilecektir; yemekler Galerie'de gerçekleştirilecektir.

Etkinlik Programı

25 Eylül Cuma: Hoş Geldiniz

17:00-19:00 Aile Kaydı ve Hoş Geldiniz Karıştırıcısı

26 Eylül Cumartesi: Aile Günü

09:00 Hoş Geldiniz/Açılış Yorumları
Michaelle Jinnette

09:10 KCNH1
Ali Rosenberg

10:30 KCNH1 Research için Bağış Toplama
Breanne Dolar

11:15 "Köpek Kuşları" Mola Grupları
Dil/Yaş Bazlı Tartışma Grupları

12:00 Öğle Yemeği

13:00 Dr. Price Tipping, Nörolog ve KCNH1 Baba ile Soru-Cevap
Fiyat İpucu Verme

13:30 Kayıt Sonuçları ve Sonraki Adımlar
Malin Zaddach ve Leonie Nicolai

14:15 KCNH1-Related Manifestoları
Nhat Minh Do

14:45 Araştırma Katılım Fırsatı
Cure KCNH1 Ekibi

16:00 Topluluk Oluşturma Faaliyeti

18:30 Topluluk Akşam

27 Eylül Pazar: Bilimsel Sempozyum

08:00 **Giriş**

08:15 **1. Oturum: Hastalık Modelleri ve Mekanizmaları**
Malin Zaddach tarafından yönetilmektedir

Ksenopus oositlerinde KCNH1 varyantlarının fonksiyonel çalışmaları
Luis Pardo

Kültürlenmiş insan hücreleri ve nöronlarında KCNH1 varyantlarının fonksiyonel çalışmaları
Al George

KCNH1-related yanıtlar
Oleg Vinogradov

Nükseden KCNH1-p.R357Q varyantı için yeni bir fare modeli
Jennifer Kearney

Yeni, hasta türevli bir KCNH1 fare modeli: insanlaştırılmış P560S faresi ve ilişkili fenotipleri
Matt Simon (kayıtlı)

KCNH1 P560S fare modelinde erken davranış ve beyin anormallikleri
Matt Weston

09:40 **Kahve Molası**

10.05 **2. Oturum: Terapötik İlerlemeler**
Jennifer Kearney tarafından yönetilmektedir

İmipraminin KCNH1 varyantları üzerindeki etkileri
Andrea Alcaraz

Antisens oligonükleotid tedavisi, insan nöronlarında ve farelerde KCNH1 DEE'yi tersine çevirir
Evangelos Kiskinis

KCNH1 için bir ASO'nun Geliştirilmesi
Olivia Kim-McManus (Kayıtlı)

KCNH1 R357Q için taban düzenleme
Al George

KCNH1-related yönetimi
Agnès Bloch

Gelecekteki klinik çalışmalar için temel olarak KCNH1 doğal öykü kaydının sonuçları
Malin Zaddach

11.25 **Hasta/Profesyonel "Her Şeyi Bana Sor" Paneli**
Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar ve Price Tipping

12:00 **Grup**

12:15 **Öğle Yemeği ve Kapanış**

14:00-17:00 **Araştırma Yuvarlak Masa ve Kokteyl Saati**
Araştırmacılara ve klinisyenlere açık

Konuşmacılarımız

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz, Göttingen, Almanya'daki Max Planck Multidisipliner Bilimler Enstitüsü'nde doktora adayıdır. Biyokimya alanında lisans derecesini Universidad Autónoma de Madrid'de ve Nörobilim alanında Yüksek Lisans derecesini de Nörobilimler alanında Uluslararası Max Planck Araştırma Okulu'na (International Max Planck Research School, IPRS) katılmadan önce almıştır. Araştırması, *Xenopus laevis* oositlerinde iki elektrotlu gerilim kısıkaçı kullanılarak hastalıkla ilişkili KCNH1 varyantlarının fonksiyonel karakterizasyonuna odaklanmaktadır. Bu varyantların Kv10.1 kanal fonksiyonunu nasıl değiştirdiği ve aileleri daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ile desteklemek için KCNH1-associated ile ilişkili nörogelişimsel hastalıklar için yeniden tasarlanmış trisiklik bir antidepresan olan imipramin'e yanıtlarını değerlendirme konusuyla

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan, Fransa Université de Strasbourg Diş Hekimlięi Fakóltesi'nde Oral Biyoloji Profesörüdür. Nadir Ağız ve Diş Hastalıkları Referans Merkezi, Strasbourg Üniversitesi Hastaneleri CRMR O-RARES ve bağlı Fransız ağını koordine eder. D(4)/phenodent veri tabanının (www.phenodent.org) bilimsel komitesini ve genetik tanı NGS aracı GenoDENT'i oluşturdu ve başkanlık etti. Avrupa Referans Ağı ERN CRANIO ile bağlantılı portföyün hastanesinde, dental gelişimsel anomaliler alt grubuna liderlik ediyor. Strasbourg Genetik ve Moleküler ve Hücresel Biyoloji Enstitüsü'nde nadir hastalıklar ve bunların oral ifadeleri hakkında farklı modeller kullanarak translasyonel araştırma faaliyetleri yürütmektedir. Bu nadir hastalıkların tanısını destekleyen sanal bir uzman tasarlamak için yapay zeka kullanan e-araçlar geliştirmektedir.

Breanne Dolar

Breanne Dollar bir KCNH1 annesidir. Kızı Hazel'e tanı konulduğunda, cevap aramaya başladı ve diğer KCNH1 bakıcılarıyla birlikte topluluk bulduğu için şanslı hissediyor. Bugün Cure KCNH1 Vakfı'nda Topluluk Katılımı Koordinatörüdür ve burada onu ilk kez ağırlayan ailelere hizmet vermektedir. Çalışmaları aile sosyal yardımını, Vakfın haber bültenini ve sosyal kanallarını, toplum bağış toplamayı ve bu uluslararası konferansın arkasındaki planlama ayrıntılarını kapsamaktadır. Ayrıca, bu konferans için oluşturulan kardeş programlaması da dahil olmak üzere Vakfın aileye yönelik programlarının ve kaynaklarının geliştirilmesine de yardımcı oluyor. Kanada, Calgary'de eşi ve iki kızı ile birlikte yaşıyor. İř dışında mutfakta yaratıcılığı, golf oynamayı veya ailesiyle vakit geçirmeyi bulabilir.

Dr. Alfred George

Dr. Alfred George, Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakóltesi'nde Profesör ve Farmakoloji Başkanıdır. İyon kanalı genlerindeki mutasyonların neden olduğu rahatsızlıklar olan kanalopatilerin genetik ve patogenezi açıklamada öncü olmuştur. Çalışmaları, anormal kas kasılması, kardiyak aritmiler, ani ölüm, epilepsi ve ilgili nörogelişimsel bozukluklar ile sonuçlanan kas, kalp ve beyini etkileyen hastalıklar dahil olmak üzere membran uyarılabilirliğinin genetik bozukluklarına odaklanmaktadır. Dr. George, kanalopati alanının başından beri çeşitli bozukluklar için moleküler genetik temeli ortaya çıkarmaya, yüzlerce mutant iyon kanalının işlevsel sonuçlarını ortaya çıkarmaya ve keşifleri bu yetim hastalıklar için yeni terapötik stratejilere dönüştürmeye yardımcı olmaya kadar sürekli katkılarda bulunmuştur.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette, Cure KCNH1 Vakfının Kurucusu ve Başkanı'dır. Lisanslı bir Evlilik ve Aile Terapisti olarak UC San Diego ve San Diego Üniversitesi'nden mezundur. Michaelle, oğlu Tristan'a 15 aylıkken KCNH1 mutasyonu teşhisi konduktan sonra temeli attı. Ekibinin ve işbirlikçilerinin desteğiyle Michaelle, translasyonel terapötiklerin ve in vitro ve in vivo hastalık modellerinin geliştirilmesine öncülük etmiş, ilk KCNH1 uluslararası hasta kaydını başlatmış ve bilimsel keşiflerin KCNH1-Related ile ilişkili Bozukluklardan etkilenen hastaların ve ailelerin yaşamlarını iyileştirebilecek hastalık modifiye edici tedavilere dönüşümünü hızlandırmak için işbirliğine dayalı bir küresel araştırma ağı oluşturmıştır.

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney, Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümünde Profesördür. Nörobilim alanında doktora derecesini aldı ve Michigan Üniversitesi'nde İnsan Genetiği alanında doktora sonrası eğitim aldı. Araştırma programı, nörogelişimsel epilepsilere katkıda bulunan genetik faktörlerin tanımlanmasına ve anlaşılmasına odaklanmıştır. Genetik varyasyonların altta yatan patofizyolojiye nasıl katkıda bulunduğunu anlamak için, laboratuvarı genetik, fizyolojik ve farmakolojik çalışmalar için fare modelleri ve hücresel etkileri anlamak için in vitro ve ex vivo sistemler geliştirir ve kullanır. Kapsayıcı hedef, genetik bilgiyi çocukluk epilepsileri için daha iyi tedavilere dönüştürmektir.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D., UCSD Rady Children's'ta bir doktor bilim insanı ve Yardımcı Klinik Nörobilim Profesörüdür ve California Rejeneratif Tıp Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri/NCATS tarafından pediatrik nöroloji, epilepsi ve klinik nörofizyolojide üçlü Kurul sertifikasyonu ile finanse edilmektedir. Araştırması, gelişimsel epileptik ensefalopati için antisens oligonükleotid tedavileri (ASO), lökodistrofi ve nöbetler, otizm ve bebeklerde ve çocuklarda gelişimsel gecikme/regresyon gibi nörolojik belirtilerle başvuran diğer nadir nedensel varyantlar dahil olmak üzere nörolojide nadir genetik hastalıklar için hedeflenmiş hassas terapötiklerin keşfine, geliştirilmesine ve teslimine odaklanmaktadır.

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis, Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesi'nde Nöroloji ve Nörobilim alanında vadeli Doçent'tir. Imperial College London'da doktora derecesini almış ve nörodejeneratif hastalığın hastaya özgü kök hücre modellerine öncülük ettiği Harvard Üniversitesi'nde doktora sonrası eğitimi tamamlamıştır. Laboratuvarı ALS ve şiddetli pediatrik epilepsileri incelemek ve hassas terapötik stratejiler geliştirmek için indüklenmiş pluripotent kök hücreleri (iPSC'ler) kullanır. Araştırması, hastalık mekanizmalarını ortaya çıkarmayı ve etkili tedavileri belirlemeyi amaçlamaktadır. Dr. Kiskinis ayrıca ALS ve nörolojik hastalığa odaklanan çeşitli biyoteknoloji şirketleri ve kâr amacı gütmeyen kuruluşlar için danışman olarak görev

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai, Ludwig-Maximilians-Universität München, Almanya'daki Dr. von Hauner Çocuk Hastanesi'nde bir çocuk doktoru ve çocuk nörolojisi uzmanıdır. Klinik ve araştırma odağı genetik epilepsiler üzerindedir ve özellikle KCNH1-related. Uzman epilepsi kliniği aracılığıyla KCNH1 bozuklukları olan çocukların klinik bakımında aktif olarak yer almaktadır ve bu nadir hastalıkların tanısını, yönetimini ve anlaşılmasını iyileştirmeye kendini adanmıştır. Araştırması KCNH1-related.

Dr. Luis Pardo

Dr. Luis Pardo'nun çalışmaları KCNH1'e özel ilgi gösteren potasyum kanallarına odaklanmaktadır. Laboratuvarı kanal aktivasyonunun moleküler mekanizmalarını ve bunun sağlık ve hastalıktaki hücresel davranış üzerindeki etkisini inceler. Luis Pardo, Göttingen, Almanya'daki Max Planck Multidisipliner Bilimler Enstitüsü'nde grup lideridir. Daha önce, İspanya Oviedo Üniversitesi Biyokimya Bölümünde, Prof. E. Neher tarafından Max-Planck Biyofiziksel Kimya Enstitüsü'nde (Göttingen, Almanya) yürütülen bir doktora sonrası kalıktan sonra (1991-1993) bir bilim insanıydı. Doktora ve yüksek lisans derecesini Oviedo Üniversitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü'nden almıştır (İspanya, 1986).

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg, Cure KCNH1 Vakfı'nda Bilimsel Direktördür. Pennsylvania Üniversitesi'nde hücresel ve moleküler biyoloji alanında doktora derecesini almış ve Duke Üniversitesi'nde doktora sonrası araştırmasını yapmıştır. Akademi, biyoteknoloji, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve daha fazlası dahil olmak üzere birçok bilimsel sektörde pozisyon almıştır. KCNH1 bilimini ilerletmek, araştırmacı ilişkilerini yönetmek ve bilimsel katılıma liderlik etmek için doğrudan Vakfın araştırma ortaklarıyla birlikte çalışmaktadır. Karmaşık bilimsel bulguları daha geniş bir topluluğun anlayabileceği ve harekete geçebileceği bir dile dönüştürmekten keyif alıyor.

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon, Jackson Laboratory's Rare Disease Translational Center'da (RDTC) moleküler genetik uzmanı ve kıdemli çalışma direktörüdür. Yeni terapötikler ve fare modelleri geliştirerek, klinik fenotipleri nicelleştirerek ve IND öncesi çalışmalar yürüterek nadir hastalık araştırmalarını hızlandırmak için hasta savunuculuk gruplarıyla işbirliği yapmaktadır. Ekibi Rett Sendromu, Dravet Sendromu, Glikosilasyonun Konjenital Bozuklukları, Kalıtsal Spastik Paraplejiler ve iyon kanalı bozukluklarında kilit programlara liderlik

Dr. Fiyat İpucu Verme

Dr. Price Tipping, bir nörolog ve biri KCNH1 olan iki kız babasıdır. Nöroloji ikametgahını ve nöro-enfeksiyöz hastalık bursunu tamamladığı Cleveland Clinic'te yatan hasta nörolojisi ve nörolojik enfeksiyonlar konusunda uzmanlaşmıştır. Araştırması tıbbi eğitim, nöroradyoloji ve nadir sinir sistemi enfeksiyonlarına odaklanmaktadır; yakın zamanda ekibi insanlarda yeni bir viral ensefalit keşfetmiştir. Price, hastanede veya çocuklarıyla birlikte değilken eskiz yapmaktan, mürekkeple yıkamaktan, gitar çalmaktan ve yemek pişirmekten hoşlanıyor.

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov, Hertie Institute for Clinical Brain Research'te deneysel ve bilgisayarlı nöro bilim arayüzünde çalışan bir doktora sonrası araştırmacıdır. Araştırması, hiPSC kaynaklı nöronların, kültürlenmiş nöronal sistemlerin ve nöral veri analizinin ağlarına odaklanmaktadır. Patojenik potasyum kanal varyantlarının ağ fizyolojisini ve dinamiklerini nasıl şekillendirdiği de dahil olmak üzere hastalıkla ilgili ağ disfonksiyonunu anlamak ve yeni terapötik stratejileri keşfetmekle özellikle ilgilenmektedir.

Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston, Virginia Tech'teki Fralin Biyomedikal Araştırma Enstitüsü'nde Profesördür. Laboratuvarı, çocukluk epilepsisi ve nörolojik hastalıklarla bağlantılı gen varyantlarının sinaptik fonksiyonu ve nöral uyarılabilirliği nasıl bozduğu üzerinde çalışmaktadır. Genetik fare modellerini kullanan ekibi, gen varyantlarının ağ aktivitesini nasıl değiştirdiğini ve nöbetleri nasıl tetiklediğini ortaya çıkarmak için beyin kesitlerinde ve birincil kültürlerde in vivo EEG, kalsiyum görüntüleme, tam hücre elektrofizyolojisi ve canlı görüntüleme yoluyla bu mekanizmaları araştırır.

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin Zaddach, M n h'teki Dr. von Hauner  ocuk Hastanesi'nde  ocuk nörolojisi konusunda uzman eğitimini tamamlayan bir  ocuk doktorudur. Konstanz  niversitesi'nden Yaşam Bilimleri lisans derecesine sahiptir. Klinik  alışması, bireyselleştirilmiş tedaviler için klinik çalışmalar ve N-of-1 çalışmaları dahil olmak üzere (ultra) nadir genetik epilepsilere odaklanmaktadır. Ayrıca DrKCNH1.

Leonie Nicolai, tanıyı iyileştirmek için genotip-fenotip korelasyonlarını ve doğal öyküyü araştırıyor ve KCNH1-related.

1. Oturum Özetleri

Ksenopus Oositlerinde KANH1 Varyantlarının Fonksiyonel Çalışmaları

Luis Pardo

KANH1 kanalopatileri çok geniş bir belirti spektrumu gösterir. Fenotipi etkileyebilen bir faktör, belirli bir KANH1 varyantının KANH1 kanalının (Kv10.1 olarak adlandırılır) fonksiyonunda neden olduğu spesifik değişikliklerdir. Laboratuvarımız, Afrika kurbağası *Xenopus laevis*'ten yumurta hücreleri kullanarak farklı KANH1 varyantlarının modellerini üretmektedir. Bu, biyofiziksel ve farmakolojik açıdan belirli bir varyantın başlıca özelliklerinin hızlı bir şekilde karakterize edilmesine olanak tanıyan basit ve sağlam bir sistemdir. Ölçebileceğimiz başlıca parametreleri ve bunların yorumlanmasını açıklayacağım ve halihazırda karakterize edilmiş varyantlardan neler öğrendiğimizi tartışacağım.

Kültürlü İnsan Hücrelerinde ve Nöronlarda KANH1 Varyantlarının Fonksiyonel Çalışmaları

Al George

Bu sunumda, tekil KANH1 varyantlarının fonksiyonel özelliklerinin insan hücrelerinde nasıl değerlendirildiği açıklanacaktır. Laboratuvarımız tarafından yakın zamanda yapılan çalışmalar, KANH1 varyantlarının çoğunun fonksiyon kazanımı etkileri gösterdiğini, yani varyantların beklenenden daha fazla aktiviteye sahip potasyum kanalları olarak işlev gördüğünü belirlemiştir. Bu fonksiyon kazanımı etkisi, bazal elektriksel aktivite seviyesi olan istirahat membranı potansiyeli adı verilen hücrelerin temel bir özelliğini değiştirir. Bu etkiyi hem kültürlenmiş nötral olmayan hücrelerde hem de R357Q reküran

KANH1-related Yanıtlar

Oleg Vinogradov

İlk olarak 1959 yılında onaylanan daha eski bir antidepresan olan imipramin, laboratuvarında Kv10.1'i inhibe eder ve KANH1-related ilgili bozukluklar için olası bir tedavi olarak önerilmiştir. İki tamamlayıcı çalışma sunuyoruz. İlk olarak, imipraminin P560S veya R357Q KANH1 varyantını taşıyan insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden türetilen nöronlarda aşırı elektriksel aktiviteyi azalttığını, ancak etkili konsantrasyonun varyantlar arasında farklılık gösterdiğini göstermekteyiz. Ayrıca, diğer varyantlardan farklı bir mekanizma yoluyla KANH1 aktivasyonunu artıran ve bu nedenle imipramine farklı yanıt verebilen K1K199R varyantı için laboratuvar ve klinik bulgular da sunuyoruz. Bulgularımız, varyanta özgü biyofiziksel mekanizmalar KANH1-related epilepside ilaç yanıtlarını şekillendirir, bu da hastanın varyantına bağlı olarak aynı etkilerin görülmesi.

Tekrarlayan KANH1-p.R357Q Varyantı İçin Yeni Fare Modeli

Jennifer Kearney

Bir hastalığın fare modelleri araştırma araçları olarak önemlidir. Hastalığın altta yatan etkilerini ve hastaya özgü genetik mutasyonları incelemek için kullanılırlar. Fare modelleri, terapötik yaklaşımların test edilmesi için vekil olarak da kullanılır. Bu sunum, KANH1-p.R357Q fare modelini tanıttacak ve KANH1-related ilgili bozukluklar için yeni bir hassas tedaviyi test etmek için uygulamasını

Yeni, Hastadan Elde Edilen KANH1 Fare Modeli; İnsanlaştırılmış P560S Fare ve İlişkili Fenotipleri

Matt Weston

KANH1 fonksiyon kazanımının neden olduğu gelişimsel bozuklukla ilişkili nörolojik sorunları daha iyi anlamak ve tedavi etmek için, beyin aktivitesi ve davranışındaki değişiklikleri araştırıyoruz

bir fare modelinde KCNH1 P560S varyantına göre. P560S farelerinin geliştirilmesinin ağırlık ve motor beceri ortaya çıkması bakımından normal farelerin gerisinde kaldığını görüyoruz. Bu sorunlar ergen ve genç yetişkin P560S farelerinde devam etmektedir ve burada EEG izlemesi kullanılarak beyin aktivitesinde de değişiklikler buluruz. Bu anormallikler, P560S faresini KCNH1 hastalık başlangıcıyla uyumlu zaman noktaları.

İmipraminin KCNH1 Varyantları Üzerindeki Etkileri

Andrea Alcaraz

Nöronlarda eksprese edilen Kv10.1 potasyum kanalını kodlayan gen olan KCNH1'deki mutasyonlar, epilepsi ve gelişim bozukluğu ile karakterize nadir bir nörolojik bozukluğa neden olabilir.

İmipramin, bazı hastalarda umut verici sonuçlar ortaya koyan, yeniden tasarlanmış bir antidepresandır, ancak yine de tedavinin bazı bireyler için neden etkili olduğu ve diğerleri için etkili olmadığı belirsizdir. Bu sunumda, farklı varyantların Kv10.1 potasyum kanalının işlevini nasıl değiştirdiğini ve farklı varyantların imipramine nasıl yanıt verdiğini anlamak için kurbağa (*Xenopus laevis*) oositlerindeki farklı KCNH1 varyantlarını nasıl incelediğimizi açıklayacağım. Kv10 Bulgularımız, tedaviye yanıtın spesifik genetik varyanta bağlı olduğunu göstermektedir ve kişiselleştirilmiş KCNH1-associated tedavi stratejileri.

2. Oturum Özetleri

Antisens Oligonükleotid Tedavisi İnsan Nöronlarında ve Farelerinde KCNH1 DEE'yi Tersine Çevirir

Evangelos Kiskinis

Bu pilot çalışmada, KCNH1 mRNA ekspresyonunu azaltmanın, KCNH1-related protein miktarını azaltmak için tasarlanmış bir genetik ilaç türü olan antisens oligonükleotid (ASO) kullanarak KCNH1 ile ilgili bozukluklar için terapötik bir strateji olup olmadığını değerlendirdik. Bu yaklaşımı hastalığa neden olan iki farklı KCNH1 varyantı taşıyan kök hücrelerden türetilen insan nöronlarında ve KCNH1 hastalığının p.R357Q fare modelinde test ettik. Farklı KCNH1 varyantlarına sahip insan nöronlarında ASO tedavisi, nöronal ağın daha normal paternlerini geri kazandırmıştır, bu da birden fazla KCNH1 varyantının aynı terapötik yaklaşıma yanıt verebileceğini göstermektedir. Fare modelinde, KCNH1 mRNA ekspresyonunun azaltılması nöbet yükünü azaltmış ve sağkalımı iyileştirmiştir. Daha da önemlisi, KCNH1 düzeylerinin düşürülmesi sağlıklı nöronlarda iyi tolere edilmiş ve bu stratejinin sürekli gelişimini desteklemiştir. Bu erken bulgular klinik öncesi bulgular olmasına ve bu yaklaşım insanlarda test edilmeden önce ek çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, KCNH1'in ASO aracılı azalmasının KCNH1-related ile ilgili bozukluklarla yaşayan bireyler için uygulanabilir bir terapötik strateji olabileceğine dair

KCNH1 için bir ASO'nun Geliştirilmesi

Olivia Kim-McManus

KCNH1 gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler (DEE) gibi fonksiyon kazanımı kanalopatilerinde, terapötik mantık hiperaktif kanalın ekspresyonunu azaltmaktır ... ideal olarak normal gen kopyasını boşa çıkaran alel spesifik yol ... nöronal uyarılabilirliği tekrar başlangıç çizgisine getirmek için. Bir pediatrik hasta için yaklaşan bir n=1 alel seçici ASO girişimsel tedavi çalışmasında, ASO intronik iyi huylu tek nükleotid polimorfizmini hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Çalışmada, hasta için kişiselleştirilmiş sonlanım noktaları ve sonuç ölçümleri, gelişimsel, bilişsel ve davranışsal yörüngeleri, yaşam kalitesini, nöbet sıklığını/ilacı yükünü takip ederek ve elektroensefalografi.

KCNH1-related Semptomlarının Yönetimi

Agnès Bloch

O-Rares Fransız Ulusal Referans Merkezi, dişleri, ağzı ve yüzü etkileyen nadir hastalıkları olan kişileri teşhis etmek ve bakımını yapmak için uzmanları bir araya getiriyor. Filière TECOU ve Avrupa ağı ERN CRANIO ile yakın bir şekilde çalışan O-Rares, hastaların araştırma ve genetik tanıyı ilerletirken özel, koordine ve yaşam boyu bakıma erişmelerine yardımcı olur. KCNH1-related ilgili bozuklukları örnek olarak kullanan bu sunum, ağız ve diş özelliklerinin erken tanıya nasıl katkıda bulunabileceğini, yaşam kalitesini nasıl iyileştirebileceğini ve nadir hastalıklarla yaşayan bireyler için kişiselleştirilmiş bakımı nasıl destekleyebileceğini gösterecektir.

Gelecekteki Klinik Araştırmaların Temeli Olarak KCNH1 Doğal Öykü Kaydının Sonuçları

Malin Zaddach

Bu sunum, Şubat 2025'te Cure KCNH1 vakfı tarafından oluşturulan KCNH1 Doğal Öykü Kaydı'ndan elde edilen en son bulguları tanıtmaktadır. KCNH1 Klinik belirtileri, belirtilerin zaman içinde nasıl geliştiğini, hastaların ve ailelerin karşılaştıkları zorlukları ve durumun bireyler arasında nasıl değiştiğini anlayarak, kayıt, hastalığın doğal seyri hakkında temel bilgiler sağlar. Bu içgörüler hasta bakımını iyileştirmeye yardımcı olur ve gelecek için temel bir doğal öykü karşılaştırma aracı sağlar

araştırmacıların tedavi etkilerini beklenenden ayırt etmesini sağlayan girişimsel klinik çalışmalar hastalığın seyri.

Bilimsel Terimler Sözlüğü

Eylem Potansiyeli: Hücresel membran boyunca, sinirlerin iletimi için gerekli olan nöronlarda ve kas hücrelerinde tipik olarak gözlemlenen, gerilim veya membran potansiyelinde (elektrik) hızlı bir artış ve sonraki düşüş

Antisens Oligonükleotidler (ASO'lar): belirli bir proteinin üretimini artırmak veya baskılamak için vücudunuzun doğal RNA'sına bağlanan küçük, sentetik RNA parçalarından yapılan bir terapötik türüdür. ASO'lar KCNH1-related bozukluklar KCNH1'i baskılamak için tasarlanmıştır. ASO'ların tekrarlı dozlamaya ihtiyacı vardır.

Kanalopati: İyon kanalı alt birimlerinin veya bunları düzenler. KCNH1-related bozukluklar bir tür kanalopatidir.

CRISPR/Cas9: DNA'da hassas değişiklikler yapmak için kullanılabilecek bir genom düzenleme teknolojisi. Bu teknoloji, KCNH1-related.

Hücre Hattı: Bir hayvandan veya insandan izole edilen ve laboratuvarında yetiştirilen

Klinik Araştırma: Klinik çalışma, insan gönüllülerde yapılan bir araştırma çalışmasıdır ve bir hastalık, yeni tedaviler veya bilinen tedavileri kullanmanın yeni yolları hakkında belirli soruları yanıtlamak için tasarlanmıştır. Klinik çalışmalar (tıbbi araştırma ve araştırma çalışmaları olarak da adlandırılır), yeni ilaçların veya tedavilerin hem güvenli hem de etkili olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Dikkatle yürütülen klinik çalışmalar, insanlarda işe yarayan tedavileri bulmanın en hızlı ve en güvenli yoludur. Denemeler dört aşamadır: Faz I, güvenliği ve toksisiteyi değerlendirmek için yeni bir ilacı veya tedaviyi küçük bir grupta test eder. Bazı Faz I çalışmaları yalnızca bir hastalığın özelliklerini inceler ve yeni tedaviler geliştirmek için gerekli arka plan bilgilerini sağlar. Faz II çalışmayı genişletir ve etkililiği değerlendirmeye başlar. Faz III, çalışmayı daha da büyük bir insan grubuna genişletir ve sıklıkla ajanı standart bakım tedavisiyle karşılaştırır. Faz IV, ilaç veya tedavi ruhsatlandırdıktan ve pazarlandıktan sonra gerçekleşir.

De Novo Mutasyon: Bir aile üyesinde ilk kez, aile üyesinin vücudunun erken bir aşamasındaki bir hücrede spontan varyantın bir sonucu olarak mevcut olan genetik bir mutasyon... bu bir germ hücresi (yumurta veya sperm) veya döllenmiş yumurtanın kendisindeki bir hücreye ait.

Gelişimsel Gecikme: Bir çocuk beklenen gelişimsel dönüm noktalarına ulaşmadığında kez. Bu, motor, dil, sosyal veya bilişsel beceriler gibi çeşitli alanlarda meydana gelebilir.

DNA (deoksiribonükleik asit): Genler, bir hücrenin genetik bilgilerini taşıyan çok uzun bir molekül olan DNA segmentlerinden oluşur. DNA, baz nükleotid çiftleri arasındaki kimyasal bağlarla bir arada tutulan iki iplikten oluşur. DNA, bu dört nükleotide dayalı olarak dört nükleotidden oluşur bazlar: adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T).

Elektroensefalogram (EEG): Küçük, düz metal kullanarak beyindeki elektriksel aktiviteyi tespit eden bir test

saç derisine bağlı diskler (elektrotlar). EEG'ler genellikle epilepsi ve diğer beyin rahatsızlıklarını teşhis

Elektrofizyoloji: Biyolojik hücrelerin ve dokuların elektriksel özelliklerinin incelenmesi. Nöronlarda KCNH1 potasyum kanallarının fonksiyonunu ölçmek için elektrofizyolojik teknikler kullanılır ve KCNH1 mutasyonlarının nöron fonksiyonu üzerindeki etkileri.

Epilepsi: Nükseden nöbetlerle karakterize nörolojik bir bozukluk.

Epileptik Ensefalopati: Beyin fonksiyonunu ve gelişimini etkileyen ciddi bir epilepsi biçimi. KCNH1 mutasyonları epileptik ensefalopatinin bilinen bir nedenidir.

Fonksiyon Kazancı (GOF) Mutasyonu: Mutasyona uğramış genin yeni bir molekül fonksiyon veya yeni bir gen ekspresyonu paterni. Çoğu KCNH1 mutasyonu GOF mutasyonlarıdır ve

nöronlarda Kv10.1 iyon kanalındaki değişikliklere ve potasyum hareketine bağlı olarak KCNH1-related. GOF mutasyonları genellikle dominant olarak kabul edilir, burada sadece bir gen kopyası mutasyona uğrar ve diğer kopya normal kalır, ancak kişi bu bozukluğu gösterir.

Gen: Belirli bir proteini kodlayan bir kromozomda bulunan bir DNA segmenti. İnsanlar, neredeyse her vücuttaki biyomedikal reaksiyon ve yapı.

Gen Tedavisi: Hastalığı tedavi etmek veya iyileştirmek için bir kişinin genlerini değiştiren bir tekniktir. Gen tedavisi, bir kişinin genetik kodunun, bir hastalığı tedavi etmek. KCNH1-related.

Heterozigot Mutasyon: Bir genin iki kopyasından yalnızca birinin değiştiği bir mutasyon. KCNH1-related bozukluklar tipik olarak heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır.

İn Vitro: Tipik olarak içinde olduğu gibi bir laboratuvar ortamında, canlı bir organizma dışında yürütülen çalışmalar veya deneyler bir petri kabı veya test tüpü. KCNH1 fonksiyonunu araştırmak için genellikle in vitro çalışmalar kullanılır.

İn Vivo: Canlı bir organizma içinde yürütülen çalışmalar veya deneyler. İn vivo çalışmalar, tam organizma bağlamında KCNH1 mutasyonlarının etkisi.

İyon Kanalı: Hücre membranında bulunan ve iyonların içinden aktığı bir gözeneğe sahip bir proteinin yanı sıra farklı hücresel proteinler ve ipuçları ile düzenlenen çeşitli segmentler. Uygun hücresel ipuçlarına yanıt olarak, belirli iyonların hücre içine veya dışına akmasını sağlamak için iyon kanalları açılır ve kapanır.

İyon Kanalopatisi: KCNH1 bağlamında sıklıkla işlevsiz iyon kanallarının neden olduğu hastalıklar epilepsi veya gelişimsel bozukluklar gibi nörolojik semptomlara yol açar.

KCNH1: KCNH1 mRNA'yı ve dolayısıyla Kv10.1 proteinini kodlayan gen. Patojenik mutasyonlar KCNH1'de KCNH1-related açar.

Kv10.1: KCNH1 geni tarafından üretilen protein, nöronların uyarılabilirliğinde önemli bir rol oynayan potasyum kanalı alt birimi olarak da adlandırılır. Dört Kv10.1 proteini, Kv10.1 iyon kanalı.

Mozaisizm: bir kişide vücudun diğer hücrelerinden farklı bir genoma sahip hücrelerin varlığı. Bu fark, örneğin belirli bir genomik varyanttan veya bir kromozomun eklenmesinden veya kaybından kaynaklanabilir. Bu durum, bir yumurtanın döllenmesinden sonra, çok erken embriyo gelişimi sırasında meydana gelen genetik bir hatadan kaynaklanabilir veya gelişimin ilerleyen aşamalarında meydana gelebilir. Mozaiklik her türlü

Mutasyon: Bir genin DNA sekansında, varyant olarak da bilinen bir değişiklik. KCNH1 genindeki mutasyonlar çeşitli nörolojik bozukluklara yol açabilir.

Haberci RNA (mRNA): mRNA, bir protein ürünü için kimyasal bir harita olarak çalışan tek bir RNA molekülüdür. RNA, kimyasal olarak DNA'ya benzeyen ve eşleşen bir kod taşıyan bir molekülüdür. RNA, hücrelerin genlerde bulunan bilgileri karşılık gelen genleri kodlar.

Nöron: Beyinde elektrik impulsları ileten özel bir hücre. Nefes alma, sindirme, kan pompalama, görme, işitme ve vücut sıcaklığını düzenleme.

Yama Kelepçesi Tekniği: Elektrofizyolojide tek veya hücrelerde çoklu iyon kanalları. Genellikle KCNH1 kanallarının fonksiyonel özelliklerini araştırmak için kullanılır.

Fenotip: Bir organizmanın, ağırlık, kırışıklıklar veya bir hastalığın varlığı veya yokluğu. Fenotipik özellikler genellikle çevresel veya beslenme faktörlerinden etkilenen genetik özellikleri içerir. KCNH1 bağlamında, spesifik semptomlar ve

mutasyondan kaynaklanan özellikler.

Pluripotent Kök Hücreler: İmplant edilen embriyo, fetüs veya gelişmiş organizmadaki tüm hücre tiplerine yol açabilecek kök hücreler. İndüklenen pluripotent kök hücreler veya iPSC'ler hastanın kendi ve laboratuvarında çalışma için kullanılır.

Potasyum: Nöronal fonksiyon için önemli olan ve Kv10.1 tarafından düzenlenen bir iyon.

Klinik Öncesi Çalışmalar: Test tüpündeki veya test tüpündeki deneysel ilaçların veya tedavilerin test edilmesini ifade eder
hayvanlar. Test insanlarda yapılan çalışmalar gerçekleştirilmeden önce gerçekleşir.

Protein Ekspresyonu: Proteinlerin canlı organizmalarda sentezlendiği, değiştirildiği ve düzenlendiği süreç. KCNH1-related için devam eden bazı tedaviler KCNH1 proteinini değiştirmeye çalışmaktadır ifade.

Semptomatik Tedavi: Altta yatan belirtileri ele almak yerine belirtileri hafifletmeyi amaçlayan tedavi bir bozukluğun nedeni. KCNH1-related semptomatiktir.

Belirsiz Önemin Çeşitleri: Bir hastanın genomunun analizi bir varyantı tanımladığında, ancak bu varyantın aslında bir sağlık durumuyla bağlantılı olup olmadığı belirsiz olduğunda, bulguya belirsiz öneme sahip bir varyant (kısaltılmış VUS) adı verilir. Çoğu durumda, bu varyantlar popülasyonda o kadar nadirdir ki, bunlar hakkında çok az bilgi mevcuttur. Tipik olarak, varyantın hastalıkla ilgilidir.

Voltaj Kaplı Potasyum Kanalı (VGPC): Elektrik potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak açılan ve potasyum iyonlarının nörona akmasına izin veren hücre membranında bulunan bir tür iyon kanalı, böylece bir eylem potansiyeli başlatmak.

Vahşi Tip: Belirli bir kalıtsal özelliğe göre fenotip
Doğal popülasyonlarda yaygın olarak bulunan "normal" tip. Araştırmada varyasyonu ölçmek için bir standart olarak kullanılır.

Ek Kaynaklar

Canlı yayın çevirisi ile Google Meet bağlantılarına erişmek için yazdırılan programdaki QR kodlarını tarayın programı, konferans programının tercüme edilmiş sürümleri ve daha fazlası.

Konferansta herhangi bir şeye ihtiyacınız olursa, lütfen Cure KCNH1 Vakfının bir üyesini bulun ekip: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt, Ali Rosenberg.

Buradayken KCNH1 araştırması hakkında bilgi almaktan keyif alacağınızı umuyoruz. Sunumlar veya KCNH1-related ile ilgili bilim hakkında herhangi bir sorunuz varsa, lütfen ali@curekcnh1.org.

Aile Günü çeviri bağlantısı

Yazdırılan programdaki QR kodu.

Bilimsel Sempozyum çeviri bağlantısı

Yazdırılan programdaki QR kodu.

Bu programın çevirileri

Yazdırılan programdaki QR kodu.

Otel ve Konferans Bilgileri

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

Konferansı beğendiniz mi? Bir sonraki için fikirleriniz mi var?

Sizden haber almak isteriz! Hızlı bir not bırakmak için kameranızı QR koduna doğrultun.