

Cure KCNH1 Foundation

Cure KCNH1 Aile ve Uzmanlar Konferansı 2026

Program metni

Bu programda

s. 3	Hoş geldiniz
s. 4	Mekân haritası
s. 5-7	Etkinlik programı
s. 8-12	Konuşmacı özgeçmişleri
s. 13-16	Oturum özetleri
s. 17-19	Bilimsel terimler sözlüğü
s. 20	Ek kaynaklar
s. 21-23	Notlar için boş sayfalar

Sponsorlarımıza teşekkürler

Biohub

ARIA: Aligning Research to Impact Autism

Fondation Ipsen

Harika gönüllülerimize ve ortaklarımıza: TEŞEKKÜRLER!

Bir etkinlik, arkasındaki topluluk kadar güçlüdür. Ayırdığınız zaman, enerjiniz ve sağladığınız kaynaklar olmadan bunu gerçekleştiremezdik. Bu buluşmayı mümkün kılan sizlersiniz!

Hoş geldiniz

İlk Cure KCNH1 Aile ve Uzmanlar Konferansı'na hoş geldiniz!

Buraya gelmek için ne kadar yol kat etmiş olursanız olun - bir okyanusu, bir kıtayı aşmış ya da komşu arrondissement'tan gelmiş olun - KCNH1 topluluğunun bu ilk uluslararası buluşmasına katıldığınız için çok mutluyuz. Hepimiz için önemli bir dönüm noktası!

Bu topluluk uzun süre e-posta kutularında, Zoom toplantılarında ve Facebook mesajlarında yaşadı. Bu hafta sonu ekranın yerini sonunda el sıkışmalar, sohbetler ve sarılmalar alıyor. Yüz yüze buluşmak, fikir ve deneyimleri paylaşmak ve birbirimizi yalnızca bir e-postadaki isim ya da ekrandaki yüz olarak değil; KCNH1 topluluğunu oluşturan aileler, klinisyenler, araştırmacılar, savunucular ve dostlar olarak tanımak için sabırsızlanıyoruz.

Bu, öğrenme, bağ kurma ve iş birliğiyle dolu bir hafta sonu olacak. Araştırmacıların yeni sorular, fikirler ve iş birlikleriyle; klinisyenlerin yeni içgörülerle; ailelerin ise daha fazla bilgi, bağ ve umutla ayrılmasını diliyoruz.

Burada olduğunuz, deneyiminizi, uzmanlığınızı, fikirlerinizi ve bağlılığınızı bu topluluğa kattığınız için teşekkür ederiz. Unutulmaz bir hafta sonu olsun!

Mekân haritası

Studio DE: tüm oturumlar

Studio F: aile dinlenme odası

Seviye 2 - stüdyo katı

Galerie: yemekler

Loft katı

Etkinlik programı

25 Eylül Cuma: Hoş geldiniz

17:00-19:00 Aile kaydı ve tanışma buluşması

26 Eylül Cumartesi: Aile Günü

- 9:00 Karşılama ve açılış konuşması
Michaelle Jinnette
- 9:10 KCNH1 genetiğine ve tedavi yaklaşımlarına giriş
Ali Rosenberg
- 10:30 KCNH1 araştırmaları için bağış toplama
Breanne Dollar
- 11:15 “Birds of a Feather” çalışma grupları
Dil ve yaşa göre sohbet grupları
- 12:00 Öğle yemeği
- 13:00 Nörolog ve KCNH1 babası Dr. Price Tipping ile soru-cevap
Price Tipping
- 13:30 Kayıt sisteminin sonuçları ve sonraki adımlar
Malin Zaddach ve Leonie Nicolai
- 14:15 KCNH1 ile ilişkili bozukluklarda ağız ve diş bulguları
Nhat Minh Do
- 14:45 Araştırmaya katılma fırsatı
Cure KCNH1 ekibi
- 16:00 İsteğe bağlı topluluk etkinliği
(Mahalle hazine avı)
- 18:30 Topluluk yemeği

27 Eylül Pazar: Bilimsel Sempozyum

- 8:00 Giriş
- 8:15 1. Oturum: hastalık modelleri ve mekanizmaları
Yöneten: Malin Zaddach
Xenopus oositlerinde KCNH1 varyantlarının işlevsel incelenmesi
Luis Pardo
Kültürlenmiş insan hücrelerinde ve nöronlarda KCNH1 varyantlarının işlevsel incelenmesi
Al George
KCNH1 ile ilişkili epilepside varyanta özgü imipramin yanıtları
Oleg Vinogradov

Tekrarlayan KCNH1-p.R357Q varyantı için yeni bir fare modeli

Jennifer Kearney

Hastadan türetilmiş yeni bir KCNH1 fare modeli: insanlaştırılmış P560S faresi ve ilişkili fenotipleri

Matt Simon (kayıt)

KCNH1 P560S fare modelinde erken davranışsal ve beyin anormallikleri

Matt Weston

9:40

Kahve arası

10:05

2. Oturum: tedavideki ilerlemeler

Yöneten: Jennifer Kearney

İmipraminin KCNH1 varyantları üzerindeki etkileri

Andrea Alcaraz

Antisens oligonükleotid tedavisi insan nöronlarında ve farelerde KCNH1 DEE'yi tersine çeviriyor

Evangelos Kiskinis

KCNH1 için bir ASO geliştirilmesi

Olivia Kim-McManus (kayıt)

KCNH1 R357Q için baz düzenleme

Al George

KCNH1 ile ilişkili bozuklukların ağız-diş belirtilerinin yönetimi

Agnès Bloch-Zupan

Gelecekteki klinik çalışmalar için temel olarak KCNH1 doğal seyir kayıt sistemi sonuçları

Malin Zaddach

11:25

Hasta/uzman "Bize Her Şeyi Sorun" paneli

Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar ve Price Tipping

12:00

Toplu fotoğraf

12:15

Öğle yemeği ve kapanış konuşması

14:00-17:00

Araştırma yuvarlak masası ve kokteyl saati

Araştırmacılara ve klinisyenlere açık

Tüm oturumlar Studio DE'de; yemekler Galerie'de gerçekleştirilecektir.

Konuşmacılarımız

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan, Fransa'daki Université de Strasbourg Dış Hekimliği Fakóltesi'nde Ağız Biyolojisi profesörüdür. Strasbourg Üniversite Hastaneleri'ne ve bağılı Fransız ağına ait Nadir Ağız ve Dış Hastalıkları Referans Merkezi'nin (CRM O-RARES) koordinatörlüğünü yürütüyor. D(4)/phenodent veri tabanının (www.phenodent.org) ve genetik tanı için NGS aracı GenoDENT'in bilimsel kurullarını kurdu ve bu kurullara başkanlık ediyor. Hastanesinde Avrupa Referans Ağı ERN CRANIO ile bağlantılı portföyden sorumlu olup burada dış gelişim anomalileri alt grubunu yönetiyor. Strasbourg Genetik ve Moleküler ve Hücresel Biyoloji Enstitüsü'nde farklı modeller kullanarak nadir hastalıklar ve bunların ağızdaki yansımaları üzerine translaşyonel araştırmalar yürütüyor. Bu nadir hastalıkların tanısını destekleyecek sanal bir uzman tasarlamak için yapay zekâ tabanlı dijital araçlar geliştiriyor.

Dr. Alfred George

Dr. Alfred George, Northwestern University Feinberg School of Medicine'da Farmakoloji Anabilim Dalı profesörü ve başkanıdır. İyon kanalı genlerindeki mutasyonların yol açtığı hastalıklar olan kanalopatilerin genetiğinin ve patogenezinin aydınlatılmasında öncü olmuştur. Çalışmaları, anormal kas kasılması, kalp ritim bozuklukları, ani ölüm, epilepsi ve bunlarla ilişkili nörogelişimsel bozukluklara yol açan kas, kalp ve beyin hastalıkları dâhil olmak üzere zar uyarılabilirliğinin genetik bozukluklarına odaklanıyor. Dr. George kanalopati alanının en başından beri bu alanda yer alıyor; birçok bozukluğun moleküler genetik temelini ortaya koyarak, yüzlerce mutant iyon kanalının işlevsel sonuçlarını aydınlatarak ve keşiflerin bu yetim hastalıklara yönelik yeni tedavi stratejilerine dönüştürülmesine katkıda bulunarak kalıcı katkılar sunuyor.

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg, Cure KCNH1 Foundation'ın bilimsel direktörüdür. Hücresel ve moleküler biyoloji doktorasını Pennsylvania Üniversitesi'nde tamamladı ve doktora sonrası araştırmalarını Duke Üniversitesi'nde yürüttü. Akademi, biyoteknoloji ve sözleşmeli araştırma kuruluşları başta olmak üzere pek çok bilimsel alanda görev aldı. KCNH1 bilimini iletirmek, araştırmacılarla ilişkileri yürütmek ve bilimsel iş birliğine öncülük etmek için doğrudan Vakfın araştırma ortaklarıyla çalışıyor. Karmaşık bilimsel bulguları, daha geniş topluluğun anlayabileceğı ve kullanabileceğı bir dile çevirmekten keyif alıyor.

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz, Almanya'nın Göttingen kentindeki Max Planck Çok Disiplinli Bilimler Enstitüsü'nde doktora adayıdır. Biyokimya lisans derecesini Universidad Autónoma de Madrid'de, sinirbilim yüksek lisans derecesini Universidad Complutense de Madrid'de aldıktan sonra International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences'a katıldı. Araştırmaları, hastalıkla ilişkili KCNH1 varyantlarının *Xenopus laevis* oositlerinde iki elektrotlu voltaj kenetleme yöntemiyle işlevsel olarak tanımlanmasına odaklanıyor. Bu varyantların Kv10.1 kanal işlevini nasıl değıştirdiğıyle ve ailelere daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri sunabilmek için, KCNH1 ile ilişkili nörogelişimsel hastalıklarda yeniden konumlandırılan trisiklik antidepresan imipramine verdikleri yanıtın değıerlendirilmesiyle ilgileniyor.

Breanne Dollar

Breanne Dollar bir KCNH1 annesidir. Kızı Hazel'a tanı konduğunda yanıt aramaya koyuldu ve diğeri KCNH1 bakım verenleriyle bir topluluk bulduğu için kendini şanslı sayıyor. Bugün Cure KCNH1 Foundation'da Topluluk İlişkileri Koordinatörü olarak, kendisini ilk kez karşılayan ailelere hizmet ediyor. Çalışmaları ailelerle iletişimi, Vakfın bültenini ve sosyal medya kanallarını, toplulukta bağış toplamayı ve bu uluslararası konferansın arkasındaki planlama ayrıntılarını kapsıyor. Ayrıca Vakfın ailelere yönelik program ve kaynaklarının geliştirilmesine katkı veriyor; bu konferans için hazırlanan kardeş programı da bunlardan biri. Kanada'nın Calgary kentinde eşi ve iki kızıyla yaşıyor. İş dışında mutfakta bir şeyler yaratırken, golf oynarken ya da ailesiyle vakit geçirirken bulunabilir.

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis, Northwestern University Feinberg School of Medicine'da Nöroloji ve Sinirbilim alanında kadrolu doçenttir. Doktorasını Imperial College London'da tamamladı ve doktora sonrası eğitimini, nörodejeneratif hastalıkların hastaya özgü kök hücre modellerinin öncülüğüne katkı verdiği Harvard Üniversitesi'nde yaptı. Laboratuvarı, ALS'yi ve ağır çocukluk çağı epilepsilerini incelemek ve hassas tedavi stratejileri geliştirmek için uyarılmış pluripotent kök hücreleri (iPSC) kullanıyor. Araştırmaları hastalık mekanizmalarını ortaya çıkarmayı ve etkili tedavileri belirlemeyi amaçlıyor. Dr. Kiskinis ayrıca ALS ve nörolojik hastalıklara odaklanan çeşitli biyoteknoloji şirketlerine ve kâr amacı gütmeyen kuruluşlara danışmanlık yapıyor. Cure KCNH1 Aile ve Uzmanlar Konferansı 2026

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney, Northwestern University Feinberg School of Medicine Farmakoloji Anabilim Dalı'nda profesördür. Sinirbilim alanında doktorasını tamamladıktan sonra Michigan Üniversitesi'nde İnsan Genetiği alanında doktora sonrası eğitim aldı. Araştırma programı, nörogelişimsel epilepsilere katkıda bulunan genetik etkenlerin belirlenmesine ve anlaşılmasına odaklanıyor. Genetik farklılıkların altta yatan patofizyolojiye nasıl katkıda bulunduğunu anlamak için laboratuvarı, genetik, fizyolojik ve farmakolojik çalışmalarda fare modelleri ile hücresel etkileri incelemek üzere in vitro ve ex vivo sistemler geliştirip kullanıyor. Genel amaç, genetik bilgiyi çocukluk çağı epilepsileri için daha iyi tedavilere dönüştürmektir.

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai, Almanya'da Ludwig-Maximilians Üniversitesi Münih'e bağlı Dr. von Hauner Çocuk Hastanesi'nde çocuk doktoru ve çocuk nörolojisi yan dal uzmanlık öğrencisidir. Klinik ve araştırma ilgisi genetik epilepsiler, özellikle potasyum kanalı bozuklukları ve bunların içinde de KCNH1 ile ilişkili durumlar üzerinedir. Yürüttüğü uzmanlaşmış epilepsi polikliniği aracılığıyla KCNH1 bozukluğu olan çocukların klinik bakımında etkin biçimde yer alıyor ve bu nadir hastalıkların tanısını, yönetimini ve anlaşılmasını iyileştirmeye kendini adanmış durumda. Araştırmaları, KCNH1 ile ilişkili bozukluklardan etkilenen hastalar ve aileler için bilgiyi artırmak ve sonuçları iyileştirmek amacıyla klinik bakımla translasyonel bilimi buluşturmayı hedefliyor.

Dr. Luis Pardo

Dr. Luis Pardo'nun çalışmaları, KCNH1'e özel bir ilgiyle potasyum kanalları üzerine yoğunlaşıyor. Laboratuvarı, kanal aktivasyonunun moleküler mekanizmalarını ve bunun sağlık ve hastalık durumunda hücre davranışına etkisini inceliyor. Luis Pardo, Almanya'nın Göttingen kentindeki Max Planck Çok Disiplinli Bilimler Enstitüsü'nde grup lideridir. Daha önce, Max Planck Biyofiziksel Kimya Enstitüsü'nde (Göttingen, Almanya) Prof. E. Neher'in yönettiği bölümde geçirdiği doktora sonrası dönemin (1991-1993) ardından İspanya'daki Oviedo Üniversitesi Biyokimya Bölümü'nde bilim insanı olarak çalıştı. Doktorasını ve tıp diplomasını Oviedo Üniversitesi Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü'nde aldı (İspanya, 1986).

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin Zaddach, Münih'teki Dr. von Hauner Çocuk Hastanesi'nde çocuk nörolojisi yan dal uzmanlık eğitimini tamamlamakta olan bir çocuk doktorudur. Konstanz Üniversitesi'nden Yaşam Bilimleri lisans derecesine sahip. Klinik çalışmaları, kişiye özel tedavilere yönelik klinik araştırmalar ve N-of-1 çalışmaları dâhil olmak üzere (ultra) nadir genetik epilepsilere odaklanıyor. Ayrıca Dr. Leonie Nicolai ile birlikte KCNH1 hasta kayıt sistemini yürütüyor; KCNH1 ile ilişkili bozuklukların tanı ve tedavisini iyileştirmek için genotip-fenotip ilişkilerini ve doğal seyri araştırıyor.

Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston, Virginia Tech bünyesindeki Fralin Biomedical Research Institute'ta profesördür. Araştırma programı, epilepsiye ve diğer çocukluk çağı nörolojik hastalıklarına yol açan gen varyantlarının sinaptik işlevi ve nöronal uyarılabilirliği nasıl etkilediğini ve bu işlevsel değişikliklerin nasıl bozuk ağ etkinliğine ve nöbetlere yol açtığını anlamayı amaçlıyor. Bunun için laboratuvarı, ağır çocukluk çağı epilepsilerinin genetik fare modellerini kullanıyor ve nöral etkinliği in vivo olarak EEG ve kalsiyum görüntülemeyle tanımlıyor. Gen varyantlarını değişmiş ağ etkinliğine bağlayan mekanizmaları ortaya çıkarmak için, sinaptik iletim ve zar uyarılabilirliğindeki hücre tipine özgü değişiklikler, birincil kültürlerde ve beyin kesitlerinde tam hücre elektrofizyolojisi ve canlı görüntüleme ile ölçülüyor.

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon, Jackson Laboratory bünyesindeki Rare Disease Translational Center'da kıdemli çalışma direktörü olarak görev yapan bir moleküler genetikçidir. Onun çalışmaları ve RDTC'nin misyonu, hasta savunuculuğu gruplarına ve vakıflara nadir hastalık araştırmalarını genişletmek için gereken araç ve kaynakları sağlamayı amaçlıyor. Bu çalışmalar arasında yeni tedavilerin ve fare modellerinin geliştirilmesi, klinik fenotiplerin incelenmesi ve ölçülmesi ile hastalara ve ailelerine destek olacak IND öncesi tedavi çalışmalarının yürütülmesi yer alıyor. Ekibi şu anda Rett sendromu, Dravet sendromu ve KCNH1 gibi diğer iyon kanalları ile doğuştan glikozilasyon bozuklukları ve kalıtsal spastik parapleji alanlarında çeşitli programlar yürütüyor.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette, Cure KCNH1 Foundation'ın kurucusu ve başkanıdır. Lisanslı bir evlilik ve aile terapisti olan Michaelle, lisans derecesini California Üniversitesi San Diego'da İnsan Gelişimi alanında, yüksek lisansını ise San Diego Üniversitesi'nde Evlilik ve Aile Terapisi alanında aldı. Cure KCNH1 Foundation'ı, en küçük oğlu Tristan'a 15 aylıkken KCNH1 mutasyonu tanısı konmasının ardından kurdu. Ekibinin ve iş birliği yaptığı kişilerin desteğiyle Michaelle; transkripsiyonel tedavilerin ve in vitro ile in vivo hastalık modellerinin geliştirilmesine öncülük etti, ilk uluslararası KCNH1 hasta kayıt sistemini başlattı ve bilimsel keşiflerin hastalığın seyrini değiştiren tedavilere dönüşmesini hızlandırmak için iş birliğine dayalı küresel bir araştırma ağı kurdu. Michaelle, Tristan'ın ve KCNH1 ile ilişkili bozuklukları olan tüm diğer hastaların yaşamını iyileştirecek etkili tedaviler geliştirmek için ne gerekiyorsa yapmaya kararlı.

Dr. Nhat Minh Do

Dr. Nhat Minh Do, özel sağlık gereksinimleri konusunda uzmanlaşmış bir çocuk diş hekimidir; Strasbourg Üniversite Hastanesi'nde ve Fransa'da özel muayenhanede çalışmaktadır. Nadir ağız ve diş hastalıkları referans merkezinde hastane araştırmacısı olarak, Cure KCNH1 Foundation ile ortaklaşa KCNH1 ile ilişkili bozukluklarda genetik kanalopatiler ve diş eti hipertrofisi üzerine araştırmalar yürütmektedir. Ayrıca klinik diş hekimliği ile nadir hastalık araştırmalarını bir araya getirerek hastalar ve aileleri için sonuçları iyileştirmeye kendini adanmış bir eğitimci ve konuşmacıdır.

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov, Hertie Klinik Beyin Araştırmaları Enstitüsü'nde doktora sonrası araştırmacıdır ve deneysel ile hesaplamalı sinirbilimin kesiştiği noktada çalışıyor. Araştırmaları hiPSC kaynaklı nöron ağlarına, kültüre edilmiş nöronal sistemlere ve nöral veri analizine odaklanıyor. Özellikle hastalıkla ilişkili ağ işlev bozukluklarını, bu arada potasyum kanallarının patojen varyantlarının ağ fizyolojisini ve dinamiğini nasıl biçimlendirdiğini anlamakla ve yeni tedavi stratejilerini araştırmakla ilgileniyor.

Dr. Olivia Kim-McManus, M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus, M.D., hekim-bilim insanı ve UCSD Rady Children's'ta Sinirbilim doçentidir; çalışmaları California Institute for Regenerative Medicine ve National Institutes of Health/NCATS tarafından destekleniyor ve çocuk nörolojisi, epilepsi ile klinik nörofizyoloji alanlarında üç ayrı yeterlik belgesine sahip. Araştırmaları, nörolojideki nadir genetik hastalıklar için hedefe yönelik hassas tedavilerin keşfi, geliştirilmesi ve uygulanmasına odaklanıyor; bunlar arasında gelişimsel epileptik ensefalopati, lökodistrofi ve bebeklerde ve çocuklarda nöbet, otizm ve gelişimsel gerilik ya da gerileme gibi nörolojik belirtilerle ortaya çıkan diğer nadir nedensel varyantlar için antisens oligonükleotid (ASO) tedavileri yer alıyor.

Dr. Price Tipping

Dr. Price Tipping bir nörolog ve biri KCNH1'li iki kız çocuğunun babasıdır. Nöroloji uzmanlık eğitimini ve nöro-enfeksiyon hastalıkları yan dal eğitimini tamamladığı Cleveland Clinic'te yatan hasta nörolojisi ve nörolojik enfeksiyonlar üzerine çalışıyor. Araştırmaları tıp eğitimi, nöroradyoloji ve sinir sisteminin nadir enfeksiyonları üzerine; ekibi yakın zamanda insanlarda yeni bir viral ensefalit keşfetti. Hastanede ya da çocuklarıyla olmadığı zamanlarda Price çizim yapmaktan, mürekkep boyama yapmaktan, gitar çalmaktan ve yemek pişirmekten keyif alıyor. Cure KCNH1 Aile ve Uzmanlar Konferansı 2026

1. Oturum özetleri

Xenopus oositlerinde KCNH1 varyantlarının işlevsel incelenmesi

Luis Pardo

KCNH1 kanalopatileri çok geniş bir belirti yelpazesi gösterir. Fenotipi etkileyebilen etkenlerden biri, belirli bir KCNH1 varyantının KCNH1 kanalının (Kv10.1 olarak adlandırılır) işleyişinde yaptığı özgül değişikliklerdir. Laboratuvarımız, bir Afrika kurbağası olan *Xenopus laevis*'in yumurta hücrelerini kullanarak farklı KCNH1 varyantlarının modellerini oluşturuyor. Bu, belirli bir varyantın başlıca biyofiziksel ve farmakolojik özelliklerinin hızla tanımlanabilmesini sağlayan basit ve güvenilir bir sistemdir. Ölçebildiğimiz başlıca parametreleri ve bunların yorumlanmasını anlatacak, daha önce tanımlanmış varyantlardan neler öğrendiğimizi ele alacağım.

Kültürlenmiş insan hücrelerinde ve nöronlarda KCNH1 varyantlarının işlevsel incelenmesi

Al George

Bu sunum, tek tek KCNH1 varyantlarının işlevsel özelliklerinin insan hücrelerinde nasıl değerlendirildiğini açıklayacak. Laboratuvarımızın son çalışmaları, KCNH1 varyantlarının çoğunun işlev kazanımı etkisi gösterdiğini, yani varyantların beklenenden daha yüksek etkinlikte potasyum kanalları gibi çalıştığını ortaya koydu. Bu işlev kazanımı etkisi, hücrelerin dinlenme zar potansiyeli adı verilen temel bir özelliğini, yani elektriksel etkinliğin taban düzeyini değiştiriyor. Bu etkiyi hem kültüre edilmiş nöron dışı hücrelerde hem de tekrarlayan R357Q varyantını taşıyan hastalara özgü kök hücrelerden elde edilen insan nöronlarında gözlemledik.

KCNH1 ile ilişkili epilepside varyanta özgü imipramin yanıtları

Oleg Vinogradov

İlk kez 1959'da onaylanmış eski bir antidepresan olan imipramin, laboratuvar koşullarında Kv10.1'i baskılıyor ve KCNH1 ile ilişkili bozukluklar için olası bir tedavi olarak öneriliyor. Birbirini tamamlayan iki çalışma sunuyoruz. İlk olarak, imipraminin P560S ya da R357Q KCNH1 varyantını taşıyan insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerinden elde edilen nöronlarda aşırı elektriksel etkinliği azalttığını gösteriyoruz; ancak etkili derişim varyantlar arasında farklılık gösterdi. Ayrıca, KCNH1 aktivasyonunu diğer varyantlardan farklı bir mekanizmayla artıran ve bu nedenle imipramine farklı yanıt verebilecek olan K199R varyantına ilişkin laboratuvar ve klinik bulguları da sunuyoruz. Bulgularımız, KCNH1 ile ilişkili epilepside ilaç yanıtını varyanta özgü biyofiziksel mekanizmaların belirlediğini vurguluyor ve hastanın varyantına bağlı olarak aynı etkilerin olduğunu düşündürüyor.

Tekrarlayan KCNH1-p.R357Q varyantı için yeni bir fare modeli

Jennifer Kearney

Hastalıkların fare modelleri önemli araştırma araçlarıdır. Hastalığın altta yatan etkilerini ve hastaya özgü genetik mutasyonları incelemek için kullanılırlar. Fare modelleri ayrıca tedavi yaklaşımlarını sınamak için vekil model olarak da kullanılır. Bu sunum, KCNH1-p.R357Q fare modelini tanıtacak ve bu modelin KCNH1 ile ilişkili bozukluklar için yeni bir hassas tedavinin sınanmasında nasıl kullanıldığını gösterecek.

Hastadan türetilmiş yeni bir KCNH1 fare modeli: insanlaştırılmış P560S faresi ve ilişkili fenotipleri

Matthew Simon

KCNH1 ile ilişkili sendromlara yönelik araştırmaları ilerletmek için, bir hastanın KCNH1 P560S alelini taşıyan bir fare modeli oluşturduk. Bu yeni model, mutasyon bölgesinin çevresinde insan DNA dizisi içerir; böylece baz düzenleyiciler ve ASO'lar gibi insan DNA'sını hedefleyen genetik tedavilerin doğrudan kliniğe aktarılma üzere geliştirilmesine olanak sağlar. Fareler, KCNH1 hastalarında görülen öğrenme güçlükleri, motor işlevler, davranış ve nörolojik sorunlar açısından test edildi. Bağlamsal bellek eksikliği, azalmış elektrokonvülsif eşik ve motor koordinasyon bozukluğu dahil olmak üzere birkaç güçlü fenotip belirlendi; bu da fareyi tedavi geliştirme ve test etme için çekici bir model haline getiriyor.

KCNH1 P560S fare modelinde erken davranışsal ve beyin anormallikleri

Matt Weston

KCNH1 işlev kazanımının yol açtığı gelişimsel bozuklukla ilişkili nörolojik sorunları daha iyi anlamak ve tedavi etmek için, KCNH1 P560S varyantının bir fare modelinde beyin etkinliğinde ve davranışta yaptığı değişiklikleri inceliyoruz. Gelişmekte olan P560S farelerinin kilo ve motor becerilerin ortaya çıkışı bakımından normal farelerin gerisinde kaldığını görüyoruz. Bu sorunlar ergen ve genç erişkin P560S farelerinde sürüyor; bu farelerde EEG izlemiyle beyin etkinliğinde de değişiklikler saptıyoruz. Bu anormallikler, P560S faresini KCNH1 hastalığının değerli bir modeli hâline getiriyor ve yeni tedavilerin hastalığın başlangıcına denk gelen zamanlarda sınanmasına olanak tanıyor.

2. Oturum özetleri

İmipraminin KCNH1 varyantları üzerindeki etkileri

Andrea Alcaraz

Nöronlarda ifade edilen Kv10.1 potasyum kanalını kodlayan KCNH1 genindeki mutasyonlar, epilepsi ve gelişimsel bozuklukla seyreden nadir bir nörolojik hastalığa yol açabilir. İmipramin, bazı hastalarda umut verici sonuçlar veren, yeniden konumlandırılmış bir antidepresandır; ancak tedavinin neden bazı kişilerde işe yarayıp bazılarında yaramadığı hâlâ net değildir. Bu sunumda, farklı varyantların Kv10.1 potasyum kanalının işleyişini nasıl değiştirdiğini ve imipramine nasıl yanıt verdiklerini anlamak için farklı KCNH1 varyantlarını kurbağa (*Xenopus laevis*) oositlerinde nasıl incelediğimizi anlatacağım. Bulgularımız, tedaviye verilen yanıtın belirli genetik varyanta bağlı olduğunu gösteriyor ve KCNH1 ile ilişkili kanalopatisi olan hastalarda kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini desteklemek için işlevsel testlerin önemini vurguluyor. . Oturum özetleri

Antisens oligonükleotid tedavisi insan nöronlarında ve farelerde KCNH1 DEE'yi tersine çeviriyor

Evangelos Kiskinis

Bu pilot çalışmada, KCNH1 mRNA ifadesini azaltmanın KCNH1 ile ilişkili bozukluklar için bir tedavi stratejisi olup olamayacağını, burada KCNH1 protein miktarını düşürmek üzere tasarlanmış bir genetik ilaç türü olan antisens oligonükleotid (ASO) kullanarak değerlendirdik. Bu yaklaşımı, hastalığa yol açan iki farklı KCNH1 varyantını taşıyan kök hücrelerden elde edilen insan nöronlarında ve KCNH1 hastalığının p.R357Q fare modelinde sınadık. Farklı KCNH1 varyantlarını taşıyan insan nöronlarında ASO tedavisi nöral ağın daha normal örüntülerini geri kazandırdı; bu da birden fazla KCNH1 varyantının aynı tedavi yaklaşımına yanıt verebileceğini düşündürüyor. Fare modelinde KCNH1 mRNA ifadesinin azaltılması nöbet yükünü düşürdü ve sağkalımı iyileştirdi. Önemli olarak, KCNH1 düzeylerinin düşürülmesi sağlıklı nöronlarda iyi tolere edildi; bu da bu stratejinin geliştirilmesini sürdürmeyi destekliyor. Bu erken bulgular klinik öncesi nitelikte olsa ve yaklaşım insanlarda denenmeden önce ek çalışmalara gerek duyulsa da, ASO aracılı KCNH1 azaltımının KCNH1 ile ilişkili bozukluklarla yaşayan kişiler için uygulanabilir bir tedavi stratejisi olabileceğine dair umut verici kanıtlar sunuyorlar.

KCNH1 için bir ASO geliştirilmesi

Olivia Kim-McManus

KCNH1 gelişimsel ve epileptik ensefalopatileri (DEE) gibi işlev kazanımlı kanalopatilerde tedavinin mantığı, aşırı etkin kanalın ifadesini azaltmaktır ... ideal olarak normal gen kopyasını koruyacak biçimde alele özgü olarak ... böylece nöronal uyarılabilirliği taban düzeye geri getirmektir. Bir çocuk hastada yakında başlayacak olan alele seçici ASO ile n=1 girişimsel tedavi çalışmasında ASO, bir intron içinde yer alan iyi huylu tek nükleotid polimorfizmini hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. Çalışmanın, hastaya özel olarak belirlenmiş sonlanım noktaları ve sonuç ölçütleri bulunuyor; gelişimsel, bilişsel ve davranışsal seyir, yaşam kalitesi, nöbet sıklığı ve ilaç yükü ile elektroensefalografi izleniyor.

KCNH1 R357Q için baz düzenleme

Al George

Bu sunum, gen düzenlemenin insan hücrelerinde ve bozukluğun bir fare modelinde en sık tekrarlanan KCNH1 varyantını düzeltip düzeltemeyeceğini test etmek üzere tasarlanmış bir pilot projedeki heyecan verici gelişmeleri paylaşacaktır. Baz düzenleme, hücrelerde belirli bir DNA mutasyonunun kalıcı olarak düzeltilmesini sağlayan özel bir CRISPR gen düzenleme biçimidir. Bu yaklaşım, bozukluğun temel nedenini düzeltmenin ve klinik sonucu değiştirmenin olası bir yoludur.

KCNH1 ile ilişkili bozuklukların ağız-diş belirtilerinin yönetimi

Agnès Bloch-Zupan

Fransa Ulusal Referans Merkezi O-Rares, diş, ağız ve yüzü etkileyen nadir hastalıkları olan kişilerin tanı ve bakımı için uzmanları bir araya getiriyor. Filière TETECOU ağı ve Avrupa ağı ERN CRANIO ile yakın çalışan O-Rares, hastaların uzmanlaşmış, eşgüdümlü ve yaşam boyu sürece bakıma erişmesine yardımcı olurken araştırmayı ve genetik tanıyı da ilerletiyor. Bu sunum, KCNH1 ile ilişkili bozuklukları örnek alarak ağız ve diş bulgularının daha erken tanıya nasıl katkıda bulunabileceğini, yaşam kalitesini nasıl artırabileceğini ve nadir hastalıkla yaşayan kişiler için kişiselleştirilmiş bakımı nasıl destekleyebileceğini gösterecek.

Gelecekteki klinik çalışmalar için temel olarak KCNH1 doğal seyir kayıt sistemi sonuçları

Malin Zaddach

Bu sunum, Cure KCNH1 Foundation tarafından şubat 2025'te kurulan KCNH1 doğal seyir kayıt sisteminin en son bulgularını tanıtıyor. Klinik bulguların, belirtilerin zaman içinde nasıl geliştiğinin, hastaların ve ailelerin karşılaştığı glklerin ve hastalığın kişiden kişiye nasıl değiştiğinin anlaşılmasını sağlayan kayıt sistemi, hastalığın doğal seyri hakkında temel bilgi sunuyor. Bu bilgiler hasta bakımını iyileştirmeye yardımcı oluyor ve gelecekteki girişimsel klinik çalışmalar için vazgeçilmez bir doğal seyir karşılaştırma ölçütü sağlayarak araştırmacıların tedavi etkilerini hastalığın beklenen seyrinden ayırt edebilmesine olanak tanıyor. Bilimsel terimler szlg

Bilimsel terimler sözlüğü

Aksiyon potansiyeli: hücre zarı boyunca voltajın ya da zar potansiyelinin (elektriğin) hızla yükselip ardından düşmesi; genellikle nöronlarda ve kas hücrelerinde görülür ve sinir uyarılarının iletilmesi için gereklidir.

Antisens oligonükleotidler (ASO): vücudun doğal RNA'sına bağlanarak belirli bir proteinin üretimini artıran ya da baskılayan, küçük sentetik RNA parçalarından oluşan bir ilaç türü. KCNH1 ile ilişkili bozukluklar için geliştirilen ASO'lar KCNH1'i baskılamak üzere tasarlanmıştır. ASO'ların yinelenen dozlarda verilmesi gerekir.

Kanalopati: iyon kanalı alt birimlerinin ya da bunları düzenleyen proteinlerin işlevinin bozulmasından kaynaklanan hastalık. KCNH1 ile ilişkili bozukluklar bir kanalopati türüdür.

CRISPR/Cas9: DNA'da kesin değişiklikler yapmaya olanak veren bir genom düzenleme teknolojisi. Bu teknoloji, KCNH1 ile ilişkili bozukluklarda olası tedavi girişimleri için araştırılıyor.

Hücre hattı: bir hayvandan ya da insandan izole edilip laboratuvarda üretilen hücreler.

Klinik çalışma: klinik çalışma, gönüllü insanlar üzerinde yürütülen ve bir hastalık, yeni tedaviler ya da bilinen tedavilerin yeni kullanım biçimleri hakkındaki belirli soruları yanıtlamak üzere tasarlanan bir araştırmadır. Klinik çalışmalar, yeni ilaçların ya da tedavilerin hem güvenli hem de etkili olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Özenle yürütülen klinik çalışmalar, insanlarda işe yarayan tedavileri bulmanın en hızlı ve en güvenli yoludur. Çalışmalar dört evreden oluşur: Faz I, yeni bir ilacı ya da tedaviyi güvenliğini ve toksisitesini değerlendirmek üzere küçük bir grupta sınar. Bazı Faz I çalışmaları yalnızca bir hastalığın özelliklerini inceler ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için gereken temel bilgiyi sağlar. Faz II çalışmayı genişletir ve etkililiği değerlendirmeye başlar. Faz III çalışmayı daha da büyük bir gruba yayar ve genellikle ilacı standart tedaviyle karşılaştırır. Faz IV, ilaç ya da tedavi ruhsatlandırılıp piyasaya sunulduktan sonra gerçekleşir.

De novo mutasyon: bir aile bireyinde ilk kez ortaya çıkan ve o kişinin vücudunda erken bir dönemde bir hücrede kendiliğinden oluşan varyanttan kaynaklanan genetik mutasyon... bu, ebeveynlerden birinin üreme hücresi (yumurta ya da sperm) olabileceği gibi döllenmiş yumurtanın kendisine ait bir hücre de olabilir.

Gelişimsel gerilik: bir çocuğun gelişim basamaklarına beklenen zamanlarda ulaşamaması. Motor, dil, sosyal ya da bilişsel beceriler gibi farklı alanlarda görülebilir.

DNA (deoksiribonükleik asit): genler, hücrenin genetik bilgisini taşıyan çok uzun bir molekül olan DNA'nın parçalarından oluşur. DNA, nükleotidlerin baz çiftleri arasındaki kimyasal bağlarla bir arada tutulan iki iplikten oluşur. DNA şu dört baza dayanan dört nükleotidden meydana gelir: adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T).

Elektroensefalogram (EEG): saç derisine yapıştırılan küçük, yassı metal disklerle (elektrotlarla) beyindeki elektriksel etkinliği ölçen bir test. EEG, epilepsi ve diğer beyin hastalıklarının tanısında sıkça kullanılır.

Elektrofizyoloji: biyolojik hücrelerin ve dokuların elektriksel özelliklerinin incelenmesi. Elektrofizyolojik yöntemler, nöronlardaki KCNH1 potasyum kanallarının işlevini ve KCNH1 mutasyonlarının nöron işlevi üzerindeki etkilerini ölçmek için kullanılır.

Epilepsi: yinelenen nöbetlerle seyreden nörolojik bir hastalık.

Epileptik ensefalopati: beyin işlevini ve gelişimini etkileyen ağır bir epilepsi biçimi. KCNH1 mutasyonları epileptik ensefalopatinin bilinen nedenlerinden biridir.

Gen: bir kromozom üzerinde bulunan ve belirli bir proteini kodlayan DNA parçası. İnsanda, vücuttaki hemen her biyomedikal tepkime ve yapı için belirli enzimlerin ya da diğer proteinlerin üretiminde plan görevi gören on binlerce gen bulunur.

Gen tedavisi: Gen tedavisi, bir hastalığı tedavi etmek veya iyileştirmek amacıyla kişinin genetik kodunun içeriğinin eklenmesi, çıkarılması veya değiştirilmesidir.

İşlev kazanımı (GOF) mutasyonu: mutasyona uğramış genin yeni bir moleküler işlev ya da yeni bir ifade biçimi kazandığı mutasyon türü. KCNH1 mutasyonlarının çoğu GOF mutasyonudur; bunlar Kv10.1 iyon kanalında ve nöronlardaki potasyum hareketinde değişikliklere yol açarak KCNH1 ile ilişkili bozukluğa neden olur. GOF mutasyonları genellikle baskın kabul edilir: genin yalnızca bir kopyası mutasyona uğramıştır, diğeri normal kalır, yine de kişide hastalık görülür.

Gen tedavisi: Bir hastalığı tedavi etmek veya iyileştirmek amacıyla kişinin genlerini değiştiren bir tekniktir. Gen tedavisi, KCNH1 ile ilişkili bozuklukların tedavisi için olası bir yaklaşımdır.

Heterozigot mutasyon: bir genin iki kopyasından yalnızca birinin değiştiği mutasyon. KCNH1 ile ilişkili bozukluklar genellikle heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır.

In vitro: canlı bir organizmanın dışında, genellikle petri kabı ya da deney tüpü gibi laboratuvar ortamlarında yürütülen çalışmalar ya da deneyler. In vitro çalışmalar sıklıkla KCNH1 işlevini araştırmak için kullanılır.

In vivo: canlı bir organizmanın içinde yürütülen çalışmalar ya da deneyler. In vivo çalışmalar, KCNH1 mutasyonlarının tüm organizma düzeyindeki etkisini anlamaya yardımcı olur.

İyon kanalı: hücre zarında bulunan, iyonların geçtiği bir gözenağı ve farklı hücrel proteinler ile uyarılarla düzenlenen çeşitli bölümleri olan bir protein. Uygun hücrel uyarılara yanıt olarak iyon kanalları açılıp kapanır ve belirli iyonların hücreye girmesine ya da hücreden çıkmasına izin verir.

İyon kanalopatisi: işlevi bozulmuş iyon kanallarının yol açtığı ve KCNH1 söz konusu olduğunda çoğunlukla epilepsi ya da gelişimsel bozukluklar gibi nörolojik belirtilere neden olan hastalıklar.

KCNH1: KCNH1 mRNA'sını ve dolayısıyla Kv10.1 proteinini kodlayan gen. KCNH1'deki patojen mutasyonlar KCNH1 ile ilişkili bozukluklara yol açar.

Kv10.1: KCNH1 geni tarafından üretilen ve potasyum kanalı alt birimi olarak da adlandırılan protein, nöronların uyarılabilirliğinde önemli bir rol oynar. Kv10.1 iyon kanalını oluşturmak için dört Kv10.1 proteininin bir araya gelmesi gerekir.

Mozaiklik: bir kişide, vücudun diğer hücrelerinden farklı bir genoma sahip hücrelerin bulunması. Bu farklılık örneğin belirli bir genomik varyanttan ya da bir kromozomun eklenmesinden veya kaybından kaynaklanabilir. Durum, yumurtanın döllenmesinden sonra, embriyonun çok erken gelişimi sırasında ya da gelişimin daha ileri bir evresinde ortaya çıkan genetik bir hatadan kaynaklanabilir. Mozaiklik her tür hücreyi etkileyebilir ve her zaman hastalığa yol açmaz.

Mutasyon: bir genin DNA dizisindeki değişiklik; varyant olarak da adlandırılır. KCNH1 genindeki mutasyonlar çeşitli nörolojik bozukluklara yol açabilir.

Mesajcı RNA (mRNA): mRNA, bir protein ürünü için kimyasal bir harita işlevi gören tek bir RNA molekülüdür. RNA, kimyasal olarak DNA'ya benzeyen ve ona karşılık gelen bir kod taşıyan bir molekülüdür. RNA, hücrelerin genlerdeki bilgiyi bu genlerin kodladığı proteine çevirmek için kullandığı ara molekülüdür.

Nöron: beyinde elektriksel uyarıları ileten özelleşmiş hücre. Düşünme ve solunum, sindirim, kanın pompalanması, görme, iştme ve vücut sıcaklığının düzenlenmesi gibi vücut süreçlerinin denetimi için gereklidir.

Patch-clamp tekniği: hücrelerdeki tek bir ya da birden çok iyon kanalının incelenmesine olanak veren bir elektrofizyoloji yöntemi. KCNH1 kanallarının işlevsel özelliklerini araştırmak için sıkça kullanılır.

Fenotip: bir organizmanın kilo, kırışıklık ya da bir hastalığın bulunup bulunmaması gibi gözlemlenebilir özellikleri. Fenotipik özellikler genellikle çevresel ya da beslenmeye bağlı etkenlerin şekillendirdiği genetik nitelikleri içerir. KCNH1 bağlamında, mutasyondan kaynaklanan belirli belirti ve özellikleri anlatır.

Potasyum: nöron işlevi için önemli olan ve Kv10.1 tarafından düzenlenen bir iyon.

Protein ifadesi: canlı organizmalarda proteinlerin sentezlenmesi, değiştirilmesi ve düzenlenmesi süreci. KCNH1 ile ilişkili bozukluklar için geliştirilmekte olan bazı tedaviler KCNH1 protein ifadesini değiştirmeyi amaçlıyor.

Pluripotent kök hücreler: yerleşmiş embriyodaki, fetüsteki ya da gelişmiş organizmadaki tüm hücre türlerine dönüşebilen kök hücreler. Uyarılmış pluripotent kök hücreler, yani iPSC'ler, hastanın kendi hücrelerinden elde edilebilir ve laboratuvarında inceleme için kullanılabilir.

Klinik öncesi çalışmalar: deneysel ilaçların ya da tedavilerin deney tüpünde veya hayvanlarda sınanması. Bu sınamalar, insanlarda çalışma yapılabilmesinden önce gerçekleştirilir.

Belirtiye yönelik tedavi: bir bozukluğun altında yatan nedenini ele almak yerine belirtileri hafifletmeyi amaçlayan tedavi. KCNH1 ile ilişkili bozukluklarda bugün kullanılan tedavilerin birçoğu belirtiye yöneliktir.

Önemi belirsiz varyant: bir hastanın genom analizinde bir varyant saptandığında, ancak bu varyantın gerçekten bir sağlık durumuyla bağlantılı olup olmadığı belirsiz kaldığında, bu bulgu önemi belirsiz varyant (kısaca VUS) olarak adlandırılır. Çoğu durumda bu varyantlar toplumda o kadar nadirdir ki haklarında çok az bilgi vardır. Varyantın hastalıkla ilişkili olup olmadığını belirlemek için genellikle daha fazla bilgi gerekir.

Voltaj kapılı potasyum kanalı (VGPC): hücre zarında yer alan ve elektriksel potansiyeldeki değişikliklere yanıt olarak açılan, potasyum iyonlarının nöronda akmasına izin vererek bir aksiyon potansiyeli başlatan iyon kanalı türü.

Yabani tip: belirli bir kalıtsal özellik bakımından "normal" kabul edilen ve doğal popülasyonlarda yaygın olarak bulunan fenotip. Araştırmalarda değişkenliği ölçmek için ölçüt olarak kullanılır.

Ek kaynaklar

Konferansı Zoom Webinar üzerinden izlemek, ortağımız TransPerfect aracılığıyla oturumların sesli/altyazılı çevirilerine erişmek ve programın çevrilmiş sürümlerini görüntülemek için aşağıdaki QR kodlarını tarayın.

Konferansı izleyin (Zoom Webinar)

Sesli/altyazılı çeviriler

Çevrilmiş program

Konferans sırasında bir ihtiyacınız olursa Cure KCNH1 Foundation ekibinden Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt veya Ali Rosenberg'e başvurun.

Buradayken KCNH1 araştırmalarıyla ilgili sunumları keyifle dinlemenizi umuyoruz. Sunumlar veya KCNH1 ile ilgili bilim hakkında sorularınız olursa bilimsel direktörümüz Ali'ye ali@curekcnh1.org adresinden ulaşabilirsiniz.

Otel ve konferans merkezi

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center

17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

T +33. (0)1 40 78 78 53

Konferansı sevdiniz mi? Bir sonraki için fikirleriniz var mı?

Görüşlerinizi duymak isteriz! Bize kısa bir not bırakmak için kameranızı QR koduna doğrultun.