

Cure KCNH1 Foundation

Cure KCNH1 perede ja spetsialistide konverents 2026

Programmi tekst

Selles programmis

lk 3	Tere tulemast
lk 4	Toimumiskoha kaart
lk 5-7	Ürituse ajakava
lk 8-12	Esinejate elulood
lk 13-16	Sessioonide kokkuvõtted
lk 17-19	Teadusterminite sõnastik
lk 20	Lisainfo
lk 21-23	Tühjad lehed märkmete jaoks

Täname meie sponsoreid

Biohub

ARIA: Aligning Research to Impact Autism

Fondation Ipsen

Meie imelistele vabatahtlikele ja partneritele: AITÄH!

Üritus on täpselt nii tugev kui kogukond selle taga. Ilma teie pühendatud aja, energia ja ressurssideta poleks me seda suutnud. Te tegite selle tõesti võimalikuks!

Tere tulemast

Tere tulemast esimesele Cure KCNH1 perede ja spetsialistide konverentsile!

Ükskõik kui kaugelt te siia sõitsite - üle ookeani, üle mandri või lihtsalt naaberlinnajaost -, oleme väga rõõmsad, et tulite osalema KCNH1 kogukonna esimesel rahvusvahelisel kohtumisel. Milline verstapost meile kõigile!

Nii kaua on see kogukond elanud peamiselt e-postkastides, Zoomi kohtumistel ja Facebooki sõnumites. Sel nädalavahetusel saame lõpuks ekraani vahetada käepigistuse, vestluse ja kallistuse vastu. Ootame väga neid päevi: võimalust kohtuda silmast silma, vahetada mõtteid, jagada kogemusi ja õppida üksteist päriselt tundma - mitte ainult nimedena e-kirjas või nägudena ekraanil, vaid perede, arstide, teadlaste, eestkõnelejate ja sõpradena, kes koos moodustavad KCNH1 kogukonna.

See saab olema õppimise, sidemete loomise ja koostöö nädalavahetus. Loodame, et lahkute konverentsilt KCNH1-st sügavama arusaamisega kui saabudes. Loodame, et teadlased lähevad koju uute küsimuste, ideede ja koostööpartneritega. Loodame, et arstid saavad uusi teadmisi, mis aitavad patsiente paremini ravida. Ja loodame, et pered lahkuvad suuremate teadmiste, tugevama seotuse ja suurema lootusega.

Aitäh, et olete siin. Aitäh, et toote sellesse kogukonda oma kogemused, teadmised, ideed ja pühendumuse. Teeme sellest meeldejääva nädalavahetuse!

Toimumiskoha kaart

Studio DE: kõik sessioonid

Studio F: perede puhkeruum

2. korrus - stuudiokorrus

Galerie: söögikorrad

Loft-korrus

Ürituse ajakava

Reede, 25. sept: Tere tulemast

17:00-19:00 Perede registreerimine ja tervituskohutamine

Laupäev, 26. sept: Perepäev

9:00 Tervitus ja avasõnad
Michaelle Jinnette

9:10 Sissejuhatus KCNH1 geneetikasse ja ravivõimalustesse
Ali Rosenberg

10:30 Raha kogumine KCNH1 uuringuteks
Breanne Dollar

11:15 "Birds of a Feather" arutelurühmad
Keele-/vanusepõhised arutelurühmad

12:00 Lõuna

13:00 Küsimused ja vastused dr Price Tippinguga, neuroloogi ja KCNH1-isaga
Price Tipping

13:30 Registri tulemused ja järgmised sammud
Malin Zaddach ja Leonie Nicolai

14:15 KCNH1-ga seotud häirete suu- ja hambanähud
Nhat Minh Do

14:45 Võimalus osaleda uuringutes
Cure KCNH1 meeskond

16:00 Valikuline kogukonda ühendav tegevus
(naabruskonna aardejaht)

18:30 Kogukonna õhtusöök

Pühapäev, 27. sept: Teadussümposium

8:00 Sissejuhatus

8:15 1. sessioon: haigusmudelid ja mehhanismid
Juhib Malin Zaddach

KCNH1 variantide funktsionaalsed uuringud Xenopuse ootsüütides
Luis Pardo

KCNH1 variantide funktsionaalsed uuringud kultiveeritud inimese rakkudes ja neuronites
Al George

Variant-spetsiifilised vastused imipramiinile KCNH1-ga seotud epilepsia korral
Oleg Vinogradov

Uus hiiremudel korduva KCNH1-p.R357Q variandi jaoks

Jennifer Kearney

Uus patsiendist tuletatud KCNH1 hiiremudel: humaniseeritud P560S hiir ja sellega seotud fenotüübid

Matt Simon (salvestus)

Varased käitumis- ja aju kõrvalekalded KCNH1 P560S hiiremudel

Matt Weston

9:40

Kohvipaus

10:05

2. sessioon: terapeutilised edusammud

Juhib Jennifer Kearney

Imipramiini toime KCNH1 variantidele

Andrea Alcaraz

Antisenss-oligonukleotiidravi pöörab KCNH1 DEE muutused tagasi inimese neuronites ja hiirtel

Evangelos Kiskinis

ASO arendamine KCNH1 jaoks

Olivia Kim-McManus (salvestus)

KCNH1 R357Q baasredigeerimine

Al George

KCNH1-ga seotud häirete suu- ja hambasümptomite käsitlemine

Agnès Bloch-Zupan

KCNH1 loomuliku kulu registri tulemused tulevaste kliiniliste uuringute alusena

Malin Zaddach

11:25

Patsiendi/spetsialisti paneel "Küsi meilt kõike"

Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar ja Price Tipping

12:00

Grupifoto

12:15

Lõuna ja lõpusõnad

14:00-17:00

Uurimisümarlaud ja kokteilitund

Avatud teadlastele ja arstidele

Kõik sessioonid toimuvad Studio DE-s; söögikorrad toimuvad Galerie-s.

Meie esinejad

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr Agnès Bloch-Zupan on suubioloogia professor Strasbourgi Ülikooli hambaarstiteaduskonnas Prantsusmaal. Ta koordineerib Strasbourgi ülikoolihaiglate haruldaste suu- ja hambahaiguste referentskeskust CRM O-RARES ning sellega seotud Prantsuse võrgustikku. Ta lõi D(4)/phenodent andmebaasi (www.phenodent.org) teaduskomitee ja geneetilise diagnostika NGS-tööriista GenoDENT teaduskomitee ning juhib neid. Oma haiglas vastutab ta Euroopa referentsvõrgustikuga ERN CRANIO seotud portfelli eest ja juhib seal hammaste arenguanomaaliate alarühma. Strasbourgi Geneetika ning Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituudis teeb ta erinevaid mudeleid kasutades translatsioonilisi uuringuid haruldaste haiguste ja nende suulilmingute kohta. Ta arendab tehisintellektil põhinevaid digivahendeid, et luua virtuaalne ekspert nende haruldaste haiguste diagnoosimise toetamiseks.

Dr. Alfred George

Dr Alfred George on Northwestern University Feinberg School of Medicine'i farmakoloogia professor ja osakonnajuhataja. Ta on olnud teerajaja kanalopaatiate - ioonikanalite geenide mutatsioonidest põhjustatud häirete - geneetika ja patogeneesi selgitamisel. Tema töö keskendub membraani erutuvuse geneetilistele häiretele, sealhulgas lihaste, südame ja aju haigustele, mis põhjustavad ebanormaalseid lihaskontraktsioone, südamerütmihäireid, äkksurma, epilepsiat ja seotud neuroarenguhäireid. Dr George on kanalopaatiate valdkonnaga seotud selle algusest peale ning on andnud püsiva panuse mitme häire molekulaargeneetilise aluse avamise, sadade muteerunud ioonikanalite funktsionaalsete tagajärgede selgitamisse ja avastuste muutmisel uuteks ravistrateegiateks nende harvikaiguste jaoks.

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg on Cure KCNH1 Foundationi teadusdirektor. Ta omandas doktorikraadi raku- ja molekulaarbioloogias Pennsylvania Ülikoolis ning tegi järel doktorantuuri Duke'i Ülikoolis. Ta on töötanud paljudes teadussektorites, sealhulgas akadeemias, biotehnoloogias ja lepingulistel uurimisorganisatsioonides. Ta töötab otse fondi uurimispartneritega, et edendada KCNH1 teadust, hallata suhteid teadlastega ja juhtida teaduskoostööd. Talle meeldib keerukaid teadustulemusi tõlkida keelde, mida laiem kogukond saab mõista ja mille põhjal tegutseda.

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz on doktorant Göttingenis asuvas Max Plancki Multidistsiplinaarsete Teaduste Instituudis Saksamaal. Ta omandas biokeemia bakalaureusekraadi Universidad Autónoma de Madridis ja neuroteaduste magistrikraadi Universidad Complutense de Madridis enne liitumist International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences programmiga. Tema uuringud keskenduvad haigusega seotud KCNH1 variantide funktsionaalsele iseloomustamisele kahe elektroodiga pingeklambri meetodil *Xenopus laevis*'e ootsüütides. Teda huvitab, kuidas need variandid muudavad Kv10.1 kanali funktsiooni, ning nende vastuse hindamine imipramiinile - tritsüklilisele antidepressandile, mida kasutatakse ümber KCNH1-ga seotud neuroarenguhaiguste raviks -, et toetada peresid personaalsemate ravistrateegiatega.

Breanne Dollar

Breanne Dollar on KCNH1 lapse ema. Kui tema tütre Hazelil diagnoos kinnitati, hakkas ta vastuseid otsima ja tunneb end õnnelikuna, et leidis kogukonna teiste KCNH1 hooldajate seas. Täna on ta Cure KCNH1 Foundationi kogukonna kaasamise koordinaator ning teenib peresid, kes teda omal ajal esimesena vastu võtsid. Tema töö hõlmab suhtlust peredega, fondi uudiskirja ja sotsiaalmeediakanaleid, kogukonna rahakogumist ja selle rahvusvahelise konverentsi korralduslikke üksikasju. Samuti aitab ta arendada fondi peredele suunatud programme ja materjale, sealhulgas selle konverentsi jaoks loodud õdede-vendade programmi. Ta elab koos abikaasa ja kahe tütrega Kanadas Calgarys. Vabal ajal võib teda leida köögis midagi loomas, golfi mängimas või perega aega veetmas.

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr Evangelos Kiskinis on Northwestern University Feinberg School of Medicine'i neuroloogia ja neuroteaduste tenuuriga kaasprofessor. Ta omandas doktorikraadi Imperial College Londonis ja läbis järel doktorantuuri Harvardi Ülikoolis, kus aitas rajada patsiendispetsiifiliste tüvirakumudelite kasutamist neurodegeneratiivsete haiguste uurimisel. Tema labor kasutab indutseeritud pluripotentseid tüvirakke (iPSC), et uurida ALS-i ja raskeid laste epilepsiaid ning arendada täppisravi strateegiaid. Tema uuringute eesmärk on avada haigusmehhanisme ja leida tõhusaid ravimeetodeid. Dr Kiskinis nõustab ka mitut biotehnoloogiaettevõtet ja mittetulundusorganisatsiooni, mis keskenduvad ALS-ile ja neuroloogilistele haigustele.

Dr. Jennifer Kearney

Dr Jennifer Kearney on Northwestern University Feinberg School of Medicine'i farmakoloogia osakonna professor. Ta omandas doktorikraadi neuroteadustes ja läbis järel doktorantuuri inimese geneetikas Michigani Ülikoolis. Tema uurimisprogramm keskendub neuroarenguliste epilepsiate tekkesse panustavate geneetiliste tegurite tuvastamisele ja mõistmisele. Selleks et mõista, kuidas geneetiline varieeruvus mõjutab aluseks olevat patofüsioloogiat, arendab ja kasutab tema labor hiiremudeleid geneetiliste, füsioloogiliste ja farmakoloogiliste uuringute jaoks ning in vitro ja ex vivo süsteeme rakuliste mõjude uurimiseks. Üldine eesmärk on muuta geneetilised teadmised paremaks raviks laste epilepsiatele.

Dr. Leonie Nicolai

Dr Leonie Nicolai on lastearst Münchener Ludwig-Maximiliansi Ülikooli Dr von Hauneri lastehaiglas ja laste neuroloogia väljaõppes. Tema kliiniline ja teaduslik fookus on geneetilistel epilepsiatel, eriti kaaliumikanalite häiretel ning KCNH1-ga seotud seisunditel. Ta osaleb aktiivselt KCNH1 häiretega laste kliinilises ravis oma spetsialiseeritud epilepsiakliinikus ja on pühendunud nende haruldaste haiguste diagnoosimise, käsitlemise ja mõistmise parandamisele. Tema uurimistöö püüab ühendada kliinilise ravi ja translatsiooniteaduse, et suurendada teadmisi ning parandada KCNH1-ga seotud häiretega patsientide ja perede tulemusi.

Dr. Luis Pardo

Dr Luis Pardo töö keskendub kaaliumikanalitele, erilise huviga KCNH1 vastu. Tema labor uurib kanali aktivatsiooni molekulaarseid mehhanisme ja nende mõju rakkude käitumisele tervise ja haiguse korral. Luis Pardo on Göttingenis asuva Max Plancki Multidistsiplinaarsete Teaduste Instituudi uurimisrühma juht. Varem töötas ta teadlasena Hispaanias Oviedo Ülikooli biokeemia osakonnas pärast järel doktorantuuri aastatel 1991-1993 prof E. Neheri juhitud osakonnas Max Plancki Biofüüsikalise Keemia Instituudis Göttingenis. Ta omandas Ph.D. ja M.D. kraadi Oviedo Ülikooli biokeemia ja molekulaarbioloogia osakonnas 1986. aastal.

Dr. Malin Zaddach

Dr Malin Zaddach on lastearst, kes lõpetab laste neuroloogia eriarstiõpet Müncheni Dr von Hauneri lastehaiglas. Tal on Konstanzi Ülikooli bakalaureusekraad bioteadustes. Tema kliiniline töö keskendub (ultra)haruldastele geneetilistele epilepsiatele, sealhulgas kliinilistele uuringutele ja individuaalravi N-of-1 uuringutele. Koos dr Leonie Nicolaiga haldab ta ka KCNH1 patsientide registrit, uurides genotüübi-fenotüübi seoseid ja haiguse loomulikku kulgu, et parandada KCNH1-ga seotud häirete diagnoosimist ja ravi.

Dr. Matt Weston

Dr Matt Weston on Virginia Tech'i Fralin Biomedical Research Institute'i professor. Tema labor uurib, kuidas lapsepõlve epilepsia ja neuroloogiliste haigustega seotud geenivariandid häirivad sünaptilist funktsiooni ja neuronite erutuvust. Geneetilisi hiiremudeleid kasutades uurib tema meeskond neid mehhanisme in vivo EEG, kaltsiumipildistamise, kogu-raku elektrofüsioloogia ning ajulõikude ja primaarsete rakukultuuride reaajas pildistamise abil, et selgitada, kuidas geenivariandid muudavad võrgustiku aktiivsust ja käivitavad hooge.

Dr. Matthew Simon

Dr Matthew Simon on molekulaargeneetik ja Jackson Laboratory Rare Disease Translational Centeri (RDTC) vanem uuringujuht. Ta teeb koostööd patsientide eestkosteorganisatsioonidega, et kiirendada harvikaiguste uurimist, arendades uusi ravimeetodeid ja hiiremudeleid, kvantifitseerides kliinilisi fenotüüpe ja viies läbi pre-IND uuringuid. Tema meeskond juhib olulisi programme Rett'i sündroomi, Dravet'i sündroomi, kaasasündinud glükosüümishäirete, pärilike spastiliste parapleegiate ja ioonikanalite häirete alal.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette on Cure KCNH1 Foundationi asutaja ja president. Litsentseeritud abielu- ja pereterapeudina on tal kraadid UC San Diegost ja University of San Diegost. Michaelle asutas fondi pärast seda, kui tema pojal Tristanil diagnoositi 15 kuu vanuselt KCNH1 mutatsioon. Koos meeskonna ja koostööpartneritega on Michaelle juhtinud translatsiooniliste ravimeetodite ning in vitro ja in vivo haigusmodelite arendamist, käivitanud esimese rahvusvahelise KCNH1 patsientide registri ja loonud ülemaailmse koostöövõrgustiku, et kiirendada teadusavastuste muutmist haiguskulgu muutvateks ravimeetoditeks, mis parandavad KCNH1-ga seotud häiretega patsientide ja perede elu.

Dr. Nhat Minh Do

Dr Nhat Minh Do on laste hambaarst, kes on spetsialiseerunud erivajadustega patsientide ravile ning töötab Strasbourgi ülikoolihaiglas ja erapraksises Prantsusmaal. Haruldaste suu- ja hambahaiguste referentskeskuse haiglaurijana keskendub tema teadustöö koostöös CureKCNH1 Foundationiga geneetiliste kanalopaatiatele ja KCNH1-ga seotud häiretega seonduvale igeme hüpertroofiale. Ta on ka koolitaja ja esineja, kes on pühendunud kliinilise hambaravi ja harvikaiguste uuringute ühendamisele, et parandada patsientide ja nende perede tulemusi.

Dr. Oleg Vinogradov

Dr Oleg Vinogradov on Hertie Kliinilise Ajuteaduse Instituudi järel doktorant, kes töötab eksperimentaalse ja arvutusliku neuroteaduse piiril. Tema uuringud keskenduvad hiPSC-dest tuletatud neuronivõrgustikele, kultiveeritud neuronaalsetele süsteemidele ja neuroandmete analüüsile. Eriti huvitab teda haigusega seotud võrgustikuhairete mõistmine, sealhulgas see, kuidas patogeensed kaaliumikanali variandid kujundavad võrgustiku füsioloogiat ja dünaamikat, ning uute ravistrateegiate uurimine.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr Olivia Kim-McManus M.D. on arst-teadlane ja UCSD Rady Children'si neuroteaduste kliiniline kaasprofessor. Tema tööd rahastavad California Institute for Regenerative Medicine ja National Institutes of Health/NCATS ning tal on kolm erialasertifikaati: laste neuroloogia, epilepsia ja kliiniline neurofüsioloogia. Tema uuringud keskenduvad haruldaste geneetiliste neuroloogiliste haiguste sihitud täppisravi avastamisele, arendamisele ja kasutuselevõtule, sealhulgas antisenss-oligonukleotiidravi (ASO) arengulise epileptilise entsefalopaatia, leukodüstroofia ja teiste haruldaste põhjuslike variantide jaoks, mis väljenduvad imikutel ja lastel neuroloogiliste sümptomitena nagu krampid, autism ning arengupeatetus või -taandareng.

Dr. Price Tipping

Dr Price Tipping on neuroloog ja kahe tütre isa, kellest ühel on KCNH1. Cleveland Clinicus, kus ta läbis neuroloogia residentuuri ja neuroinfektsioonide stipendiumiprogrammi, on ta spetsialiseerunud statsionaarsele neuroloogiale ja neuroloogilistele infektsioonidele. Tema uuringud keskenduvad meditsiiniharidusele, neuroradioloogiale ja haruldastele närvisüsteemi infektsioonidele; hiljuti avastas tema meeskond uue viirusliku entsefaliidi inimestel. Kui ta ei ole haiglas ega lastega, meeldib Price'ile visandada, tušimaalida, kitarri mängida ja süüa teha.

1. sessiooni kokkuvõtte

KCNH1 variantide funktsionaalsed uuringud Xenopuse ootsüütides

Luis Pardo

KCNH1 kanalopaatiatel on väga lai sümptomite spekter. Üks fenotüüpi mõjutav tegur on see, milliseid konkreetseid muutusi põhjustab teatud KCNH1 variant KCNH1 kanali (Kv10.1) talitluses. Meie labor loob erinevate KCNH1 variantide mudelid Aafrika konna *Xenopus laevis*'e munarakkudes. See on lihtne ja töökindel süsteem, mis võimaldab kiiresti iseloomustada konkreetse variandi peamisi biofüüsikalisi ja farmakoloogilisi omadusi. Kirjeldan peamisi mõõdetavaid parameetreid, nende tõlgendamist ja seda, mida oleme juba iseloomustanud variantidest õppinud.

KCNH1 variantide funktsionaalsed uuringud kultiveeritud inimese rakkudes ja neuronites

Al George

Selles ettekandes selgitatakse, kuidas hinnatakse üksikute KCNH1 variantide funktsionaalseid omadusi inimese rakkudes. Meie labori hiljutine töö näitas, et enamik KCNH1 variante avaldab gain-of-function ehk funktsiooni võimendavat toimet, mis tähendab, et variandid toimivad kaaliumikanalitena oodatust aktiivsemalt. See muudab rakkude põhiolamuslikku omadust nimega puhkemembraanipotentsiaal, mis on elektrilise aktiivsuse baastase. Me täheldasime seda nii kultiveeritud mitte-neuronaalsetes rakkudes kui ka patsiendispetsiifilistest tüvirakkudest saadud inimese neuronites, millel oli korduv R357Q variant.

Variant-spetsiifilised vastused imipramiinile KCNH1-ga seotud epilepsia korral

Oleg Vinogradov

Imipramiin, vanem antidepressant, mis kiideti esmakordselt heaks 1959. aastal, pärsib laboris Kv10.1 ja seda on pakutud võimaliku ravina KCNH1-ga seotud häiretele. Esitame kaks teineteist täiendavat uuringut. Esiteks näitame, et imipramiin vähendas liigset elektrilist aktiivsust inimese indutseeritud pluripotentsetest tüvirakkudest saadud neuronites, millel oli P560S või R357Q KCNH1 variant, kuigi efektiivne kontsentratsioon erines variantide vahel. Samuti esitame labori- ja kliinilised leiud K199R variandi kohta, mis suurendab KCNH1 aktivatsiooni teistsuguse mehhanismi kaudu ja võib seetõttu imipramiinile teisiti reageerida. Tulemused rõhutavad, et variant-spetsiifilised biofüüsikalised mehhanismid kujundavad ravimivastust KCNH1-ga seotud epilepsias ning sama ravi võib sõltuvalt patsiendi variandist anda erineva tulemuse.

Uus hiiremudel korduva KCNH1-p.R357Q variandi jaoks

Jennifer Kearney

Haiguse hiiremudelid on olulised uurimisvahendid. Neid kasutatakse haiguse aluseks olevate mõjude ja patsiendispetsiifiliste geneetiliste mutatsioonide uurimiseks. Hiiremudeleid kasutatakse ka asendusmodelitena ravivõimaluste katsetamisel. Ettekanne tutvustab KCNH1-p.R357Q hiiremudelit ja näitab selle kasutamist uue täppisravi katsetamisel KCNH1-ga seotud häirete korral.

Uus patsiendist tuletatud KCNH1 hiiremudel: humaniseeritud P560S hiir ja sellega seotud fenotüübid

Matthew Simon

KCNH1-ga seotud sündroomide uurimise edendamiseks lõime KCNH1 P560S patsiendivariandiga hiiremudeli. Selle uue mudeli mutatsioonikoha ümbruses on inimese DNA järjestus, mis võimaldab arendada geneetilisi ravimeetodeid, näiteks baasredigeerijaid ja ASO-sid, mis sihivad inimese DNA-d ja võimaldavad tulemuste otsest ülekandmist kliinikusse. Hiiri uuriti KCNH1 patsientidel esinevate seisundite suhtes, sealhulgas õppimispuuded, motoorsed funktsioonid, käitumine ja neuroloogilised probleemid. Tuvastati mitu tugevat fenotüüpi, sealhulgas kontekstuaalse mälu puudulikkus, madalam elektrokonvulsiivne lävi ja motoorse koordinatsiooni häired, mis muudavad selle hiire atraktiivseks mudeliks ravi arendamisel ja katsetamisel.

Varased käitumis- ja aju kõrvalekalded KCNH1 P560S hiiremudelis

Matt Weston

Et paremini mõista ja ravida KCNH1 funktsiooni võimendusest põhjustatud arenguhäirega seotud neuroloogilisi probleeme, uurime hiiremudelis KCNH1 P560S variandist tingitud ajuaktiivsuse ja käitumise muutusi. Leidsime, et arenevad P560S hiired jäävad normaalsetest hiirtest maha kehakaalu ja motoorsete oskuste tekkes. Need probleemid püsivad noorukieas ja noortel täiskasvanud P560S hiirtel ning EEG jälgimisel leiame ka ajuaktiivsuse muutusi. Need kõrvalekalded kinnitavad P560S hiire väärtusliku KCNH1 haiguse mudelina, mida saab kasutada uute ravimeetodite katsetamiseks haiguse algusega sobivatel ajahetkedel.

2. sessiooni kokkuvõtte

Imipramiini toime KCNH1 variantidele

Andrea Alcaraz

KCNH1 mutatsioonid, geenid, mis kodeerib neuronites ekspresseeruvat Kv10.1 kaaliumikanalit, võivad põhjustada haruldast neuroloogilist häiret, mida iseloomustavad epilepsia ja arenguhäire. Imipramiin on ümberkasutatud antidepressant, mis on mõnel patsiendil näidanud paljulubavaid tulemusi, kuigi pole veel selge, miks ravi mõnele inimesele toimib ja teisele mitte. Ettekandes kirjeldan, kuidas uurime erinevaid KCNH1 variante konna *Xenopus laevis*'e ootsüütides, et mõista, kuidas variandid muudavad Kv10.1 kanali funktsiooni ja kuidas nad imipramiinile reageerivad. Meie tulemused näitavad, et ravivastus sõltub konkreetsest geneetilisest variandist, rõhutades funktsionaalse testimise tähtsust personaalse ravi toetamisel KCNH1 kanalopaatiatega patsientidel.

Antisenss-oligonukleotiidravi pöörab KCNH1 DEE muutused tagasi inimese neuronites ja hiirtel

Evangelos Kiskinis

Selles pilootuuringus hindasime, kas KCNH1 mRNA ekspressiooni vähendamine võiks olla KCNH1-ga seotud häirete ravistrateegia, kasutades antisenss-oligonukleotidi (ASO), geneetilise ravimi tüüpi, mis oli kavandatud KCNH1 valgu hulga vähendamiseks. Katsetasime lähenemist inimese neuronites, mis olid saadud kahe erineva haigust põhjustava KCNH1 variandiga tüvirakkudest, ning KCNH1 haiguse p.R357Q hiiremudelid. Erinevate variantidega inimese neuronites taastas ASO-ravi neuronivõrgustiku normaalsemad mustrid, mis viitab sellele, et mitu KCNH1 varianti võivad reageerida samale ravile. Hiiremudelid vähendas KCNH1 mRNA alandamine hoogude koormust ja parandas elulemust. Oluline on, et KCNH1 taseme vähendamine oli tervetes neuronites hästi talutav. Kuigi need varased tulemused on prekliinilised ja enne inimkatseid on vaja täiendavaid uuringuid, annavad need julgustavaid tõendeid, et ASO vahendatud KCNH1 vähendamine võib olla elujõuline ravistrateegia.

ASO arendamine KCNH1 jaoks

Olivia Kim-McManus

Selliste funktsiooni võimendavate kanalopaatiate puhul nagu KCNH1 arenguline ja epileptiline entsefalopaatia (DEE) on ravi loogika vähendada üliaktiivse kanali ekspressiooni - ideaalis alleelispetsiifiliselt, säästes normaalset geenikoopiat - ning tuua neuronite erutuvus tagasi lähteväärtuse suunas. Tulevases n=1 alleelselektiivse ASO sekkumisuuringus laste patsiendil on ASO kavandatud sihtima intronis asuvat healoomulist ühe nukleotiidi polümorfismi. Uuringul on patsiendile individuaalselt kohandatud lõpp-punktid ja tulemuste mõõdikud, mis jälgivad arengulisi, kognitiivseid ja käitumuslikke trajektoore, elukvaliteeti, hoogude sagedust/ravimikoormust ja elektroentsefalograafiat.

KCNH1 R357Q baasredigeerimine

Al George

Selles ettekandes jagatakse põnevaid uuendusi pilootprojekti kohta, mille eesmärk on testida, kas geeniredigeerimine suudab korrigeerida kõige sagedamini korduvat KCNH1 varianti inimese rakkudes ja haiguse hiiremudelid. Baasredigeerimine on CRISPR geeniredigeerimise spetsiifiline vorm, mis võimaldab rakkudes konkreetse DNA mutatsiooni püsivat parandamist. See lähenemine võiks parandada häire algpõhjust ja muuta kliinilist tulemust.

KCNH1-ga seotud häirete suu- ja hambasümptomite käsitlemine

Agnès Bloch-Zupan

Prantsusmaa riiklik referentskeskus O-Rares koondab eksperte, et diagnoosida ja ravida haruldasi hammaste, suu ja näo haigusi. Tihedas koostöös Filière TETECOU ja Euroopa võrgustikuga ERN CRANIO aitab O-Rares patsientidel saada spetsialiseeritud, koordineeritud ja elukestvat ravi, edendades samal ajal uuringuid ja geneetilist diagnostikat. KCNH1-ga seotud häirete näitel näitab ettekanne, kuidas suu- ja hambatunnused võivad aidata kaasa varasemale diagnoosile, parandada elukvaliteeti ja toetada haruldaste haigustega inimeste personaalset ravi.

KCNH1 loomuliku kulu registri tulemused tulevaste kliiniliste uuringute alusena

Malin Zaddach

Ettekanne tutvustab Cure KCNH1 Foundationi poolt 2025. aasta veebruaris loodud KCNH1 loomuliku kulu registri uusimaid tulemusi. Kliiniliste ilmingute, sümptomite ajas arenemise, patsientide ja perede ees seisvate raskuste ning inimestevahelise varieeruvuse mõistmine annab registri kaudu olulisi teadmisi haiguse loomuliku kulu kohta. Need teadmised aitavad parandada patsientide ravi ja pakuvad tulevastele sekkumisuuringutele olulist loomuliku kulu võrdlusalust, mis võimaldab teadlastel eristada ravi mõju haiguse eeldatavast kulust.

Teadusterminite sõnastik

Aktsioonipotentsiaal: Pinge ehk membraanipotentsiaali (elektri) kiire tõus ja sellele järgnev langus üle rakumembraani; seda täheldatakse tavaliselt neuronites ja lihasrakkudes ning see on vajalik närviimpulsside edastamiseks.

Antisenss-oligonukleotiidid (ASO-d): Ravivorm, mis koosneb väikestest sünteetilisest RNA lõikudest, mis seonduvad organismi loomuliku RNA-ga, et suurendada või pärssida konkreetse valgu tootmist. KCNH1-ga seotud häirete ASO-d on kavandatud KCNH1 pärssimiseks. ASO-sid tuleb manustada korduvalt.

Kanalopaatia: Haigus, mille põhjustab ionikanali alaühikute või neid reguleerivate valkude häiritud talitus. KCNH1-ga seotud häired on kanalopaatiad.

CRISPR/Cas9: Genoomi redigeerimise tehnoloogia, millega saab teha DNA-s täpseid muudatusi. Seda tehnoloogiat uuritakse võimaliku ravimeetodina KCNH1-ga seotud häirete korral.

Rakuliin: Loomast või inimesest eraldatud rakud, mida kasvatatakse laboris.

Kliiniline uuring: Inimestest vabatahtlikel tehtav teadusuuring, mis on kavandatud vastama konkreetsetele küsimustele haiguse, uute ravimeetodite või teadaolevate raviviiside uute kasutusviiside kohta. Kliiniliste uuringute abil tehakse kindlaks, kas uued ravimid või ravimeetodid on ohutud ja tõhusad. Hoolikalt läbiviidud kliinilised uuringud on kiireim ja ohutuim viis leida inimestel toimivaid ravimeetodeid. Uuringutel on neli faasi: I faas testib uut ravimit või ravi väikeses rühmas ohutuse ja toksilisuse hindamiseks. Mõned I faasi uuringud uurivad ainult haiguse omadusi ja annavad taustateavet uute raviviiside arendamiseks. II faas laiendab uuringut ja hakkab hindama efektiivsust. III faas hõlmab veel suuremat inimrühma ja võrdleb ravimit sageli tavaraviga. IV faas toimub pärast ravimi või ravi heakskiitmist ja turule jõudmist.

De novo mutatsioon: Geneetiline mutatsioon, mis ilmneb perekonnaliikmel esimest korda spontaanse variandi tõttu rakus varases arengujärgus - see võib olla ühe vanema sugurakk (munarakk või seemnerakk) või viljastatud munaraku enda rakk.

Arengupeatetus: Kui laps ei saavuta arengulisi verstaposte oodatud ajal. See võib esineda eri valdkondades, näiteks mootorikas, keeles, sotsiaalsetes või kognitiivsetes oskustes.

DNA (desoksüribonukleinhape): Geenid koosnevad DNA lõikudest. DNA on väga pikk molekul, mis kannab raku geneetilist infot. See koosneb kahest ahelast, mida hoiavad koos keemilised sidemed nukleotiidide aluspaaride vahel. DNA koosneb neljast nukleotiidist, mille alused on adeniin (A), guaniin (G), tsütosiin (C) ja tümiin (T).

Elektroentsefalogramm (EEG): Uuring, mis tuvastab aju elektrilist aktiivsust peanahale kinnitatud väikeste lamedate metallketaste ehk elektroodide abil. EEG-d kasutatakse sageli epilepsia ja muude ajuhäirete diagnoosimiseks.

Elektrofüsioloogia: Bioloogiliste rakkude ja kudede elektriliste omaduste uurimine. Elektrofüsioloogilisi meetodeid kasutatakse KCNH1 kaaliumikanalite funktsiooni ja KCNH1 mutatsioonide mõju neuronite talitlusele mõõtmiseks.

Epilepsia: Neuroloogiline häire, mida iseloomustavad korduvad krambihood.

Epileptiline entsefalopaatia: Raske epilepsia vorm, mis mõjutab aju funktsiooni ja arengut. KCNH1 mutatsioonid on epileptilise entsefalopaatia teadaolev põhjus.

Geen: Kromosoomil paiknev DNA lõik, mis kodeerib kindlat valku. Inimesel on kümneid tuhandeid geene, mis toimivad juhistena konkreetsete ensüümide ja teiste valkude tootmiseks peaaegu kõigis organismi biomeditsiinilistes reaktsioonides ja struktuurides.

Geeniteraapia: Geeniteraapia tähendab inimese geneetilise koodi sisu lisamist, eemaldamist või muutmist eesmärgiga haigust ravida või välja ravida.

Funktsiooni võimendav (GOF) mutatsioon: Mutatsioon, mille korral muteerunud geen omandab uue molekulaarse funktsiooni või uue geeniekspressiooni mustri. Enamik KCNH1 mutatsioone on GOF-mutatsioonid, mis muudavad Kv10.1 ionikanalit ja kaaliumi liikumist neuronites ning põhjustavad KCNH1-ga seotud häire. GOF-mutatsioone peetakse tavaliselt dominantseks: ainult üks geenikoopia on muteerunud ja teine jääb normaalseks, kuid haigus avaldub siiski.

Geeniteraapia: Tehnika, mis muudab inimese geene haiguse ravimiseks või väljaravimiseks. Geeniteraapia on võimalik lähenemine KCNH1-ga seotud häirete raviks.

Heterosügootne mutatsioon: Mutatsioon, mille korral on muutunud ainult üks geeni kahest koopiast. KCNH1-ga seotud häired tekivad tavaliselt heterosügootsete mutatsioonide tõttu.

In vitro: Uuringud või katsed väljaspool elusorganismi, tavaliselt laboris, näiteks Petri tassil või katseklaasis. In vitro uuringuid kasutatakse sageli KCNH1 funktsiooni uurimiseks.

In vivo: Uuringud või katsed elusorganismi sees. In vivo uuringud aitavad mõista KCNH1 mutatsioonide mõju kogu organismi kontekstis.

Ioonikanal: Rakumembraanis paiknev valk, millel on poor ionide läbimiseks ning eri osad, mida reguleerivad erinevad rakulised valgud ja signaalid. Sobivate signaalide korral ioonikanalid avanevad ja sulguvad, võimaldades kindlatelioonidel raku siseneda või sealt väljuda.

Ioonkanalopaatia: Häired, mida põhjustavad talitlushäirega ioonikanalid ja mis KCNH1 kontekstis põhjustavad sageli neuroloogilisi sümptomeid, näiteks epilepsiat või arenguhäireid.

KCNH1: Geen, mis kodeerib KCNH1 mRNA-d ja seega Kv10.1 valku. Patogeensed KCNH1 mutatsioonid põhjustavad KCNH1-ga seotud häireid.

Kv10.1: KCNH1 geeni toodetav valk, mida nimetatakse ka kaaliumikanali alaühikuks ja mis mängib olulist rolli neuronite erutuvuses. Kv10.1 ioonikanali moodustamiseks peavad ühinema neli Kv10.1 valku.

Mosaiiksus: Olukord, kus inimese osadel rakkudel on keha teistest rakkudest erinev genoom. Erinevuse võib põhjustada näiteks konkreetne genoomivariant või kromosoomi lisandumine või kadumine. See võib tuleneda geneetilisest veast pärast munaraku viljastamist väga varases embrüonaalses arengus või tekkida hiljem. Mosaiiksus võib mõjutada mis tahes rakutüüpi ega põhjusta alati haigust.

Mutatsioon: Geeni DNA järjestuse muutus, mida nimetatakse ka variandiks. KCNH1 geeni mutatsioonid võivad põhjustada mitmesuguseid neuroloogilisi häireid.

Informatsiooni-RNA (mRNA): mRNA on üksik RNA molekul, mis toimib valgu tootmise keemilise juhisenä. RNA on DNA-ga keemiliselt sarnane molekul ja kannab vastavat koodi. RNA on vahemolekul, mille abil rakud tõlgivad geenides oleva info vastavaks valguks.

Neuron: Spetsialiseerunud ajurakk, mis juhib elektrilisi impulsse. See on vajalik mõtlemiseks ja keha protsesside reguleerimiseks, nagu hingamine, seedimine, vere pumpamine, nägemine, kuulmine ja kehatemperatuuri reguleerimine.

Patch-clamp-tehnika: Elektrofüsioloogia eksperimentaalne meetod, millega saab uurida rakkudes üksikuid või mitut ioonikanalit. Seda kasutatakse sageli KCNH1 kanalite funktsionaalsete omaduste uurimiseks.

Fenotüüp: Organismi vaadeldavad tunnused või omadused, näiteks kaal, kortsud või haiguse olemasolu või puudumine. Fenotüübilised tunnused hõlmavad tavaliselt geneetilisi omadusi, mida mõjutavad keskkonna- või toitumistegurid. KCNH1 kontekstis tähendab see mutatsioonist tulenevaid konkreetseid sümptomeid ja omadusi.

Kaalium: Neuronite funktsiooniks oluline ioon, mida reguleerib Kv10.1.

Valgu ekspressioon: Protsess, mille käigus elusorganismides valke sünteesitakse, muudetakse ja reguleeritakse. Mõned KCNH1-ga seotud häirete ravimeetodid püüavad muuta KCNH1 valgu ekspressiooni.

Pluripotentsed tüvirakud: Tüvirakud, millest võivad areneda kõik implanteerunud embrüo, loote või arenenud organismi rakutüübid. Indutseeritud pluripotentsed tüvirakud ehk iPSC-sid saab valmistada patsiendi enda rakkudest ja kasutada laboris uuringuteks.

Prekliinilised uuringud: Eksperimentaalsete ravimite või ravimeetodite testimine katseklaasis või loomadel enne seda, kui võib alustada uuringuid inimestel.

Sümptomaatiline ravi: Ravi, mille eesmärk on sümptomeid leevendada, mitte häire algpõhjust kõrvaldada. Paljud praegu KCNH1-ga seotud häirete puhul kasutatavad ravimeetodid on sümptomaatilised.

Ebaselge tähendusega variant: Kui patsiendi genoomi analüüsis leitakse variant, kuid pole selge, kas see on tegelikult terviseseisundiga seotud, nimetatakse leitud ebaselge tähendusega variandiks (VUS). Sageli on need variandid populatsioonis nii haruldased, et nende kohta on vähe infot. Tavaliselt on vaja rohkem andmeid, et otsustada, kas variant on haigusega seotud.

Pingest sõltuv kaaliumikanal (VGPC): Rakumembraanis paiknev ioonikanal, mis avaneb elektrilise potentsiaali muutuse korral, võimaldades kaaliumiioonidel neuronisse liikuda ja algatades seeläbi aktsioonipotentsiaali.

Metsiktüüp: Päriliku tunnuse fenotüüp, mida peetakse looduslikes populatsioonides tavaliselt esinevaks "normaalseks" tüübiks. Uuringutes kasutatakse seda variatsiooni mõõtmise standardina.

Lisainfo

Skannige allolevaid QR-koode, et vaadata konverentsi Zoom Webinaril, kasutada meie partneri TransPerfecti pakutavaid sessioonide subtiitri-/helitõlkeid ning avada programmi tõlgitud versioonid.

Vaata konverentsi (Zoom Webinar)

Heli-/subtiitritõlked

Tõlgitud programm

Kui vajate konverentsi ajal midagi, pöörduge palun Cure KCNH1 Foundationi meeskonna liikme poole: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt või Ali Rosenberg.

Loodame, et naudite siin KCNH1 uuringutest kuulamist. Kui teil on küsimusi ettekannete või KCNH1-ga seotud teaduse kohta, võtke ühendust meie teadusdirektori Aliga aadressil ali@curekcnh1.org.

Hotell ja konverentsikeskus

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center

17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

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

Kas konverents meeldis? Kas teil on ideid järgmiseks?

Tahaksime teist kuulda! Suunake kaamera QR-koodile ja saatke meile lühike tagasiside.