

## TÜRKİYE ÇOCUK NÖROLOJİSİ DERNEĞİ ÇOCUK NÖROGENETİK ÇALIŞMA GRUBU

### Nörogenetik Hastalıklar İçin İşbirliğine Dayalı Araştırma Çağrısı

Bu işbirliğine dayalı araştırma çağrısı, nörogenetik hastalıkların klinik ve genetik spektrumunu daha iyi tanımlamak amacıyla klinik serilerin hızla oluşturulmasını hedeflemektedir. İlgilenen araştırmacılar formda belirtilen koordinatör ve/veya sorumlu araştırmacılar ile iletişime geçerek, kendilerine “olgu bilgi formları” gönderilecektir. Çağrılar Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği ve Çocuk Nörogenetik Çalışma Grubu’nun iletişim kanallarında duyurulacaktır.

### Çalışmanın Kısa Başlığı:

*Türkiye Pediatrik ITPR1 Kohortu: Klinik Çeşitlilik Genotip-Fenotip ilişkisi ve Zaman İçinde Serebellar Etkilenim*

### Araştırılan Gen(ler)/Fenotip/Hastalık (Gen/Locus MIM number; Phenotype MIM number):

*ITPR1 geni* (ilişkili tüm fenotipler dahil edilecektir)

### Özet:

ITPR1 ilişkili hastalıklar çocukluk çağında serebellar ataksi, gelişimsel gecikme, hipotoni, okülomotor bozukluklar, epilepsi ve değişken nörogörüntüleme bulguları ile seyreden heterojen bir hastalık grubudur. Spinocerebellar ataksi (SCA) tip 15 (OD), SCA tip 29 (OD) ve Gillespie sendromu (OD, OR) şeklinde 3 farklı fenotipe yol açar. Aynı gen içerisinde farklı varyant tiplerinin farklı fenotiplere yol açabildiği bilinmekle birlikte, pediatrik yaş grubunda geniş ölçekli genotip-fenotip korelasyon verileri sınırlıdır. Olguların 1/3 ‘de kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal saptanabilmekte, serebellar hipoplazi/atrofi klinik ciddiyetinden bağımsız karşımıza çıkabilmektedir. Başlangıç MRG normal olan olgularda zaman içerisinde serebellar etkilenimin progresyon gösterip göstermediği net değildir.

ITPR1 proteini endoplazmik retikulum (ER) üzerine IP3 reseptörünün subuniti olup, hücre içi kalsiyum homeostazında rol oynar. Embriyonik dönemden erişkin döneme kadar ITPR1 gen ifadesi özellikle Purkinje hücrelerinde devam eder. Bu reseptörde fonksiyon kaybına yol açan varyantlar hücre içi kalsiyum homeostazının bozulmasına yol açarken, fonksiyon kazandıran varyantlar ise ER stresine yol açarak sekonder hücre hasarına neden olur. N terminal IP3 bağlayıcı bölge, CAG8 bağlayıcı bölge ve C terminal transmembran bölge gibi bazı domainlerde varyantlar kümelenirse de her 3 fenotipte de varyantlar gen boyunca izlenebilmektedir. Missense varyantların bazılarının fonksiyon kazandırıcı bazılarının ise fonksiyon kaybettirici etkileri olmaktadır.

Bu çalışmada Türkiye’deki pediatrik ITPR1 olgularının klinik, genetik ve nörogörüntüleme özelliklerinin sistematik olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmanın birincil hedefi genotip-fenotip ilişkilerini ortaya koymak; ikincil hedefi ise seri kraniyal MRG’lerde serebellar volüm değişimlerini kantitatif olarak değerlendirmektir.

Bu çalışma, Türkiye genelindeki pediatrik nöroloji merkezlerinden dahil edilecek genetik olarak doğrulanmış ITPR1 olgularını içeren çok merkezli retrospektif-gözlemsel bir kohort çalışması olarak planlanmaktadır. Hastaların demografik verileri, başlangıç yaşı, nöromotor gelişim basamakları, hipotoni, ataksi, okülomotor bulgular, epilepsi varlığı, bilişsel etkilenme düzeyi ve ek sistemik bulguları standart veri formu ile kaydedilecektir.

Genetik analizde varyant tipi (missense, truncating, splice-site, delesyon vb.), kalıtım modeli (otozomal dominant/resesif), varyantın protein üzerindeki lokalizasyonu ve bilinen fonksiyonel domainlerle ilişkisi değerlendirilecektir. Ayrıca her olgu en az 2 kraniyal MRG görüntüleri yeniden değerlendirilerek serebellar hemisfer ve vermis volümleri ölçülecek; başlangıçta normal görüntülemeye sahip hastalarda zaman içerisindeki volümetrik değişiklikler longitudinal olarak analiz edilecektir. Böylece farklı genotiplerin progresif serebellar etkilenim açısından farklı doğal seyir gösterip göstermediğinin ortaya konması hedeflenmektedir.

Bu çalışmanın, pediatrik ITPR1 ilişkili hastalıkların doğal seyrinin anlaşılmasına, erken görüntüleme biyobelirteçlerinin tanımlanmasına altyapı oluşturması amaçlanmaktadır.

**Sorumlu Araştırmacı:**

Doç. Dr. İpek POLAT

**Koordinatör Öğretim Görevlisi:**

Prof. Dr. Semra HIZ KURUL

**Kurum (Hastane, Bölüm, Şehir):**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

**İletişim E-posta Adresleri:**

[semra.kurul@deu.edu.tr](mailto:semra.kurul@deu.edu.tr)

[ipek.kalafatcilar@deu.edu.tr](mailto:ipek.kalafatcilar@deu.edu.tr)

**Klinik ve genotip verilerinin paylaşımı dışında özel gereksinimler:**

- 1- DNA örneklerinin yeniden analizi: **Hayır**
- 2- Hastalardan yeniden örnekleme: **Hayır**
- 3- Translasyonel/temel araştırma projesiyle bağlantılı mı? **Hayır**
- 4- Mevcut ise: Ham EEG verileri (EDF), 3D-T1-MRG sekansları (DICOM): **Evet**