

TÜRKİYE ÇOCUK NÖROLOJİSİ DERNEĞİ

ÇOCUK NÖROGENETİK ÇALIŞMA GRUBU

Nörogenetik Hastalıklar İçin İşbirliğine Dayalı Araştırma Çağrısı

Bu işbirliğine dayalı araştırma çağrısı, IQSEC2 ilişkili nörogelişimsel bozuklukların klinik, genetik ve nörofizyolojik spektrumunu daha iyi tanımlamak amacıyla geniş ölçekli klinik serilerin 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 IQSEC2 Kohortu: Klinik Spektrum, Epilepsi Fenotipleri ve Mekanistik Alt Gruplara Dayalı Genotip-Fenotip İlişkilerinin Çok Merkezli Değerlendirilmesi

Araştırılan Gen(ler)/Fenotip/Hastalık (OMIM # veya ORPHA kodu):

IQSEC2 (OMIM #300522)

Intellectual developmental disorder, X-linked 1 (MIM #309530)

Neurodevelopmental disorder, X-linked, with poor or absent speech and behavioral abnormalities (MIM #301164)

Severe intellectual disability-progressive postnatal microcephaly-midline stereotypic hand movements syndrome (ORPHA:397933)

Özet:

IQSEC2 geni, X kromozomunun Xp11.22 lokusunda yer alan ve eksitatör sinapslarda görev yapan bir guanin nükleotid değişim faktörünü kodlamaktadır. Özellikle santral sinir sisteminde yüksek düzeyde ekspresyon gösteren bu gen, sinaptik gelişim ve nöronal iletişimin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. IQSEC2 varyantları; nörogelişimsel bozukluklar, gelişimsel gecikme, entelektüel yetersizlik, epilepsi ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili önemli genetik nedenler arasında yer almaktadır.

IQSEC2 ilişkili hastalıklar belirgin klinik heterojenite göstermektedir. Hastalarda hafif öğrenme güçlüğünden ağır entelektüel yetersizliğe kadar uzanan bilişsel etkilenme, infantil başlangıçlı epileptik ensefalopatiler, dirençli epilepsi, hipotoni, konuşma bozuklukları, davranışsal sorunlar ve otistik özellikler görülebilmektedir. Hemizigot erkek olgularda fenotip genellikle daha ağır seyretmekte olup dirençli epilepsi ve belirgin nörogelişimsel etkilenme ön planda iken, heterozigot kadın olgularda X-kromozomu inaktivasyonunun etkilerine bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan ağır nörogelişimsel bozukluklara kadar uzanan geniş bir klinik spektrum gözlenebilmektedir. Bu fenotipik değişkenlik, yalnızca cinsiyet farklılıkları ile açıklanamamakta; varyantın tipi, lokalizasyonu ve moleküler etkilerinin de klinik tablo üzerinde belirleyici rol oynadığı düşünülmektedir.

Son yıllarda yeni nesil dizileme yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte IQSEC2 varyantları daha sık tanımlanmaya başlanmış olsa da, özellikle pediatrik yaş grubunda klinik spektrumun genişliği, epilepsi fenotiplerinin özellikleri ve genotip-fenotip ilişkilerine dair bilgiler halen sınırlıdır. Ayrıca farklı varyant tiplerinin (missense, nonsense, frameshift, splice-site varyantları ve delesyonlar) klinik sonuçlar üzerindeki etkileri ve bu etkilerin altında yatan biyolojik mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmanın temel hipotezi, IQSEC2 ilişkili fenotiplerin yalnızca patojenik varyant varlığı ile açıklanamayacağı; varyantların moleküler etkilerine göre farklı mekanistik alt gruplar oluşturabileceğidir. Bu doğrultuda varyantların üç temel grupta değerlendirilebileceği öngörülmektedir: (1) Ekzon 1–14'te yer alan ve nonsense-mediated mRNA decay (NMD) aracılığıyla klasik loss-of-function (LOF) etkisi oluşturması beklenen truncating varyantlar, (2) proteinin fonksiyonel bölgelerini etkileyen missense varyantlar ve (3) Ekzon 15'te yer alan, NMD'den kaçarak anormal protein ürünlerinin oluşumuna yol açabileceği düşünülen frameshift veya truncating varyantlar. Bu mekanistik alt grupların nörogelişimsel özellikler, bilişsel etkilenme düzeyi, epilepsi fenotipleri, EEG bulguları ve klinik prognoz açısından farklı klinik profiller oluşturabileceği düşünülmektedir.

Bu hipotezden hareketle, Türkiye genelinde genetik olarak doğrulanmış IQSEC2 olgularından oluşan çok merkezli bir kohort oluşturulması; hastaların klinik, nörogelişimsel, nörofizyolojik ve genetik özelliklerinin sistematik olarak değerlendirilmesi; epilepsi fenotiplerinin doğal seyrinin ortaya konulması ve mekanistik temelli genotip-fenotip ilişkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmanın, IQSEC2 ilişkili nörogelişimsel bozuklukların doğal seyrinin daha iyi anlaşılmasına, klinik ve moleküler alt grupların tanımlanmasına, genotip temelli prognoz öngörüsünün geliştirilmesine ve gelecekteki hedefe yönelik tedavi çalışmalarına altyapı oluşturmasına katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Sorumlu Araştırmacı:

Uzm. Dr. Özlem Özsoy

Uzm. Dr. Günce Başarır

Koordinatör:

Prof. Dr. Nihal Olgaç Dünder

Prof. Dr. İlknur Erol

Kurum (Hastane, Bölüm, Şehir):

Çocuk Nörolojisi, İzmir Şehir Hastanesi, İzmir

Çocuk nörolojisi, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

İletişim E-posta Adresleri:

drozlemozsoyepediatric@gmail.com

guncebasarir@gmail.com

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) vs