

Cure KCNH1 Foundation

Cure KCNH1 Familien- und Fachkonferenz 2026

Programmtext

In diesem Programm

S. 3	Willkommen
S. 4	Lageplan
S. 5-7	Veranstaltungsprogramm
S. 8-12	Biografien der Referierenden
S. 13-16	Zusammenfassungen der Sitzungen
S. 17-19	Glossar wissenschaftlicher Begriffe
S. 20	Weitere Informationen
S. 21-23	Leere Seiten für Notizen

Vielen Dank an unsere Sponsoren

Biohub

ARIA: Aligning Research to Impact Autism

Fondation Ipsen

An unsere großartigen Ehrenamtlichen und Partner: VIELEN DANK!

Eine Veranstaltung ist nur so stark wie die Gemeinschaft, die hinter ihr steht. Ohne Ihre Zeit, Energie und Ressourcen hätten wir das nicht schaffen können. Sie haben dies wirklich möglich gemacht!

Willkommen

Willkommen zur allerersten Cure KCNH1 Familien- und Fachkonferenz!

Egal, wie weit Sie angereist sind - über einen Ozean, über einen Kontinent oder nur aus dem nächsten Arrondissement - wir freuen uns sehr, dass Sie den Weg auf sich genommen haben, um an diesem ersten internationalen Treffen der KCNH1-Gemeinschaft teilzunehmen. Was für ein Meilenstein für uns alle!

So lange hat diese Gemeinschaft vor allem in E-Mail-Postfächern, Zoom-Meetings und Facebook-Nachrichten gelebt. An diesem Wochenende können wir den Bildschirm endlich gegen einen Händedruck, ein Gespräch und eine Umarmung eintauschen. Wir freuen uns sehr auf diese Tage: auf die Gelegenheit, uns persönlich zu treffen, Ideen auszutauschen, Erfahrungen zu teilen und einander wirklich kennenzulernen - nicht nur als Namen in einer E-Mail oder Gesichter auf einem Bildschirm, sondern als Familien, Klinikerinnen und Kliniker, Forschende, Fürsprechende und Freunde, die gemeinsam die KCNH1-Gemeinschaft bilden.

Es wird ein Wochenende des Lernens, der Begegnung und der Zusammenarbeit. Wir hoffen, dass Sie diese Konferenz mit einem tieferen Verständnis von KCNH1 verlassen, als Sie bei Ihrer Ankunft hatten. Wir hoffen, dass Forschende mit neuen Fragen, neuen Ideen und neuen Kooperationspartnern nach Hause gehen. Wir hoffen, dass Klinikerinnen und Kliniker neue Erkenntnisse mitnehmen, die die Versorgung ihrer Patientinnen und Patienten unterstützen. Und wir hoffen, dass Familien mit mehr Wissen, Verbundenheit und Hoffnung abreisen.

Vielen Dank, dass Sie hier sind. Vielen Dank, dass Sie Ihre Erfahrungen, Ihr Fachwissen, Ihre Ideen und Ihr Engagement in diese Gemeinschaft einbringen. Machen wir dieses Wochenende zu einem unvergesslichen Erlebnis!

Lageplan

Studio DE: Alle Sitzungen

Studio F: Familien-Lounge

Ebene 2 - Studio-Ebene

Galerie: Mahlzeiten

Loft-Ebene

Veranstaltungsprogramm

Freitag, 25. Sept.: Willkommen

17:00-19:00 Registrierung der Familien & Begrüßungstreffen

Samstag, 26. Sept.: Familientag

9:00 Willkommen / Eröffnungsworte
Michaelle Jinnette

9:10 Einführung in die Genetik und Behandlungsansätze bei KCNH1
Ali Rosenberg

10:30 Fundraising für die KCNH1-Forschung
Breanne Dollar

11:15 "Birds of a Feather"-Kleingruppen
Gesprächsgruppen nach Sprache/Alter

12:00 Mittagessen

13:00 Fragen & Antworten mit Dr. Price Tipping, Neurologe und KCNH1-Vater
Price Tipping

13:30 Ergebnisse des Registers und nächste Schritte
Malin Zaddach und Leonie Nicolai

14:15 Orale und dentale Manifestationen KCNH1-assoziiierter Erkrankungen
Nhat Minh Do

14:45 Möglichkeit zur Teilnahme an Forschung
Cure KCNH1 Team

16:00 Optionale Gemeinschaftsaktivität
(Schnitzeljagd in der Nachbarschaft)

18:30 Gemeinsames Abendessen

Sonntag, 27. Sept.: Wissenschaftliches Symposium

8:00 Einführung

8:15 Sitzung 1: Krankheitsmodelle und -mechanismen
Leitung: Malin Zaddach

 Funktionelle Untersuchungen von KCNH1-Varianten in Xenopus-Oozyten
Luis Pardo

 Funktionelle Untersuchungen von KCNH1-Varianten in kultivierten menschlichen Zellen und Neuronen
Al George

 Variantenspezifische Reaktionen auf Imipramin bei KCNH1-assoziiierter Epilepsie
Oleg Vinogradov

Ein neuartiges Mausmodell für die wiederkehrende KCNH1-p.R357Q-Variante

Jennifer Kearney

Ein neues, patientenabgeleitetes KCNH1-Mausmodell: die humanisierte P560S-Maus und ihre zugehörigen Phänotypen

Matt Simon (Aufzeichnung)

Frühe Verhaltens- und Gehirnauffälligkeiten im KCNH1-P560S-Mausmodell

Matt Weston

9:40

Kaffeepause

10:05

Sitzung 2: Therapeutische Fortschritte

Leitung: Jennifer Kearney

Wirkungen von Imipramin auf KCNH1-Varianten

Andrea Alcaraz

Antisense-Oligonukleotid-Therapie kehrt KCNH1-DEE in menschlichen Neuronen und Mäusen um

Evangelos Kiskinis

Entwicklung eines ASO für KCNH1

Olivia Kim-McManus (Aufzeichnung)

Base Editing für KCNH1 R357Q

Al George

Behandlung oraler und dentaler Symptome KCNH1-assoziiierter Erkrankungen

Agnès Bloch-Zupan

Ergebnisse des KCNH1-Naturverlaufsregisters als Grundlage für künftige klinische Studien

Malin Zaddach

11:25

Patienten-/Fachpanel "Fragen Sie uns alles"

Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar und Price Tipping

12:00

Gruppenfoto

12:15

Mittagessen und Schlussworte

14:00-17:00

Forschungs-Roundtable und Cocktailstunde

Offen für Forschende und Klinikerinnen/Kliniker

Alle Sitzungen finden im Studio DE statt; die Mahlzeiten werden in der Galerie serviert.

Über unsere Referierenden

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan ist Professorin für Orale Biologie an der Zahnmedizinischen Fakultät der Université de Strasbourg in Frankreich. Sie koordiniert das Referenzzentrum für seltene orale und dentale Erkrankungen (CRM O-RARES) der Universitätskliniken Straßburg und das angeschlossene französische Netzwerk. Sie gründete und leitet den wissenschaftlichen Ausschuss der Datenbank D(4)/phenodent (www.phenodent.org) sowie des genetischen NGS-Diagnosewerkzeugs GenoDENT. In ihrem Krankenhaus ist sie für das mit dem Europäischen Referenznetzwerk ERN CRANIO verbundene Portfolio verantwortlich und leitet dort die Untergruppe für Zahnentwicklungsanomalien. Am Institut für Genetik sowie Molekular- und Zellbiologie in Straßburg betreibt sie mit verschiedenen Modellen translationale Forschung zu seltenen Erkrankungen und deren oralen Manifestationen. Sie entwickelt KI-gestützte digitale Werkzeuge, um einen virtuellen Experten zur Unterstützung der Diagnose dieser seltenen Erkrankungen zu schaffen.

Dr. Alfred George

Dr. Alfred George ist Professor und Leiter der Pharmakologie an der Northwestern University Feinberg School of Medicine. Er war ein Pionier bei der Aufklärung der Genetik und Pathogenese von Kanalopathien - Erkrankungen, die durch Mutationen in Genen für Ionenkanäle verursacht werden. Seine Arbeit konzentriert sich auf genetische Störungen der Membranerregbarkeit, darunter Erkrankungen von Muskel, Herz und Gehirn, die zu abnormalen Muskelkontraktionen, Herzrhythmusstörungen, plötzlichem Tod, Epilepsie und verwandten neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Dr. George ist seit den Anfängen des Kanalopathie-Feldes beteiligt und hat nachhaltige Beiträge geleistet, indem er die molekulargenetischen Grundlagen mehrerer Erkrankungen aufklärte, die funktionellen Folgen Hunderter mutierter Ionenkanäle untersuchte und half, Entdeckungen in neue therapeutische Strategien für diese seltenen Erkrankungen zu übertragen.

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg ist wissenschaftliche Direktorin der Cure KCNH1 Foundation. Sie promovierte in Zell- und Molekularbiologie an der University of Pennsylvania und absolvierte ihre Postdoktorandenforschung an der Duke University. Sie war in vielen wissenschaftlichen Bereichen tätig, darunter Hochschulforschung, Biotechnologie und Auftragsforschungsorganisationen. Sie arbeitet direkt mit den Forschungspartnern der Stiftung zusammen, um die KCNH1-Forschung voranzubringen, Beziehungen zu Forschenden zu betreuen und das wissenschaftliche Engagement zu leiten. Sie übersetzt gern komplexe wissenschaftliche Erkenntnisse in eine Sprache, die die breitere Gemeinschaft verstehen und nutzen kann.

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz ist Doktorandin am Max-Planck-Institut für multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen. Sie erwarb ihren Bachelorabschluss in Biochemie an der Universidad Autónoma de Madrid und ihren Masterabschluss in Neurowissenschaften an der Universidad Complutense de Madrid, bevor sie zur International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences wechselte. Ihre Forschung konzentriert sich auf die funktionelle Charakterisierung krankheitsassoziierter KCNH1-Varianten mittels Zwei-Elektroden-Spannungsklemme in *Xenopus laevis*-Oozyten. Sie untersucht, wie diese Varianten die Funktion des Kv10.1-Kanals verändern, und bewertet ihre Reaktion auf Imipramin, ein trizyklisches Antidepressivum, das für KCNH1-assozierte neurologische Entwicklungsstörungen neu eingesetzt wird, um Familien stärker personalisierte Behandlungsstrategien zu ermöglichen.

Breanne Dollar

Breanne Dollar ist Mutter eines Kindes mit KCNH1. Als ihre Tochter Hazel die Diagnose erhielt, machte sie sich auf die Suche nach Antworten und ist dankbar, bei anderen KCNH1-Betreuungspersonen eine Gemeinschaft gefunden zu haben. Heute ist sie Community Engagement Coordinator bei der Cure KCNH1 Foundation und unterstützt die Familien, die sie selbst zuerst willkommen heißen haben. Ihre Arbeit umfasst den Kontakt zu Familien, den Newsletter und die Social-Media-Kanäle der Stiftung, Fundraising in der Gemeinschaft und die organisatorischen Details hinter dieser internationalen Konferenz. Sie hilft außerdem bei der Entwicklung familienorientierter Programme und Materialien der Stiftung, darunter das für diese Konferenz entwickelte Geschwisterprogramm. Sie lebt mit ihrem Mann und ihren zwei Töchtern in Calgary, Kanada. Außerhalb der Arbeit ist sie gern kreativ in der Küche, spielt Golf oder verbringt Zeit mit ihrer Familie.

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis ist Associate Professor für Neurologie und Neurowissenschaften mit Festanstellung an der Northwestern University Feinberg School of Medicine. Er promovierte am Imperial College London und absolvierte seine Postdoktorandenausbildung an der Harvard University, wo er an der Entwicklung der ersten patientenspezifischen Stammzellmodelle neurodegenerativer Erkrankungen mitwirkte. Sein Labor nutzt induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs), um ALS und schwere pädiatrische Epilepsien zu untersuchen und Präzisionstherapien zu entwickeln. Seine Forschung zielt darauf ab, Krankheitsmechanismen aufzudecken und wirksame Behandlungen zu identifizieren. Dr. Kiskinis berät außerdem mehrere Biotechnologieunternehmen und gemeinnützige Organisationen mit Schwerpunkt ALS und neurologische Erkrankungen.

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney ist Professorin in der Abteilung für Pharmakologie der Northwestern University Feinberg School of Medicine. Sie promovierte in Neurowissenschaften und absolvierte eine postdoktorale Ausbildung in Humangenetik an der University of Michigan. Ihr Forschungsprogramm konzentriert sich auf die Identifizierung und das Verständnis genetischer Faktoren, die zu neurologischen Entwicklungsepilepsien beitragen. Um zu verstehen, wie genetische Variationen zur zugrunde liegenden Pathophysiologie beitragen, entwickelt und nutzt ihr Labor Mausmodelle für genetische, physiologische und pharmakologische Untersuchungen sowie In-vitro- und Ex-vivo-Systeme zur Untersuchung zellulärer Effekte. Übergeordnetes Ziel ist es, genetisches Wissen in bessere Behandlungen für Epilepsien im Kindesalter zu übertragen.

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai ist Kinderärztin am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München und befindet sich in der Weiterbildung zur pädiatrischen Neurologin. Ihr klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf genetischen Epilepsien, insbesondere auf Erkrankungen von Kaliumkanälen und vor allem KCNH1-assoziierten Erkrankungen. In ihrer spezialisierten Epilepsieambulanz ist sie aktiv an der klinischen Versorgung von Kindern mit KCNH1-Erkrankungen beteiligt und setzt sich für eine bessere Diagnostik, Behandlung und ein besseres Verständnis dieser seltenen Erkrankungen ein. Ihre Forschung verbindet klinische Versorgung und translationale Wissenschaft, um das Wissen zu erweitern und die Ergebnisse für Patientinnen, Patienten und Familien mit KCNH1-assoziierten Erkrankungen zu verbessern.

Dr. Luis Pardo

Dr. Luis Pardo's Arbeit konzentriert sich auf Kaliumkanäle mit besonderem Interesse an KCNH1. Sein Labor untersucht die molekularen Mechanismen der Kanalaktivierung und deren Einfluss auf das Zellverhalten bei Gesundheit und Krankheit. Luis Pardo ist Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen. Zuvor war er Wissenschaftler in der Abteilung für Biochemie der Universität Oviedo in Spanien, nach einem Postdoktorandaufenthalt von 1991 bis 1993 in der von Prof. E. Neher geleiteten Abteilung am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Seinen Ph.D. und M.D. erwarb er 1986 in der Abteilung für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Oviedo.

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin Zaddach ist Kinderärztin und absolviert die Facharztausbildung in pädiatrischer Neurologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital in München. Sie hat einen Bachelorabschluss in Life Sciences von der Universität Konstanz. Ihre klinische Arbeit konzentriert sich auf (ultra-)seltene genetische Epilepsien, einschließlich klinischer Studien und N-of-1-Studien für individualisierte Behandlungen. Gemeinsam mit Dr. Leonie Nicolai betreut sie außerdem das KCNH1-Patientenregister und erforscht Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und den natürlichen Krankheitsverlauf, um Diagnose und Behandlung KCNH1-assoziiierter Erkrankungen zu verbessern.

Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston ist Professor am Fralin Biomedical Research Institute der Virginia Tech. Sein Labor untersucht, wie Genvarianten, die mit Epilepsie im Kindesalter und neurologischen Erkrankungen verbunden sind, die synaptische Funktion und neuronale Erregbarkeit stören. Mithilfe genetischer Mausmodelle untersucht sein Team diese Mechanismen mit In-vivo-EEG, Kalziumbildgebung, Ganzzell-Elektrophysiologie und Live-Bildgebung in Hirnschnitten und Primärkulturen, um zu verstehen, wie Genvarianten die Netzwerkaktivität verändern und Anfälle auslösen.

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon ist Molekulargenetiker und Senior Study Director am Rare Disease Translational Center (RDTC) des Jackson Laboratory. Er arbeitet mit Patientenorganisationen zusammen, um die Forschung zu seltenen Erkrankungen zu beschleunigen, indem neue Therapeutika und Mausmodelle entwickelt, klinische Phänotypen quantifiziert und präklinische Pre-IND-Studien durchgeführt werden. Sein Team leitet wichtige Programme zum Rett-Syndrom, Dravet-Syndrom, zu angeborenen Glykosylierungsstörungen, hereditären spastischen Paraplegien und Ionenkanalerkrankungen.

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette ist Gründerin und Präsidentin der Cure KCNH1 Foundation. Als lizenzierte Ehe- und Familientherapeutin hat sie Abschlüsse der UC San Diego und der University of San Diego. Michaelle gründete die Stiftung, nachdem bei ihrem Sohn Tristan im Alter von 15 Monaten eine KCNH1-Mutation diagnostiziert worden war. Mit Unterstützung ihres Teams und ihrer Kooperationspartner hat sie die Entwicklung translationaler Therapeutika sowie von In-vitro- und In-vivo-Krankheitsmodellen vorangetrieben, das erste internationale KCNH1-Patientenregister gestartet und ein kooperatives globales Forschungsnetzwerk aufgebaut, um wissenschaftliche Entdeckungen schneller in krankheitsmodifizierende Therapien zu überführen, die das Leben von Patientinnen, Patienten und Familien mit KCNH1-assoziierten Erkrankungen verbessern können.

Dr. Nhat Minh Do

Dr. Nhat Minh Do ist Kinderzahnarzt mit Spezialisierung auf besondere Versorgungsbedürfnisse und arbeitet am Universitätsklinikum Straßburg sowie in einer Privatpraxis in Frankreich. Als klinischer Prüfarzt am Referenzzentrum für seltene orale und dentale Erkrankungen konzentriert sich seine Forschung in Zusammenarbeit mit der CureKCNH1 Foundation auf genetische Kanalopathien und Gingivahypertrophie bei KCNH1-assoziierten Erkrankungen. Er ist außerdem Lehrender und Referent und setzt sich dafür ein, klinische Zahnmedizin und Forschung zu seltenen Erkrankungen zu verbinden, um die Ergebnisse für Patientinnen, Patienten und ihre Familien zu verbessern.

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov ist Postdoktorand am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung und arbeitet an der Schnittstelle von experimenteller und computergestützter Neurowissenschaft. Seine Forschung konzentriert sich auf Netzwerke aus hiPSC-abgeleiteten Neuronen, kultivierte neuronale Systeme und die Analyse neuronaler Daten. Besonders interessiert ihn das Verständnis krankheitsbedingter Netzwerkstörungen, einschließlich der Frage, wie pathogene Kaliumkanalvarianten die Physiologie und Dynamik neuronaler Netzwerke beeinflussen, sowie die Erforschung neuer therapeutischer Strategien.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D. ist Ärztin und Wissenschaftlerin sowie Associate Clinical Professor of Neurosciences am UCSD Rady Children's. Ihre Arbeit wird vom California Institute for Regenerative Medicine und den National Institutes of Health/NCATS gefördert; sie verfügt über drei Facharztzertifizierungen in pädiatrischer Neurologie, Epilepsie und klinischer Neurophysiologie. Ihre Forschung konzentriert sich auf die Entdeckung, Entwicklung und Anwendung zielgerichteter Präzisionstherapien für seltene genetische neurologische Erkrankungen, darunter Antisense-Oligonukleotid-Therapien (ASO) für entwicklungsbedingte epileptische Enzephalopathien, Leukodystrophien und andere seltene ursächliche Varianten, die sich bei Säuglingen und Kindern mit neurologischen Symptomen wie Anfällen, Autismus und Entwicklungsverzögerung oder -rückschritt zeigen.

Dr. Price Tipping

Dr. Price Tipping ist Neurologe und Vater von zwei Mädchen, von denen eines KCNH1 hat. An der Cleveland Clinic, wo er seine Facharztausbildung in Neurologie und ein Fellowship für Neuroinfektiologie absolvierte, ist er auf stationäre Neurologie und neurologische Infektionen spezialisiert. Seine Forschung befasst sich mit medizinischer Ausbildung, Neuroradiologie und seltenen Infektionen des Nervensystems; kürzlich entdeckte sein Team eine neue virale Enzephalitis beim Menschen. Wenn er nicht im Krankenhaus oder bei seinen Kindern ist, zeichnet Price gern, malt mit Tusche, spielt Gitarre und kocht.

Zusammenfassungen Sitzung 1

Funktionelle Untersuchungen von KCNH1-Varianten in Xenopus-Oozyten

Luis Pardo

KCNH1-Kanalopathien zeigen ein sehr breites Spektrum an Symptomen. Ein Faktor, der den Phänotyp beeinflussen kann, sind die spezifischen Veränderungen, die eine bestimmte KCNH1-Variante in der Funktion des KCNH1-Kanals (Kv10.1) verursacht. Unser Labor erzeugt Modelle verschiedener KCNH1-Varianten mithilfe von Eizellen des afrikanischen Frosches *Xenopus laevis*. Dieses einfache und robuste System ermöglicht eine schnelle Charakterisierung der wichtigsten biophysikalischen und pharmakologischen Eigenschaften einer Variante. Ich werde die wichtigsten messbaren Parameter und ihre Interpretation erläutern und besprechen, was wir aus bereits charakterisierten Varianten gelernt haben.

Funktionelle Untersuchungen von KCNH1-Varianten in kultivierten menschlichen Zellen und Neuronen

Al George

In dieser Präsentation wird erläutert, wie die funktionellen Eigenschaften einzelner KCNH1-Varianten in menschlichen Zellen untersucht werden. Neuere Arbeiten unseres Labors zeigten, dass die Mehrzahl der KCNH1-Varianten Gain-of-Function-Effekte aufweist, das heißt, die Varianten funktionieren als Kaliumkanäle mit stärkerer Aktivität als erwartet. Dieser Gain-of-Function-Effekt verändert eine grundlegende Zelleigenschaft, das sogenannte Ruhe-Membranpotenzial, also das basale Niveau elektrischer Aktivität. Wir beobachteten diesen Effekt sowohl in kultivierten nicht-neuronalen Zellen als auch in menschlichen Neuronen, die aus patientenspezifischen Stammzellen mit der wiederkehrenden Variante R357Q abgeleitet wurden.

Variantspezifische Reaktionen auf Imipramin bei KCNH1-assoziiierter Epilepsie

Oleg Vinogradov

Imipramin, ein älteres Antidepressivum, das ursprünglich 1959 zugelassen wurde, hemmt Kv10.1 im Labor und wurde als mögliche Behandlung für KCNH1-assoziierte Erkrankungen vorgeschlagen. Wir stellen zwei sich ergänzende Studien vor. Erstens zeigen wir, dass Imipramin übermäßige elektrische Aktivität in Neuronen verringerte, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mit der KCNH1-Variante P560S oder R357Q abgeleitet wurden, wobei sich die wirksame Konzentration zwischen den Varianten unterschied. Außerdem präsentieren wir Labor- und klinische Befunde zur Variante K199R, die die Aktivierung von KCNH1 über einen anderen Mechanismus als andere Varianten erhöht und daher anders auf Imipramin reagieren könnte. Unsere Ergebnisse zeigen, dass variantspezifische biophysikalische Mechanismen die Arzneimittelreaktion bei KCNH1-assoziiierter Epilepsie prägen und dass dieselbe Behandlung je nach Variante der betroffenen Person unterschiedliche Wirkungen haben kann.

Ein neuartiges Mausmodell für die wiederkehrende KCNH1-p.R357Q-Variante

Jennifer Kearney

Mausmodelle einer Erkrankung sind wichtige Forschungswerkzeuge. Sie werden eingesetzt, um die zugrunde liegenden Auswirkungen einer Erkrankung und patientenspezifische genetische Mutationen zu untersuchen. Mausmodelle dienen außerdem als Ersatzmodelle zum Testen therapeutischer Ansätze. In dieser Präsentation wird das KCNH1-p.R357Q-Mausmodell vorgestellt und gezeigt, wie es zur Prüfung einer neuartigen Präzisionstherapie für KCNH1-assoziierte Erkrankungen eingesetzt wird.

Ein neues, patientenabgeleitetes KCNH1-Mausmodell: Die humanisierte P560S-Maus und ihre zugehörigen Phänotypen

Matthew Simon

Um die Forschung an KCNH1-assoziierten Syndromen voranzubringen, haben wir ein Mausmodell mit der patientenbezogenen KCNH1-P560S-Variante erzeugt. Dieses neue Mausmodell besitzt rund um die Mutationsstelle eine menschliche DNA-Sequenz, wodurch genetische Therapeutika wie Base-Editoren und ASOs entwickelt werden können, die gezielt an menschliche DNA binden und sich direkt in die Klinik übertragen lassen. Die Mäuse wurden auf Merkmale untersucht, die auch bei KCNH1-Patientinnen und -Patienten auftreten, darunter Lernbeeinträchtigungen, Motorik, Verhalten und neurologische Probleme. Mehrere robuste Phänotypen wurden identifiziert, darunter Defizite im kontextuellen Gedächtnis, eine erniedrigte elektrokrampfauslösende Schwelle und Störungen der motorischen Koordination. Damit ist dieses Mausmodell attraktiv für die Entwicklung und Erprobung von Therapien.

Frühe Verhaltens- und Gehirnauffälligkeiten im KCNH1-P560S-Mausmodell

Matt Weston

Um neurologische Probleme, die mit der durch KCNH1-Gain-of-Function verursachten Entwicklungsstörung verbunden sind, besser zu verstehen und zu behandeln, untersuchen wir in einem Mausmodell Veränderungen der Hirnaktivität und des Verhaltens durch die KCNH1-P560S-Variante. Wir stellen fest, dass sich P560S-Mäuse in der Entwicklung hinsichtlich Gewicht und Auftreten motorischer Fähigkeiten langsamer entwickeln als normale Mäuse. Diese Probleme bestehen bei jugendlichen und jungen erwachsenen P560S-Mäusen fort; mittels EEG-Monitoring beobachten wir zudem Veränderungen der Hirnaktivität. Diese Auffälligkeiten etablieren die P560S-Maus als wertvolles Modell der KCNH1-Erkrankung, mit dem neue Therapien zu Zeitpunkten getestet werden können, die dem Krankheitsbeginn entsprechen.

Zusammenfassungen Sitzung 2

Wirkungen von Imipramin auf KCNH1-Varianten

Andrea Alcaraz

Mutationen in KCNH1, dem Gen für den in Neuronen exprimierten Kv10.1-Kaliumkanal, können eine seltene neurologische Erkrankung verursachen, die durch Epilepsie und Entwicklungsbeeinträchtigungen gekennzeichnet ist. Imipramin ist ein neu eingesetztes Antidepressivum, das bei einigen Patientinnen und Patienten vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat, obwohl noch unklar ist, warum die Behandlung bei manchen Menschen wirksam ist und bei anderen nicht. In dieser Präsentation beschreibe ich, wie wir verschiedene KCNH1-Varianten in Oozyten des Frosches *Xenopus laevis* untersuchen, um zu verstehen, wie die Varianten die Funktion des Kv10.1-Kaliumkanals verändern und wie sie auf Imipramin reagieren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Reaktion auf die Behandlung von der spezifischen genetischen Variante abhängt, und unterstreichen die Bedeutung funktioneller Tests für personalisierte Behandlungsstrategien bei KCNH1-assoziierten Kanalopathien.

Antisense-Oligonukleotid-Therapie kehrt KCNH1-DEE in menschlichen Neuronen und Mäusen um

Evangelos Kiskinis

In dieser Pilotstudie untersuchten wir, ob eine Verringerung der KCNH1-mRNA-Expression mithilfe eines Antisense-Oligonukleotids (ASO) eine therapeutische Strategie für KCNH1-assoziierte Erkrankungen sein könnte. Dieses genetische Arzneimittel wurde hier so entwickelt, dass es die Menge an KCNH1-Protein reduziert. Wir testeten den Ansatz in menschlichen Neuronen, die aus Stammzellen mit zwei unterschiedlichen krankheitsverursachenden KCNH1-Varianten gewonnen wurden, sowie im p.R357Q-Mausmodell. In den menschlichen Neuronen mit verschiedenen Varianten stellte die ASO-Behandlung normalere Muster neuronaler Netzwerke wieder her, was darauf hindeutet, dass mehrere KCNH1-Varianten auf denselben therapeutischen Ansatz ansprechen könnten. Im Mausmodell verringerte die Reduktion der KCNH1-mRNA die Anfallslast und verbesserte das Überleben. Wichtig ist, dass niedrigere KCNH1-Spiegel in gesunden Neuronen gut vertragen wurden. Obwohl diese frühen Ergebnisse präklinisch sind und weitere Studien erforderlich sind, bevor der Ansatz am Menschen geprüft werden kann, liefern sie ermutigende Hinweise darauf, dass eine ASO-vermittelte Reduktion von KCNH1 eine tragfähige therapeutische Strategie sein könnte.

Entwicklung eines ASO für KCNH1

Olivia Kim-McManus

Bei Gain-of-Function-Kanalopathien wie den entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE) durch KCNH1 besteht die therapeutische Logik darin, die Expression des überaktiven Kanals zu reduzieren - idealerweise allelspezifisch, sodass die normale Genkopie verschont bleibt - und die neuronale Erregbarkeit wieder in Richtung Ausgangsniveau zu bringen. In einer geplanten n=1-Interventionsstudie mit einem allelselektiven ASO für ein Kind zielt das ASO auf einen gutartigen intronischen Einzelnukleotid-Polymorphismus. Die Studie verwendet individuell auf die betroffene Person zugeschnittene Endpunkte und Messgrößen und verfolgt Entwicklung, Kognition und Verhalten, Lebensqualität, Anfallshäufigkeit/Medikamentenbelastung und Elektroenzephalografie.

Base Editing für KCNH1 R357Q

Al George

Diese Präsentation berichtet über spannende Fortschritte eines Pilotprojekts, das prüft, ob Geneditierung die häufigste KCNH1-Variante in menschlichen Zellen und in einem Mausmodell der Erkrankung korrigieren kann. Base Editing ist eine spezielle Form der CRISPR-Geneditierung, die die dauerhafte Korrektur einer bestimmten DNA-Mutation in Zellen ermöglicht. Dieser Ansatz könnte grundsätzlich die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung korrigieren und den klinischen Verlauf verändern.

Behandlung oraler und dentaler Symptome KCNH1-assoziiierter Erkrankungen

Agnès Bloch-Zupan

Das französische nationale Referenzzentrum O-Rares bringt Fachleute zusammen, um Menschen mit seltenen Erkrankungen der Zähne, des Mundes und des Gesichts zu diagnostizieren und zu versorgen. In enger Zusammenarbeit mit der Filière TETECOU und dem europäischen Netzwerk ERN CRANIO hilft O-Rares Patientinnen und Patienten beim Zugang zu spezialisierter, koordinierter und lebenslanger Versorgung und treibt zugleich Forschung und genetische Diagnostik voran. Am Beispiel KCNH1-assoziiierter Erkrankungen zeigt diese Präsentation, wie orale und dentale Merkmale zu einer früheren Diagnose beitragen, die Lebensqualität verbessern und eine personalisierte Versorgung unterstützen können.

Ergebnisse des KCNH1-Naturverlaufsregisters als Grundlage für künftige klinische Studien

Malin Zaddach

Diese Präsentation stellt die neuesten Ergebnisse aus dem KCNH1-Naturverlaufsregister vor, das die Cure KCNH1 Foundation im Februar 2025 eingerichtet hat. Indem klinische Manifestationen, die Entwicklung der Symptome im Zeitverlauf, die Herausforderungen für Patientinnen, Patienten und Familien sowie die Unterschiede zwischen einzelnen Betroffenen untersucht werden, liefert das Register grundlegendes Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf. Diese Erkenntnisse können die Versorgung verbessern und stellen für künftige interventionelle klinische Studien einen wichtigen Vergleich mit dem natürlichen Verlauf bereit, sodass Forschende Behandlungseffekte vom erwarteten Krankheitsverlauf unterscheiden können.

Glossar wissenschaftlicher Begriffe

Aktionspotenzial: Ein rascher Anstieg und anschließender Abfall der Spannung bzw. des Membranpotenzials (Elektrizität) über einer Zellmembran, typischerweise in Neuronen und Muskelzellen; wesentlich für die Übertragung von Nervenimpulsen.

Antisense-Oligonukleotide (ASOs): Eine Therapieform aus kleinen synthetischen RNA-Stücken, die an körpereigene RNA binden, um die Produktion eines bestimmten Proteins zu erhöhen oder zu unterdrücken. ASOs für KCNH1-assoziierte Erkrankungen sollen KCNH1 unterdrücken. ASOs müssen wiederholt verabreicht werden.

Kanalopathie: Eine Erkrankung, die durch eine gestörte Funktion von Ionenkanal-Untereinheiten oder der sie regulierenden Proteine verursacht wird. KCNH1-assoziierte Erkrankungen sind Kanalopathien.

CRISPR/Cas9: Eine Technologie zur Genomeditierung, mit der gezielte Veränderungen an der DNA vorgenommen werden können. Diese Technologie wird als mögliche therapeutische Intervention bei KCNH1-assoziierten Erkrankungen untersucht.

Zelllinie: Zellen, die aus einem Tier oder Menschen isoliert und im Labor kultiviert werden.

Klinische Studie: Eine Forschungsstudie mit freiwillig teilnehmenden Menschen, die bestimmte Fragen zu einer Erkrankung, neuen Therapien oder neuen Anwendungen bekannter Behandlungen beantworten soll. Klinische Studien werden verwendet, um festzustellen, ob neue Arzneimittel oder Behandlungen sicher und wirksam sind. Sorgfältig durchgeführte klinische Studien sind der schnellste und sicherste Weg, wirksame Behandlungen für Menschen zu finden. Studien haben vier Phasen: Phase I prüft ein neues Arzneimittel oder eine Behandlung in einer kleinen Gruppe auf Sicherheit und Toxizität. Manche Phase-I-Studien untersuchen ausschließlich Merkmale einer Erkrankung und liefern Hintergrundwissen für die Entwicklung neuer Therapien. Phase II erweitert die Studie und beginnt, die Wirksamkeit zu bewerten. Phase III umfasst eine noch größere Personengruppe und vergleicht den Wirkstoff häufig mit der Standardbehandlung. Phase IV findet statt, nachdem das Arzneimittel oder die Behandlung zugelassen und auf dem Markt ist.

De-novo-Mutation: Eine genetische Mutation, die erstmals bei einem Familienmitglied auftritt und durch eine spontane Variante in einer Zelle früh in der Entwicklung entstanden ist - dies kann eine Keimzelle (Ei- oder Samenzelle) eines Elternteils oder eine Zelle der befruchteten Eizelle selbst sein.

Entwicklungsverzögerung: Wenn ein Kind Entwicklungsmeilensteine nicht zu den erwarteten Zeitpunkten erreicht. Dies kann verschiedene Bereiche betreffen, etwa Motorik, Sprache, soziale oder kognitive Fähigkeiten.

DNA (Desoxyribonukleinsäure): Gene bestehen aus DNA-Abschnitten. DNA ist ein sehr langes Molekül, das die genetische Information einer Zelle trägt. Sie besteht aus zwei Strängen, die durch chemische Bindungen zwischen Basenpaaren von Nukleotiden zusammengehalten werden. DNA besteht aus vier Nukleotiden auf Basis der vier Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T).

Elektroenzephalogramm (EEG): Ein Test, der die elektrische Aktivität des Gehirns mithilfe kleiner flacher Metallscheiben (Elektroden) erfasst, die an der Kopfhaut angebracht werden. EEGs werden häufig zur Diagnose von Epilepsie und anderen Hirnerkrankungen eingesetzt.

Elektrophysiologie: Die Untersuchung der elektrischen Eigenschaften biologischer Zellen und Gewebe. Elektrophysiologische Verfahren werden eingesetzt, um die Funktion von KCNH1-Kaliumkanälen in Neuronen und die Auswirkungen von KCNH1-Mutationen auf die Neuronenfunktion zu messen.

Epilepsie: Eine neurologische Erkrankung, die durch wiederkehrende Anfälle gekennzeichnet ist.

Epileptische Enzephalopathie: Eine schwere Form der Epilepsie, die Gehirnfunktion und Entwicklung beeinträchtigt. KCNH1-Mutationen sind eine bekannte Ursache epileptischer Enzephalopathie.

Gen: Ein DNA-Abschnitt auf einem Chromosom, der für ein bestimmtes Protein kodiert. Menschen besitzen Zehntausende Gene, die als Bauplan für spezifische Enzyme oder andere Proteine dienen, die für nahezu jede biomedizinische Reaktion und Struktur im Körper benötigt werden.

Gentherapie: Gentherapie ist das Einbringen, Entfernen oder Verändern von Bestandteilen des genetischen Codes einer Person mit dem Ziel, eine Krankheit zu behandeln oder zu heilen.

Gain-of-Function-(GOF)-Mutation: Eine Mutation, bei der das mutierte Gen eine neue molekulare Funktion oder ein neues Muster der Genexpression aufweist. Die meisten KCNH1-Mutationen sind GOF-Mutationen und führen zu Veränderungen des Kv10.1-Ionenkanals und des Kaliumtransports in Neuronen, wodurch eine KCNH1-assoziierte Erkrankung entsteht. GOF-Mutationen gelten meist als dominant: Nur eine Genkopie ist mutiert, die andere bleibt normal, dennoch tritt die Erkrankung auf.

Gentherapie: Eine Technik, die Gene einer Person verändert, um eine Krankheit zu behandeln oder zu heilen. Gentherapie ist ein möglicher Ansatz zur Behandlung KCNH1-assoziiierter Erkrankungen.

Heterozygote Mutation: Eine Mutation, bei der nur eine der beiden Kopien eines Gens verändert ist. KCNH1-assoziierte Erkrankungen entstehen typischerweise durch heterozygote Mutationen.

In vitro: Studien oder Experimente außerhalb eines lebenden Organismus, typischerweise im Labor, etwa in einer Petrischale oder einem Reagenzglas. In-vitro-Studien werden häufig verwendet, um die KCNH1-Funktion zu untersuchen.

In vivo: Studien oder Experimente innerhalb eines lebenden Organismus. In-vivo-Studien helfen, die Auswirkungen von KCNH1-Mutationen im gesamten Organismus zu verstehen.

Ionenkanal: Ein Protein in der Zellmembran mit einer Pore, durch die Ionen fließen, sowie verschiedenen Abschnitten, die durch unterschiedliche Zellproteine und Signale reguliert werden. Als Reaktion auf geeignete zelluläre Signale öffnen und schließen sich Ionenkanäle und lassen bestimmte Ionen in die Zelle hinein- oder aus ihr herausströmen.

Ionenkanalopathie: Erkrankungen, die durch nicht richtig funktionierende Ionenkanäle verursacht werden und im Zusammenhang mit KCNH1 häufig zu neurologischen Symptomen wie Epilepsie oder Entwicklungsstörungen führen.

KCNH1: Das Gen, das für die KCNH1-mRNA und damit für das Kv10.1-Protein kodiert. Pathogene Mutationen in KCNH1 führen zu KCNH1-assoziierten Erkrankungen.

Kv10.1: Das vom KCNH1-Gen produzierte Protein, auch als Untereinheit eines Kaliumkanals bezeichnet, das eine wichtige Rolle bei der Erregbarkeit von Neuronen spielt. Vier Kv10.1-Proteine müssen sich zusammenschließen, um den Kv10.1-Ionenkanal zu bilden.

Mosaizismus: Das Vorhandensein von Zellen in einer Person, deren Genom sich von dem anderer Körperzellen unterscheidet. Dies kann etwa durch eine bestimmte genomische Variante oder durch Gewinn bzw. Verlust eines Chromosoms entstehen. Der Zustand kann auf einem genetischen Fehler nach der Befruchtung während der sehr frühen Embryonalentwicklung beruhen oder später in der Entwicklung entstehen. Mosaizismus kann jeden Zelltyp betreffen und verursacht nicht immer eine Erkrankung.

Mutation: Eine Veränderung der DNA-Sequenz eines Gens, auch Variante genannt. Mutationen im KCNH1-Gen können zu verschiedenen neurologischen Erkrankungen führen.

Messenger-RNA (mRNA): mRNA ist ein einzelnes RNA-Molekül, das als chemischer Bauplan für ein Proteinprodukt dient. RNA ist chemisch der DNA ähnlich und trägt einen entsprechenden Code. Sie ist das Zwischenmolekül, das Zellen verwenden, um die Information aus Genen in das jeweilige Protein zu übersetzen, für das diese Gene kodieren.

Neuron: Eine spezialisierte Zelle im Gehirn, die elektrische Impulse leitet. Sie ist für das Denken und die Regulation von Körperprozessen wie Atmung, Verdauung, Blutpumpen, Sehen, Hören und Temperaturregulation unerlässlich.

Patch-Clamp-Technik: Eine experimentelle Methode der Elektrophysiologie, mit der einzelne oder mehrere Ionenkanäle in Zellen untersucht werden können. Sie wird häufig verwendet, um die funktionellen Eigenschaften von KCNH1-Kanälen zu untersuchen.

Phänotyp: Die beobachtbaren Merkmale eines Organismus, zum Beispiel Gewicht, Falten oder das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Erkrankung. Phänotypische Merkmale beruhen meist auf genetischen Eigenschaften, die von Umwelt- oder Ernährungsfaktoren beeinflusst werden. Im Zusammenhang mit KCNH1 sind damit die spezifischen Symptome und Merkmale gemeint, die aus der Mutation resultieren.

Kalium: Ein für die Funktion von Neuronen wichtiges Ion, das durch Kv10.1 reguliert wird.

Proteinexpression: Der Prozess, durch den Proteine in lebenden Organismen hergestellt, verändert und reguliert werden. Einige in Entwicklung befindliche Therapien für KCNH1-assoziierte Erkrankungen zielen darauf ab, die KCNH1-Proteinexpression zu verändern.

Pluripotente Stammzellen: Stammzellen, aus denen alle Zelltypen eines implantierten Embryos, Fötus oder entwickelten Organismus hervorgehen können. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) können aus den eigenen Zellen einer Patientin oder eines Patienten hergestellt und im Labor untersucht werden.

Präklinische Studien: Tests experimenteller Arzneimittel oder Therapien im Reagenzglas oder an Tieren. Diese Tests finden statt, bevor Studien am Menschen durchgeführt werden können.

Symptomatische Behandlung: Eine Therapie, die Symptome lindern soll, anstatt die zugrunde liegende Ursache einer Erkrankung zu behandeln. Viele derzeit bei KCNH1-assoziierten Erkrankungen eingesetzte Behandlungen sind symptomatisch.

Variante unklarer Signifikanz: Wenn bei der Analyse des Genoms einer Person eine Variante gefunden wird, aber unklar ist, ob sie tatsächlich mit einer gesundheitlichen Erkrankung zusammenhängt, spricht man von einer Variante unklarer Signifikanz (VUS). Häufig sind diese Varianten in der Bevölkerung so selten, dass nur wenige Informationen verfügbar sind. In der Regel werden weitere Daten benötigt, um zu bestimmen, ob die Variante krankheitsrelevant ist.

Spannungsabhängiger Kaliumkanal (VGPC): Ein Ionenkanal in der Zellmembran, der sich als Reaktion auf Änderungen des elektrischen Potenzials öffnet und Kaliumionen in das Neuron strömen lässt, wodurch ein Aktionspotenzial ausgelöst wird.

Wildtyp: Der Phänotyp eines vererbten Merkmals, der als der in natürlichen Populationen häufig vorkommende "normale" Typ gilt. In der Forschung dient er als Standard zur Messung von Abweichungen.

Weitere Informationen

Scannen Sie die untenstehenden QR-Codes, um die Konferenz über Zoom Webinar anzusehen, Untertitel-/Audioübersetzungen der Sitzungen über unseren Partner TransPerfect aufzurufen und übersetzte Versionen des Programms zu erhalten.

Konferenz ansehen (Zoom Webinar)

Audio-/Untertitelübersetzungen

Übersetztes Programm

Wenn Sie während der Konferenz etwas benötigen, wenden Sie sich bitte an ein Mitglied des Teams der Cure KCNH1 Foundation: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt oder Ali Rosenberg.

Wir hoffen, dass Sie die Beiträge zur KCNH1-Forschung genießen. Wenn Sie Fragen zu den Präsentationen oder zur KCNH1-bezogenen Wissenschaft haben, wenden Sie sich bitte an unsere wissenschaftliche Direktorin Ali unter ali@curekcnh1.org.

Hotel & Konferenzzentrum

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center

17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

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

Hat Ihnen die Konferenz gefallen? Haben Sie Ideen für die nächste?

Wir würden uns sehr über Ihre Rückmeldung freuen! Richten Sie Ihre Kamera auf den QR-Code, um uns eine kurze Nachricht zu senden.