

Fondation Cure KCNH1

La conférence familiale et professionnelle Cure KCNH1 2026

Texte du programme

Dans ce

p 3	Bios de l'intervenant sur le
p 4	calendrier de l'événement
p 5-7	de la carte du lieu de
p 8-12	bienvenue
p 13-16	Résumés de la session
p 17-19	Glossaire des termes
p 20	scientifiques Ressources
p 21-23	supplémentaires

Merci à nos sponsors

Biohub

ARIA : Aligner la recherche sur l'impact de
la Fondation pour l'autisme Ipsen

À nos incroyables bénévoles et partenaires : MERCI !

Un événement est aussi fort que la communauté qui l'accompagne, et nous n'aurions pas pu le faire sans votre
du temps, de l'énergie et des ressources. Vous avez vraiment fait de la magie une réalité !

Bienvenue

Bienvenue à la toute première conférence Cure KCNH1 Family and Professional !

Quelle que soit votre destination, que ce soit dans un océan, sur un continent ou depuis le prochain arrondissement, nous sommes très heureux que vous ayez fait le voyage pour participer à ce premier rassemblement international de la communauté KCNH1. Quelle étape importante pour nous

Depuis si longtemps, cette communauté vit dans des boîtes de réception, des réunions Zoom et des messages Facebook. Ce week-end, nous allons enfin échanger l'écran contre une poignée de main, une conversation, un câlin. Nous ne pourrions pas être plus enthousiastes à l'idée de ce que ces quelques jours nous réservent : l'opportunité de nous rencontrer en face à face, d'échanger des idées, de partager des expériences et d'apprendre vraiment à nous connaître, non seulement comme des noms sur un e-mail ou des visages sur un écran, mais comme les familles, les cliniciens, les chercheurs, les défenseurs et les amis qui constituent ensemble le KCNH1 communauté.

Ce sera un week-end d'apprentissage, de connexion et de collaboration. Nous espérons que vous quittez cette conférence avec une compréhension plus approfondie de KCNH1 que celle que vous aviez lorsque vous êtes arrivé. Nous espérons que les chercheurs repartiront avec de nouvelles questions, de nouvelles idées et de nouveaux collaborateurs. Nous espérons que les cliniciens repartiront avec de nouvelles connaissances qui pourront éclairer les soins de leurs patients. Et nous espérons que les familles repartiront avec un plus grand sens des connaissances, connexion et espoir.

Merci d'être ici. Merci d'avoir apporté vos expériences, votre expertise, vos idées et votre engagement envers cette communauté. Faisons de ce week-end un week-end inoubliable !

Carte du lieu

Le plan des lieux apparaît à la page 4 du programme imprimé. Il s'agit d'une image sans corps de texte à traduire. Toutes les sessions auront lieu dans le Studio DE ; les repas auront lieu dans la Galerie.

Calendrier des événements

Vendredi 25 septembre :

De 17 h à 19 h Inscription de la famille et mixeur de ..

Samedi 26 septembre : Journée de la famille

9 h 00	Remarques d'accueil/ouverture <i>Michaelle Jinnette</i>
9 h 10	Introduction à la génétique et aux approches thérapeutiques pour le KCNH1 <i>Ali Rosenberg</i>
10 h 30	Collecte de fonds pour la recherche KCNH1 <i>Dollar de Breanne</i>
11 h 15	Groupes de travail « Birds of a Feather » <i>Groupes de discussion basés sur la langue/l'âge</i>
12 h 00	Déjeun ~
13 h 00	Questions et réponses avec le Dr Price Tipping, le neurologue et le père KCNH1 <i>Conseils de prix</i>
13 h 30	Résultats du registre et étapes suivantes <i>Malin Zaddach et Leonie Nicolai</i>
14 h 15	Manifestations orales et dentaires des troubles KCNH1-Related <i>Nhat Minh Do</i>
14 h 45	Opportunité de participation à la recherche <i>Équipe Cure KCNH1</i>
16 h 00	Activité de renforcement de la communauté
18 h 30	Dîner ..

Dimanche 27 septembre : Symposium

8 h 00 Introduction

8 h 15 Session 1 : Modèles et mécanismes de la maladie

Dirigé par Malin Zaddach

Études fonctionnelles des variants de KCNH1 dans les ovocytes de Xenopus

Luis Pardo

Études fonctionnelles des variants de KCNH1 dans des cellules humaines et des neurones en culture

Al George

Réponses spécifiques aux variants à l'imipramine dans l'épilepsie KCNH1-related

Oleg Vinogradov

Un nouveau modèle de souris pour le variant récurrent KCNH1-p.R357Q

Jennifer Kearney

Un nouveau modèle de souris KCNH1 dérivé du patient : la souris humanisée P560S et ses phénotypes associés

Matt Simon (enregistré)

Anomalies comportementales et cérébrales précoces dans le modèle murin KCNH1 P560S

Matt Weston

9 h 40 Pause café

10 h 05 Session 2 : Avancées thérapeutiques

Dirigé par Jennifer Kearney

Effets de l'imipramine sur les variants de KCNH1

Andrea Alcaraz

Le traitement par oligonucléotides antisens inverse le KCNH1 DEE chez les neurones humains et les souris

Evangelos Kiskinis

Développement d'un ASO pour le KCNH1

Olivia Kim-McManus (enregistrée)

Édition de base pour KCNH1 R357Q

Al George

Prise en charge des symptômes oro-dentaires des troubles KCNH1-related

Agnès Bloch

Résultats du registre d'histoire naturelle KCNH1 comme base pour de futurs essais cliniques

Malin Zaddach

11 h 25 Panel « Demandez-moi n'importe quoi » du patient/professionnel

Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar et le tirage des prix

12 h 00 Photo de

12 h 15 Remarques sur le déjeuner et la

De 14 h à 17 h Table ronde de recherche et heure de cocktail

Ouvert aux investigateurs et aux cliniciens

À propos de nos

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz est titulaire d'un doctorat au Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences de Göttingen, en Allemagne. Elle a obtenu sa licence en biochimie à l'Universidad Autónoma de Madrid et sa maîtrise en neurosciences à l'Universidad Complutense de Madrid avant de rejoindre l'International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences. Ses recherches se concentrent sur la caractérisation fonctionnelle des variants de KCNH1 associés à la maladie à l'aide d'une pince de tension à deux électrodes dans les ovocytes de *Xenopus laevis*. Elle s'intéresse à la façon dont ces variants modifient la fonction du canal Kv10.1 et à l'évaluation de leurs réponses à l'imipramine, un antidépresseur tricyclique réaffecté aux maladies neurodéveloppementales KCNH1-associated, pour soutenir les familles avec des stratégies de

Dr Agnès Bloch-Zupan

Le Dr Agnès Bloch-Zupan est professeur de biologie buccale à la faculté de dentisterie de l'Université de Strasbourg, en France. Elle coordonne le Centre de Référence des Maladies Orales et Dentaires Rares, le CRMR O-RARES des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et du réseau Français affilié. Elle a créé et présidé le comité scientifique de la base de données D(4)/phénodent (www.phenodent.org) ainsi que l'outil de diagnostic génétique NGS GenoDENT. Elle est en charge dans son hôpital du portefeuille lié au réseau européen de référence ERN CRANIO, où elle dirige le sous-groupe sur les anomalies du développement dentaire. Elle mène des activités de recherche translationnelle sur les maladies rares et leurs expressions orales à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg en utilisant différents modèles. Elle développe des outils électroniques utilisant l'IA pour concevoir un expert virtuel soutenant le

Dollar de Breanne

Breanne Dollar est une maman de KCNH1. Lorsque sa fille Hazel a été diagnostiquée, elle est allée chercher des réponses et a eu la chance d'avoir trouvé une communauté avec d'autres soignants du KCNH1. Aujourd'hui, elle est coordinatrice de l'engagement communautaire à la Fondation Cure KCNH1, où elle sert les familles qui l'ont accueillie pour la première fois. Son travail couvre la sensibilisation familiale, la newsletter et les réseaux sociaux de la Fondation, la collecte de fonds communautaires et les détails de planification derrière cette conférence internationale. Elle contribue également au développement des programmes et ressources destinés aux familles de la Fondation, y compris la programmation pour les frères et sœurs créée pour cette conférence. Elle vit à Calgary, au Canada, avec son mari et leurs deux filles. En dehors du travail, on peut la trouver en train de créer dans la cuisine, de jouer au golf ou de passer du temps avec sa famille.

Dr Alfred George

Le Dr Alfred George est professeur et président de la pharmacologie à la Faculté de médecine Feinberg de l'Université Northwestern. Il a été un pionnier dans l'élucidation de la génétique et de la pathogenèse des canalopathies... troubles causés par des mutations dans les gènes des canaux ioniques. Son travail se concentre sur les troubles génétiques de l'excitabilité membranaire, y compris les maladies affectant les muscles, le cœur et le cerveau qui entraînent une contraction musculaire anormale, des arythmies cardiaques, une mort subite, une épilepsie et des troubles neurodéveloppementaux connexes. Le Dr George est impliqué depuis le début du domaine de la canalopathie, apportant des contributions durables pour révéler la base génétique moléculaire de plusieurs troubles, en élucidant les conséquences fonctionnelles de centaines de canaux ioniques mutants et en aidant à traduire les découvertes en nouvelles stratégies

Michaelle Jinnette

Michaelle Jinnette est la fondatrice et présidente de la Fondation Cure KCNH1. Mariage agréé et thérapeute familiale, elle est titulaire de diplômes de l'Université de San Diego et de l'Université de San Diego. Michaelle a établi la fondation après que son fils, Tristan, a reçu un diagnostic de mutation KCNH1 à l'âge de 15 mois. Avec le soutien de son équipe et de ses collaborateurs, Michaelle a dirigé le développement de thérapies translationnelles et de modèles de maladies in vitro et in vivo, lancé le premier registre international de patients KCNH1 et construit un réseau de recherche mondial collaboratif pour accélérer la traduction des découvertes scientifiques en thérapies modificateurs de la maladie qui peuvent améliorer la vie des patients et des familles touchés par les troubles KCNH1-

Dr Jennifer Kearney

Le Dr Jennifer Kearney est professeure au département de pharmacologie de la Faculté de médecine Feinberg de l'Université Northwestern. Elle a obtenu son doctorat en neurosciences et a suivi une formation postdoctorale en génétique humaine à l'Université du Michigan. Son programme de recherche est axé sur l'identification et la compréhension des facteurs génétiques qui contribuent aux épilepsies neurodéveloppementales. Pour comprendre comment les variations génétiques contribuent à la physiopathologie sous-jacente, son laboratoire développe et utilise des modèles murins pour des études génétiques, physiologiques et pharmacologiques, ainsi que des systèmes in vitro et ex vivo pour comprendre les effets cellulaires. L'objectif principal est de traduire les connaissances génétiques en de

Dr Olivia Kim-McManus M.D.

Le Dr Olivia Kim-McManus M.D. est médecin scientifique et professeur clinique associé de neurosciences à l'UCSD Rady Children's, financé par l'Institut de médecine régénérative de Californie, les National Institutes of Health/NCATS, avec une triple certification en neurologie pédiatrique, épilepsie et neurophysiologie clinique. Ses recherches se concentrent sur la découverte, le développement et l'administration de traitements de précision ciblés pour les maladies génétiques rares en neurologie, y compris les thérapies antisens à base d'oligonucléotides (ASO) pour l'encéphalopathie épileptique développementale, la leucodystrophie et d'autres variants de causalité rares présentant des symptômes neurologiques tels que les crises convulsives, l'autisme et le

Dr Evangelos Kiskinis

Le Dr Evangelos Kiskinis est professeur agrégé titulaire de neurologie et de neurosciences à la Faculté de médecine Feinberg de l'Université Northwestern. Il a obtenu son doctorat à l'Imperial College de Londres et a suivi une formation postdoctorale à l'Université de Harvard, où il a aidé à créer des modèles de cellules souches spécifiques aux patients atteints de maladies neurodégénératives. Son laboratoire utilise des cellules souches pluripotentes induites (CSPi) pour étudier la SLA et les épilepsies pédiatriques sévères et développer des stratégies thérapeutiques de précision. Ses recherches visent à découvrir les mécanismes de la maladie et à identifier des traitements efficaces. Le Dr Kiskinis est également conseiller auprès de plusieurs sociétés de biotechnologie et organisations à but non lucratif axées sur la SLA et

Dr Leonie Nicolai

Le Dr Leonie Nicolai est pédiatre à l'hôpital pour enfants Dr von Hauner, Ludwig-Maximilians-University Munich, Allemagne, et boursier en neurologie pédiatrique. Elle se concentre sur les épilepsies génétiques, avec un intérêt particulier pour les troubles des canaux potassiques, en particulier les affections KCNH1-related. Elle est activement impliquée dans les soins cliniques des enfants atteints de troubles KCNH1 par le biais de sa clinique spécialisée dans l'épilepsie et s'engage à améliorer le diagnostic, la prise en charge et la compréhension de ces maladies rares. Ses recherches visent à relier les soins cliniques et la science translationnelle pour faire progresser les connaissances et améliorer les résultats pour les patients et les

Dr Luis Pardo

Le travail du Dr Luis Pardo se concentre sur les canaux potassiques avec un intérêt particulier pour le KCNH1. Son laboratoire étudie les mécanismes moléculaires de l'activation des canaux et leur impact sur le comportement cellulaire dans la santé et la maladie. Luis Pardo est chef de groupe au Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences de Göttingen, en Allemagne. Auparavant, il était scientifique au service de biochimie de l'Université d'Oviedo, en Espagne, après un séjour postdoctoral (1991-1993) dans le service dirigé par le professeur E. Neher à l'Institut Max-Planck de chimie biophysique (Göttingen, en Allemagne). Il a obtenu son doctorat et son doctorat au service de biochimie et de biologie moléculaire de l'Université

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg est le directeur scientifique de la Fondation Cure KCNH1. Elle a obtenu son doctorat en biologie cellulaire et moléculaire à l'Université de Pennsylvanie et a poursuivi ses recherches postdoctorales à l'Université Duke. Elle a occupé des postes dans de nombreux secteurs scientifiques, notamment dans les universités, les biotechnologies, les organismes de recherche sous contrat, etc. Elle travaille directement avec les partenaires de recherche de la Fondation pour faire progresser la science KCNH1, gérer les relations avec les chercheurs et diriger l'engagement scientifique. Elle aime traduire des résultats scientifiques complexes en langage que la communauté au sens large peut

Dr Matthew Simon

Le Dr Matthew Simon est généticien moléculaire et directeur d'étude principal au Centre translationnel des maladies rares (RDTC) du Jackson Laboratory. Il collabore avec des groupes de défense des patients pour accélérer la recherche sur les maladies rares en développant de nouveaux modèles thérapeutiques et murins, en quantifiant les phénotypes cliniques et en menant des études pré-IND. Son équipe dirige des programmes clés dans le syndrome de Rett, le syndrome de Dravet, les troubles congénitaux de la glycosylation, les paraplégies spastiques héréditaires et les troubles des canaux ioniques.

Conseils sur les prix du Dr

Le Dr Price Tipping est neurologue et père de deux filles, dont une atteinte du gène KCNH1. À la Cleveland Clinic, où il a terminé son internat en neurologie et sa bourse de recherche sur les maladies neuro-infectieuses, il est spécialisé dans la neurologie et les infections neurologiques à l'hôpital. Ses recherches se concentrent sur l'éducation médicale, la neuroradiologie et les infections rares du système nerveux ; récemment, son équipe a découvert une nouvelle encéphalite virale chez l'homme. Lorsqu'il n'est pas à l'hôpital ou avec ses enfants, Price aime dessiner, peindre à l'encre,

Dr Oleg Vinogradov

Le Dr Oleg Vinogradov est chercheur postdoctoral au Hertie Institute for Clinical Brain Research, travaillant à l'interface des neurosciences expérimentales et informatiques. Ses recherches se concentrent sur les réseaux de neurones dérivés de l'hiPSC, les systèmes neuronaux cultivés et l'analyse des données neuronales. Il s'intéresse particulièrement à la compréhension du dysfonctionnement du réseau lié à la maladie, notamment à la manière dont les variants pathogènes des canaux potassiques façonnent la physiologie et la dynamique du réseau, et à l'exploration de

Dr Matt Weston

Le Dr Matt Weston est professeur à l'Institut de recherche biomédicale Fralin de Virginia Tech. Son laboratoire étudie comment les variants génétiques liés à l'épilepsie infantile et aux maladies neurologiques perturbent la fonction synaptique et l'excitabilité neuronale. À l'aide de modèles murins génétiques, son équipe étudie ces mécanismes par EEG in vivo, imagerie du calcium, électrophysiologie des cellules entières et imagerie en direct dans des coupes cérébrales et des cultures primaires pour découvrir comment les variants génétiques modifient l'activité du réseau et déclenchent des crises

Dr Malin Zaddach

Le Dr Malin Zaddach est un pédiatre ayant suivi une formation spécialisée en neurologie pédiatrique à l'hôpital pédiatrique Dr. von Hauner de Munich. Elle est titulaire d'une licence en sciences de la vie de l'Université de Konstanz. Son travail clinique se concentre sur les épilepsies génétiques (ultra) rares, y compris les études cliniques et les essais N-of-1 pour les traitements individualisés. Elle co-gère également le registre de patients KCNH1 avec le Dr

Leonie Nicolai, qui recherche les corrélations génotype-phénotype et l'histoire naturelle pour améliorer le diagnostic

Résumés de la session 1

Études fonctionnelles des variants de KCNH1 dans les ovocytes de xénope

Luis Pardo

Les canalopathies KCNH1 présentent un très large spectre de symptômes. Un facteur qui peut influencer le phénotype est les changements spécifiques qu'un variant KCNH1 particulier provoque dans la fonction du canal KCNH1 (appelé Kv10.1). Notre laboratoire génère des modèles de différents variants de KCNH1 à l'aide d'ovules provenant d'une grenouille africaine, *Xenopus laevis*. Il s'agit d'un système simple et robuste qui permet une caractérisation rapide des principales propriétés d'une variante particulière en termes biophysiques et pharmacologiques. Je décrirai les principaux paramètres que nous pouvons mesurer et leur interprétation et discuterai de ce que nous avons appris

Études fonctionnelles des variants de KCNH1 dans les cellules humaines et les neurones en culture

Al George

Cette présentation expliquera comment les propriétés fonctionnelles des variants individuels de KCNH1 sont évaluées dans les cellules humaines. Les travaux récents de notre laboratoire ont déterminé que la majorité des variants de KCNH1 présentent des effets de gain de fonction, ce qui signifie que les variants fonctionnent comme des canaux potassiques avec une activité plus importante que prévu. Cet effet de gain de fonction modifie une propriété fondamentale des cellules appelée potentiel de membrane de repos, qui est le niveau basal de l'activité électrique. Nous avons observé cet effet dans les cellules non neurones mises en culture et les neurones humains dérivés de cellules souches

Réponses spécifiques aux variants à l'imipramine dans l'épilepsie KCNH1-related

Oleg Vinogradov

L'imipramine, un antidépresseur plus ancien initialement approuvé en 1959, inhibe le Kv10.1 en laboratoire et a été suggéré comme traitement possible des troubles KCNH1-related. Nous présentons deux études complémentaires. Tout d'abord, nous montrons que l'imipramine a réduit l'activité électrique excessive dans les neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites par l'homme porteuses du variant KCNH1 P560S ou R357Q, bien que la concentration efficace diffèrait entre les variants. Nous présentons également des résultats biologiques et cliniques pour le variant K199R, qui augmente l'activation du KCNH1 par le biais d'un mécanisme distinct des autres variants et peut donc répondre différemment à l'imipramine. Nos résultats soulignent que mécanismes biophysiques spécifiques aux variants façonnent les réponses médicamenteuses dans l'épilepsie KCNH1-related, ce qui suggère que les mêmes effets en fonction de la variante du patient.

Un nouveau modèle de souris pour la variante KCNH1-p.R357Q récurrente

Jennifer Kearney

Les modèles murins d'une maladie sont importants comme outils de recherche. Ils sont utilisés pour étudier les impacts sous-jacents de la maladie et les mutations génétiques spécifiques au patient. Les modèles de souris sont également utilisés comme substituts pour tester les approches thérapeutiques. Cette présentation présentera le modèle murin KCNH1-p.R357Q et démontrera sa mise en œuvre pour tester un nouveau traitement de précision pour les troubles KCNH1-related

Un nouveau modèle de souris KCNH1 dérivé du patient ; la souris humanisée P560S et ses phénotypes associés

Matt Weston

Pour mieux comprendre et traiter les problèmes neurologiques associés au trouble du développement causé par le gain de fonction du gène KCNH1, nous étudions les changements dans l'activité cérébrale et le comportement causés

par la variante KCNH1 P560S dans un modèle murin. Nous constatons que le développement de souris P560S est en retard par rapport aux souris normales en termes de poids et d'émergence de capacités motrices. Ces problèmes persistent chez les souris P560S adolescents et jeunes adultes, où nous trouvons également des changements dans l'activité cérébrale à l'aide de la surveillance EEG. Ces anomalies font de la souris P560S un modèle précieux de la maladie KCNH1 qui peut être utilisé pour tester les thérapies émergentes à points temporels qui s'alignent sur l'apparition de la maladie.

Effets de l'imipramine sur les variants de KCNH1

Andrea Alcaraz

Les mutations du gène KCNH1, le gène qui code pour le canal potassique Kv10.1 exprimé dans les neurones, peuvent provoquer un trouble neurologique rare caractérisé par une épilepsie et une déficience du développement.

L'imipramine est un antidépresseur réutilisé qui a montré des résultats prometteurs chez certains patients, bien qu'on ne sache toujours pas pourquoi le traitement est efficace chez certaines personnes, mais pas chez d'autres. Dans cette présentation, je décrirai comment nous étudions les différents variants de KCNH1 dans les ovocytes de grenouille (*Xenopus laevis*) pour comprendre comment différents variants modifient la fonction du canal potassique Kv10.1 et comment les différents variants répondent à l'imipramine. Nos résultats montrent que la réponse au traitement dépend de la variante génétique spécifique, soulignant l'importance des tests fonctionnels pour soutenir

Résumés de la session 2

Le traitement par oligonucléotides antisens inverse le DEE KCNH1 chez les neurones humains et les souris

Evangelos Kiskinis

Dans cette étude pilote, nous avons évalué si la réduction de l'expression de l'ARNm du KCNH1 pouvait être une stratégie thérapeutique pour les troubles KCNH1-related l'aide d'un oligonucléotide antisens (ASO), un type de médicament génétique, conçu ici pour réduire la quantité de protéine KCNH1. Nous avons testé cette approche dans des neurones humains dérivés de cellules souches porteuses de deux variants KCNH1 différents causant la maladie et dans le modèle murin p.R357Q de la maladie KCNH1. Dans les neurones humains présentant différents variants de KCNH1, le traitement par ASO a restauré des schémas plus normaux du réseau neuronal, ce qui suggère que plusieurs variants de KCNH1 pourraient répondre à la même approche thérapeutique. Dans le modèle murin, la réduction de l'expression de l'ARNm du KCNH1 a réduit le fardeau des crises et amélioré la survie. Il est important de noter que la diminution des taux de KCNH1 a été bien tolérée dans les neurones sains, ce qui soutient le développement continu de cette stratégie. Bien que ces premiers résultats soient précliniques et que des études supplémentaires soient nécessaires avant que cette approche puisse être testée chez les personnes, ils fournissent des preuves encourageantes que la réduction du KCNH1 médiée par l'ASO pourrait être une stratégie thérapeutique viable pour les personnes.

Développement d'un ASO pour le KCNH1

Olivia Kim-McManus

Dans les canalopathies à gain de fonction telles que les encéphalopathies développementales et épileptiques (EED) KCNH1, la logique thérapeutique consiste à détruire l'expression du canal hyperactif... idéalement dans une méthode spécifique à l'allèle qui épargne la copie normale du gène... pour ramener l'excitabilité neuronale à la référence. Dans un prochain essai thérapeutique interventionnel sur l'ASO sélectif des allèles n = 1 pour un patient pédiatrique, l'ASO est conçu pour cibler un polymorphisme intronique bénin à un seul nucléotide. L'essai a personnalisé les critères d'évaluation et les mesures des résultats pour le patient, en suivant les trajectoires développementales, cognitives et comportementales, la qualité de vie, la fréquence des crises convulsives/le fardeau des médicaments, et électroencéphalographie.

Prise en charge des symptômes oro-dentaires des troubles KCNH1-related

Agnès Bloch

Le Centre National de Référence O-Rares rassemble des experts pour diagnostiquer et soigner les personnes atteintes de maladies rares touchant les dents, la bouche et le visage. En étroite collaboration avec la filière TETECOU et le réseau européen ERN CRANIO, O-Rares aide les patients à accéder à des soins spécialisés, coordonnés et à vie tout en faisant progresser la recherche et le diagnostic génétique. En utilisant les troubles KCNH1-related comme exemple, cette présentation montrera comment les caractéristiques buccales et dentaires peuvent contribuer à un diagnostic plus précoce, améliorer la qualité de vie et soutenir les soins personnalisés pour les personnes atteintes de maladies rares.

Résultats du registre d'histoire naturelle KCNH1 comme base pour les essais cliniques futurs

Malin Zaddach

Cette présentation présente les derniers résultats du registre d'histoire naturelle KCNH1, établi par la fondation Cure KCNH1 en février 2025. En comprenant les manifestations cliniques, la façon dont les symptômes se développent au fil du temps, les défis auxquels les patients et les familles sont confrontés, et la manière dont l'affection varie entre les individus, le registre fournit des connaissances essentielles sur l'évolution naturelle de la maladie. Ces informations aident à améliorer les soins aux

essais cliniques interventionnels, permettant aux chercheurs de distinguer les effets du traitement des évolutions de la maladie.

Glossaire des termes

Potentiel d'action : Augmentation rapide et chute ultérieure de la tension ou du potentiel membranaire (électricité) à travers une membrane cellulaire, généralement observée dans les neurones et les cellules musculaires, essentielle à la transmission des nerfs impulsions.

Oligonucléotides antisens (ASO) : sont un type de traitement fabriqué à partir de petits morceaux synthétiques d'ARN qui se lient à l'ARN naturel de votre organisme pour stimuler ou supprimer la production d'une protéine spécifique. ASO

Channelopathie : Maladie causée par une perturbation de la fonction des sous-unités des canaux ioniques ou des protéines qui les réglementent. Les troubles KCNH1-related sont un type de channelopathie.

CRISPR/Cas9 : Une technologie d'édition du génome qui peut être utilisée pour apporter des modifications précises à l'ADN. Ce

La technologie est en cours d'étude pour des interventions thérapeutiques potentielles pour les troubles KCNH1-related.

Lignée cellulaire : Cellules isolées d'un animal ou d'un humain et cultivées en

Essai clinique : Un essai clinique est une étude de recherche menée chez des volontaires humains et est conçue pour répondre à des questions spécifiques sur une maladie, de nouveaux traitements ou de nouvelles façons d'utiliser des traitements connus. Les essais cliniques (également appelés recherche médicale et études de recherche) sont utilisés pour déterminer si de nouveaux médicaments ou traitements sont à la fois sûrs et efficaces. Des essais cliniques menés avec soin sont le moyen le plus rapide et le plus sûr de trouver des traitements efficaces chez les personnes. Les essais se déroulent en quatre phases : La phase I teste un nouveau médicament ou traitement dans un petit groupe pour évaluer la sécurité d'emploi et la toxicité. Certains essais de phase I examinent uniquement les caractéristiques d'une maladie et fournissent les informations de base nécessaires au développement de nouveaux traitements. La phase II étend l'étude et commence à évaluer l'efficacité. La phase III étend l'étude à un groupe de personnes encore plus important et compare souvent l'agent à un traitement standard. La phase IV a lieu une fois que le médicament ou le traitement a été autorisé et commercialisé.

Mutation de Novo : Une mutation génétique qui est présente pour la première fois chez un membre de la famille à la suite d'un variant spontané dans une cellule au début du corps du membre de la famille... il peut s'agir d'une cellule germinale (œuf ou

Retard de développement : Lorsqu'un enfant n'atteint pas ses étapes de développement aux fois. Cela peut se produire dans divers domaines tels que les compétences motrices, linguistiques, sociales ou cognitives.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Les gènes sont composés de segments d'ADN, une molécule très longue qui porte les informations génétiques d'une cellule. L'ADN est composé de deux brins qui sont maintenus ensemble par des liaisons chimiques entre les paires de base des nucléotides. L'ADN est composé des quatre nucléotides basés sur ces quatre

bases : adénine (A), guanine (G), cytosine (C) et thymine (T).

Électroencéphalogramme (EEG) : Un test qui détecte l'activité électrique dans le cerveau à l'aide d'un petit métal plat

disques (électrodes) fixés au cuir chevelu. Les EEG sont souvent utilisés pour diagnostiquer l'épilepsie et d'autres

Électrophysiologie : Étude des propriétés électriques des cellules et tissus biologiques. Des techniques électrophysiologiques sont utilisées pour mesurer la fonction des canaux potassiques KCNH1 dans les neurones

Épilepsie : Trouble neurologique caractérisé par des crises récurrentes.

Encéphalopathie épileptique : Une forme sévère d'épilepsie qui affecte la fonction et le développement du cerveau. Les mutations du gène KCNH1 sont une cause connue d'encéphalopathie épileptique.

Mutation du gain de fonction (GOF) : Type de mutation dans laquelle le gène muté possède une nouvelle fonction moléculaire ou un nouveau schéma d'expression génétique. La plupart des mutations du gène KCNH1 sont des mutations du gène GOF, entraînant

aux changements dans le canal ionique Kv10.1 et le mouvement potassique dans les neurones, entraînant un trouble KCNH1-related. Les mutations GOF sont généralement considérées comme dominantes, où une seule copie du gène est mutée et où

Mutations gain de fonction entraînant le trouble KCNH1-related

Gène : Segment d'ADN présent sur un chromosome qui code pour une protéine particulière. Les humains ont des dizaines de milliers de gènes qui servent de modèle pour fabriquer des enzymes spécifiques ou d'autres protéines pour pratiquement tous les

Mutations dans le gène KCNH1 entraînant le trouble KCNH1-related

Thérapie génique : Technique qui modifie les gènes d'une personne pour traiter ou guérir la maladie. La thérapie génique est l'introduction, le retrait ou la modification du contenu du code génétique d'une personne dans le but de traiter ou

La thérapie génique vise à corriger les mutations pathogènes dans le gène KCNH1 entraînant le trouble KCNH1-related

Mutation hétérozygote : Mutation dans laquelle seule une des deux copies d'un gène est altérée. Les troubles KCNH1-related proviennent généralement de mutations hétérozygotes.

In vitro : Études ou expériences menées en dehors d'un organisme vivant, généralement dans un laboratoire tel qu'une boîte de pétri ou un tube à essai. Des études in vitro sont souvent utilisées pour étudier la fonction du KCNH1.

In Vivo : Études ou expériences menées dans un organisme vivant. Les études in vivo aident à comprendre l'impact des mutations du gène KCNH1 dans un contexte d'organisme entier.

Canal ionique : Protéine présente sur la membrane cellulaire qui a un pore à travers lequel les ions circulent, ainsi que divers segments qui sont régulés par différentes protéines cellulaires et différents indices. En réponse aux signaux cellulaires appropriés, les canaux ioniques s'ouvrent et se ferment pour permettre aux ions spécifiques de s'écouler dans ou hors de la

Channelopathie ionique : Maladies causées par un dysfonctionnement des canaux ioniques, qui dans le contexte du KCNH1, souvent

entraînent des symptômes neurologiques tels que l'épilepsie ou des troubles du développement

KCNH1 : Le gène qui code l'ARNm de KCNH1 et donc la protéine Kv10.1. Mutations pathogènes dans le KCNH1 entraînent des troubles KCNH1-related.

Kv10.1 : Protéine produite par le gène KCNH1, également appelée sous-unité des canaux potassiques, qui joue un rôle clé dans l'excitabilité des neurones. Quatre protéines Kv10.1 sont nécessaires pour s'unir et construire

Mosaïque : présence de cellules chez une personne ayant un génome différent des autres cellules de l'organisme. Cette différence pourrait être due à une variante génomique spécifique, par exemple, ou à l'ajout ou la perte d'un chromosome. La maladie peut provenir d'une erreur génétique qui survient après la fécondation d'un ovule, au cours du développement embryonnaire très précoce, ou elle pourrait survenir plus tard dans le développement. Le mosaïcisme peut affecter tout type de

et ne provoque pas toujours de maladie.

Mutation : Changement dans la séquence d'ADN d'un gène, également appelé variant. Mutations dans le gène KCNH1 peut entraîner divers troubles neurologiques.

ARN messager (ARNm) : l'ARNm est une molécule unique d'ARN qui agit comme une carte chimique pour un produit protéique. L'ARN est une molécule chimiquement similaire à l'ADN qui porte un code correspondant. L'ARN est la molécule intermédiaire que les cellules utilisent pour traduire les informations trouvées dans les gènes en

Neurone : Cellule spécialisée dans le cerveau qui conduit les impulsions électriques. Il est essentiel pour réfléchir et réguler les processus de l'organisme tels que la respiration, la digestion, le pompage du sang, la vue, l'audition et régulant la température corporelle.

Technique patch-clamp : Une méthode expérimentale en électrophysiologie qui permet l'étude de canaux ioniques multiples dans les cellules. Il est souvent utilisé pour étudier les propriétés fonctionnelles des canaux KCNH1.

Phénotype : Les traits ou caractéristiques observables d'un organisme, tels que le poids, les rides ou la présence ou absence de maladie. Les traits phénotypiques impliquent généralement des caractéristiques génétiques influencées par les facteurs environnementaux ou nutritionnels. Dans le contexte du KCNH1, il fait référence aux symptômes spécifiques et

caractéristiques résultant de la mutation.

Cellules souches pluripotentes : Cellules souches pouvant donner naissance à tous les types de cellules de l'embryon implanté, du fœtus ou de l'organisme développé. Les cellules souches pluripotentes induites, ou iPSC, peuvent être fabriquées à partir des propres cellules et utilisées pour l'étude en laboratoire.

Potassium : Un ion important pour la fonction neuronale, et régulé par Kv10.1.

Études précliniques : Désigne l'analyse de médicaments ou de traitements expérimentaux dans le tube à essai ou dans animaux. Les tests ont lieu avant que les essais chez l'homme ne puissent être réalisés.

Expression protéique : Processus par lequel les protéines sont synthétisées, modifiées et régulées dans des organismes vivants. Certains traitements en cours pour les troubles KCNH1-related cherchent à altérer la protéine KCNH1

Traitement symptomatique : Thérapie visant à soulager les symptômes plutôt que de traiter le sous-jacent cause d'un trouble. De nombreux traitements actuels utilisés dans les troubles KCNH1-related sont symptomatiques.

Variante de signification incertaine : Lorsque l'analyse du génome d'un patient identifie un variant, mais qu'il n'est pas clair si ce variant est réellement lié à un état de santé, le résultat est appelé variant de signification incertaine (VUS abrégé). Dans de nombreux cas, ces variants sont si rares dans la population que peu d'informations sont disponibles à leur sujet. Généralement, plus d'informations sont nécessaires pour déterminer si la variante

Canal potassique voltage-dépendant (VGPC) : Un type de canal ionique situé dans la membrane cellulaire qui s'ouvre en réponse aux changements du potentiel électrique, permettant aux ions potassium de s'écouler dans le neurone, donc

Type sauvage : Le phénotype par rapport à une caractéristique héréditaire donnée qui est considérée comme étant la type « normal » communément présent dans les populations naturelles. Utilisé dans la recherche comme norme pour mesurer la variation

Ressources

Scannez les codes QR dans le programme imprimé pour accéder aux liens Google Meet avec la traduction en direct des versions traduites du programme de la conférence, et plus encore.

Si vous avez besoin de quoi que ce soit pendant la conférence, veuillez trouver un membre de la Fondation Cure KCNH1

Équipe : Michaelle Linnette, Breanna Dollar, Kevin Witt, Ali Rosenberg

Nous espérons que vous apprécierez d'entendre parler de la recherche sur le KCNH1 pendant que vous êtes ici. Si vous avez des questions sur les présentations ou la science KCNH1-related, veuillez contacter notre directeur scientifique Ali à l'adresse

ali@curekcnh1.org

Lien de traduction pour la journée de la famille

Code QR dans le programme imprimé.

Lien de traduction du symposium scientifique

Code QR dans le programme imprimé.

Traductions de ce programme

Code QR dans le programme imprimé.

Informations sur l'hôtel et la conférence

Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center 17

Boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris

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

Vous avez aimé la conférence ? Vous avez des idées pour la prochaine ?

Nous serions ravis d'avoir de vos nouvelles ! Pointez votre appareil photo vers le code QR pour nous déposer une petite note.