

Cure KCNH1 Foundation

The Cure KCNH1 Family and Professional Conference 2026

Programmtext

In diesem

S. 3	Willkommen
S. 4	Veranstaltungsplan
S. 5-7	Veranstaltungsplan
S. 8-12	Referenten-Bios
S. 13-16	Zusammenfassungen der
S. 17-19	Sitzung Glossar der
S. 20	wissenschaftlichen Begriffe
S. 21-23	Zusätzliche Ressourcen

Vielen Dank an unsere Sponsoren

Biohub

ARIA: Ausrichtung der Forschung auf die
Auswirkung der Autismus-Fondation Ipsen

An unsere unglaublichen Freiwilligen und Partner: VIELEN

.....
Eine Veranstaltung ist nur so stark wie die dahinter stehende Community, und wir hätten dies ohne Ihre
Zeit, Energie und Ressourcen. Sie haben die Magie wirklich umgesetzt!

Willkomm

Willkommen bei der allerersten Cure KCNH1 Family and Professional Conference!

Wie weit Sie hier waren, ob über ein Meer, über einen Kontinent oder von der nächsten Arrondissement sind wir überraschend begeistert, dass Sie an dieser ersten internationalen Versammlung der KCNH1-Gemeinschaft teilgenommen haben. Was für ein Meilenstein für uns alle!

Diese Community lebt seit langem in Posteingängen, Zoom-Meetings und Facebook-Nachrichten. Dieses Wochenende können wir endlich den Bildschirm gegen einen Handshake, ein Gespräch, eine Umarmung eintauschen. Wir könnten uns nicht mehr auf das freuen, was diese Tage bereithalten: die Möglichkeit, uns persönlich zu treffen, Ideen auszutauschen, Erfahrungen auszutauschen und uns wirklich kennenzulernen, nicht nur als Namen auf einer E-Mail oder Gesichtern auf einem Bildschirm, sondern als die Familien, Ärzte, Forscher, Fürsprecher und Freunde, die zusammen die KCNH1 Gemeinschaft.

Dies wird ein Wochenende des Lernens, der Verbindung und der Zusammenarbeit sein. Wir hoffen, dass Sie diese Konferenz mit einem tieferen Verständnis der KCNH1 verlassen, als Sie es bei Ihrer Ankunft getan haben. Wir hoffen, dass die Forscher mit neuen Fragen, neuen Ideen und neuen Mitarbeitern gehen. Wir hoffen, dass Ärzte neue Erkenntnisse gewinnen, die die Versorgung ihrer Patienten beeinflussen können. Und wir hoffen, dass die Familien mit einem größeren Wissen gehen, Verbindung und Hoffnung

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

Karte des Veranstaltungsorts

Die Veranstaltungsplan erscheint auf Seite 4 des gedruckten Programms. Es ist ein Bild ohne zu übersetzenden Textkörper. Alle Sitzungen finden in Studio DE statt; die Mahlzeiten finden in der Galerie

Ereignisplan

Freitag, 25. September:

17:00-19:00 Familienregistrierung und

Samstag, 26. September:

9:00 Uhr Willkommens-
/Eröffnungsanmerkungen
Michaëlle Linnette

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

10:30 Uhr Spendensammlung für KCNH1
Research
Breanne Dellar

11:15 Uhr Breakout-Gruppen „Vögel eines Feders“
Sprach-/Altersbasierte Diskussionsgruppen

12:00 Uhr Mittagessen

13:00 Fragen und Antworten mit Dr. Price Tipping, Neurologe und KCNH1
Papa
Price Tipping

13:30 Registerergebnisse und nächste
Schritte
Malin Zaddach und Leonie Nicolai

14:15 Orale und zahnärztliche Manifestationen von KCNH1-Related
Erkrankungen
Nhat Minh Do

14:45 Möglichkeit zur Teilnahme an
Forschungsstudien
KCNH1-Team heilen

16:00 Aktivitäten zum Aufbau von
Gemeinschaften

18:30 Abendessen in der
Gemeinschaft

Sonntag, 27. September: Wissenschaftliches**Summary****8:00 Uhr Einführung****8:15 Uhr Sitzung 1: Krankheitsmodelle und -mechanismen***Unter der Leitung von Malin Zaddach***Funktionelle Studien zu KCNH1-Varianten bei Xenopus-Oozyten***Luis Pardo***Funktionelle Studien zu KCNH1-Varianten in kultivierten menschlichen Zellen und Neuronen***Al George***Variantenspezifisches Ansprechen auf Imipramin bei KCNH1-related Epilepsie***Oleg Vinogradov***Ein neuartiges Mausmodell für die rezidivierende KCNH1-p.R357Q-Variante***Jennifer Kearney***Ein neues, von Patienten abgeleitetes KCNH1-Mausmodell: die humanisierte P560S-Maus und ihre zugehörigen Phänotypen***Matt Simon (aufgezeichnet)***Frühe Verhaltens- und Hirnanomalien im KCNH1 P560S-Mausmodell***Matt Weston***09:40 Kaffeepause**

...

10:05 Uhr Sitzung 2: Therapeutische Fortschritte*Unter der Leitung von Jennifer Kearney***Wirkungen von Imipramin auf KCNH1-Varianten***Andrea Alcaraz***Die Antisense-Oligonukleotidtherapie kehrt KCNH1-DEE in humanen Neuronen und Mäusen um***Evangelos Kiskinis***Entwicklung eines ASO für KCNH1***Olivia Kim-McManus (aufgezeichnet)***Basisbearbeitung für KCNH1 R357Q***Al George***Behandlung oral-dentaler Symptome von KCNH1-related Erkrankungen***Agnès Bloch***Ergebnisse des KCNH1-Registers zum natürlichen Verlauf als Grundlage für zukünftige klinische Studien***Malin Zaddach***11:25 Uhr Patienten-/Fachgremium „Alles fragen“***Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar und Preistipps***12:00 Uhr Gruppenfoto****12:15 Uhr Anmerkungen zum Mittagessen und****Abschluss****14:00-17:00 Research Roundtable und Cocktail Hour**

...

Offen für Prüfarzte und Ärzte

Über unsere Redner

Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz ist Doktorandin am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Wissenschaften in Göttingen. Sie erwarb ihren Bachelor-Abschluss in Biochemie an der Universidad Autónoma de Madrid und ihren Master-Abschluss in Neurowissenschaften an der Universidad Complutense de Madrid, bevor sie der International Max Planck Research School (IMPRS) für Neurowissenschaften beitrug. Ihre Forschung konzentriert sich auf die funktionelle Charakterisierung krankheitsassoziierter KCNH1-Varianten unter Verwendung von Zweielektroden-Spannungsklemme in *Xenopus laevis*-Oozyten. Sie ist daran interessiert, wie diese Varianten die Kv10.1-Kanalfunktion verändern und ihre Reaktionen auf Imipramin, ein trizyklisches Antidepressivum, das für KCNH1-assoziierte neurologische Entwicklungsstörungen verwendet wird, zu bewerten, um die Familien mit

Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan ist Professor für Mundbiologie an der Fakultät für Zahnheilkunde der Université de Strasbourg, Frankreich. Sie koordiniert das Referenzzentrum für seltene Mund- und Zahnerkrankungen, CRMR O-RARES der Straßburger Universitätskliniken und das angeschlossene französische Netzwerk. Sie hat den wissenschaftlichen Ausschuss der Datenbank D(4)/Phänoden (www.phenodent.org) sowie das Gendiagnose-NGS-Tool GenoDENT erstellt und leitet diesen. Sie ist in ihrem Krankenhaus für das Portfolio verantwortlich, das mit dem European Reference Network ERN CRANIO verbunden ist, wo sie die Untergruppe zu dentalen Entwicklungsanomalien leitet. Sie führt translationale Forschungsaktivitäten zu seltenen Krankheiten und deren oraler Ausdrucksweise am Institut für Genetik und Molekular- und Zellbiologie Straßburgs unter Verwendung verschiedener Modelle durch. Sie entwickelt E-Tools mit KI, um einen virtuellen Experten zu

Breanne-Dollar

Breanne Dollar ist eine KCNH1-Mama. Als ihre Tochter Hazel diagnostiziert wurde, suchte sie nach Antworten und hatte Glück, eine Gemeinschaft mit anderen KCNH1-Betreuern gefunden zu haben. Heute ist sie Community Engagement Coordinator bei der Cure KCNH1 Foundation, wo sie den Familien dient, die sie zum ersten Mal begrüßt haben. Ihre Arbeit umfasst Familienkontakte, den Newsletter und die sozialen Kanäle der Stiftung, Spendenaktionen für die Gemeinschaft und die Planungsdetails hinter dieser internationalen Konferenz. Sie hilft auch bei der Entwicklung der Programme und Ressourcen für die Familie der Stiftung, einschließlich der Geschwisterprogramme, die für diese Konferenz erstellt wurden. Sie lebt mit ihrem Mann und ihren beiden Töchtern in Calgary, Kanada.

Außerhalb der Arbeit kann sie in der Küche, beim Golfen oder in der Familie arbeiten

Dr. Alfred George

Dr. Alfred George ist Professor und Vorsitzender 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 Ionenkanalgenen verursacht werden. Seine Arbeit konzentriert sich auf genetische Störungen der Membranerregbarkeit, einschließlich Erkrankungen, die Muskel, Herz und Gehirn betreffen und zu anormaler Muskelkontraktion, Herzrhythmusstörungen, plötzlichem Tod, Epilepsie und verwandten neurologischen Entwicklungsstörungen führen. Dr. George war von Anfang an am Kanalopathiefeld beteiligt und leistete dauerhafte Beiträge zur Entdeckung der molekulargenetischen Grundlage für mehrere Erkrankungen, zur Aufklärung der funktionellen Folgen von Hunderten von mutierten Ionenkanälen

Michaëlle Jinnette

Michaëlle Jinnette ist Gründerin und Präsidentin der Cure KCNH1 Foundation. Sie ist lizenzierte Ehe- und Familientherapeutin und hat einen Abschluss an der UC San Diego und der University of San Diego. Michaëlle gründete die Stiftung, nachdem bei ihrem Sohn Tristan im Alter von 15 Monaten eine KCNH1-Mutation diagnostiziert wurde. Mit der Unterstützung ihres Teams und ihrer Mitarbeiter hat Michaëlle die Entwicklung von translationalen Therapeutika und In-vitro- und In-vivo-Krankheitsmodellen angeführt, das erste internationale KCNH1-Patientenregister gestartet und ein kollaboratives globales Forschungsnetzwerk aufgebaut, um die Umsetzung wissenschaftlicher Entdeckungen in krankheitsmodifizierende Therapien zu beschleunigen, die das Leben von Patienten und Familien

Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney ist Professorin an der Abteilung für Pharmakologie an der Medizinischen Fakultät der Northwestern University Feinberg. Sie erwarb ihren Dokortitel in Neurowissenschaften und absolvierte eine Postdoktorandenausbildung in Humangenetik an der University of Michigan. Ihr Forschungsprogramm konzentriert sich auf die Identifizierung und das Verständnis genetischer Faktoren, die zu Neuroentwicklungsepilepsien beitragen. Um zu verstehen, wie genetische Variationen zur zugrunde liegenden Pathophysiologie beitragen, entwickelt und verwendet ihr Labor Mausmodelle für genetische, physiologische und pharmakologische Studien sowie In-vitro- und Ex-vivo-Systeme, um die zellulären Wirkungen zu verstehen. Das übergeordnete Ziel ist es, genetisches Wissen in bessere

Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D. ist Arztwissenschaftlerin und Associate Clinical Professor of Neurosciences an der UCSD Rady Children's, finanziert vom California Institute for Regenerative Medicine, National Institutes of Health/NCATS, mit dreifacher Board-Zertifizierung für pädiatrische Neurologie, Epilepsie und klinische Neurophysiologie. Ihre Forschung konzentriert sich auf die Entdeckung, Entwicklung und Bereitstellung von zielgerichteten Präzisionstherapeutika für seltene genetische Erkrankungen in der Neurologie, einschließlich Antisense-Oligonukleotidtherapien (ASO) für entwicklungsbedingte epileptische Enzephalopathie, Leukodystrophie und andere seltene kausale Varianten, die neurologische Symptome wie Krampfanfälle, Autismus und Entwicklungsverzögerung/-

Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis ist außerordentlicher Professor für Neurologie und Neurowissenschaften an der Northwestern University Feinberg School of Medicine. Er erwarb seinen Dokortitel am Imperial College London und absolvierte eine Postdoktorandenschulung an der Harvard University, wo er bei der Entwicklung patientenspezifischer Stammzellmodelle für neurodegenerative Erkrankungen mitwirkte. Sein Labor verwendet induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs), um ALS und schwere pädiatrische Epilepsien zu untersuchen und präzise therapeutische Strategien zu entwickeln. Seine Forschung zielt darauf ab, Krankheitsmechanismen aufzudecken und wirksame Behandlungen zu identifizieren. Dr. Kiskinis ist auch als Berater für mehrere Biotechnologieunternehmen und gemeinnützige Organisationen tätig, die sich auf ALS und

Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai ist Kinderärztin am Dr. von Hauner Kinderkrankenhaus, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland und Stipendiatin für Kinderneurologie. Ihr klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf genetischen Epilepsien mit einem besonderen Interesse an Störungen des Kaliumkanals, insbesondere KCNH1-related Erkrankungen. Sie ist durch ihre spezialisierte Epilepsieklinik aktiv an der klinischen Versorgung von Kindern mit KCNH1-Erkrankungen beteiligt und engagiert sich für die Verbesserung der Diagnose, des Managements und des Verständnisses dieser seltenen Krankheiten. Ihre Forschung zielt darauf ab, die klinische Versorgung und translationale Wissenschaft zu überbrücken, um das Wissen zu erweitern und die Ergebnisse für Patienten und Familien zu verbessern, die von KCNH1-related Erkrankungen

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 ihre Auswirkungen auf das zelluläre Verhalten bei Gesundheit und Krankheit. Luis Pardo ist Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Wissenschaften in Göttingen. Zuvor war er nach einem Postdoktorandenaufenthalt (1991-1993) in der Abteilung unter der Leitung von Prof. E. Neher am Max-Planck Institut für Biophysikalische Chemie (Göttingen) Wissenschaftler in der Abteilung Biochemie der Universität Oviedo, Spanien. Er erwarb seinen Ph.D. und M.D. an der Abteilung für Biochemie und

Ali Rosenberg

Ali Rosenberg ist wissenschaftlicher Direktor der Cure KCNH1 Foundation. Sie erwarb ihren Dokortitel in Zell- und Molekularbiologie an der University of Pennsylvania und verfolgte ihre Postdoktorandenforschung an der Duke University. Sie hatte Positionen in vielen wissenschaftlichen Sektoren inne, darunter Wissenschaft, Biotechnologie, Auftragsforschungsorganisationen und mehr. Sie arbeitet direkt mit den Forschungspartnern der Stiftung zusammen, um die KCNH1-Wissenschaft voranzutreiben, Forschungsbeziehungen zu verwalten und das wissenschaftliche Engagement zu leiten. Sie übersetzt gerne komplexe wissenschaftliche Erkenntnisse in eine Sprache, die die breitere

Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon ist Molekulargenetiker und Senior Study Director am Jackson Laboratory's Rare Disease Translational Center (RDTC). Er arbeitet mit Patientenvertretungen zusammen, um die Erforschung seltener Krankheiten zu beschleunigen, indem er neue Therapeutika und Mausmodelle entwickelt, klinische Phänotypen quantifiziert und Vor-IND-Studien durchführt. Sein Team leitet Schlüsselprogramme in den Bereichen Rett-Syndrom, Dravet-Syndrom, angeborene Glykosylierungsstörungen, hereditäre spastische

Dr. Preis-Tipping

Dr. Price Tipping ist Neurologin und Vater von zwei Mädchen, eines mit KCNH1. An der Cleveland Clinic, wo er seine Facharztausbildung in Neurologie und sein Stipendium für neuroinfektiöse Erkrankungen abschloss, spezialisierte er sich auf stationäre Neurologie und neurologische Infektionen. Seine Forschung konzentriert sich auf medizinische Ausbildung, Neuroradiologie und seltene Infektionen des Nervensystems; kürzlich entdeckte sein Team eine neue virale Enzephalitis beim Menschen. Wenn er nicht im Krankenhaus oder mit seinen Kindern ist, macht er gerne Skizzen,

Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov ist Postdoktorand am Hertie Institute for Clinical Brain Research und arbeitet an der Schnittstelle der experimentellen und computergestützten Neurowissenschaft. Seine Forschung konzentriert sich auf Netzwerke von aus hiPSC gewonnenen Neuronen, kultivierten neuronalen Systemen und neuronalen Datenanalysen. Er ist besonders daran interessiert, die krankheitsbedingte Netzwerkdisfunktion zu verstehen, einschließlich der Frage, wie pathogene Kaliumkanalvarianten die Netzwerkphysiologie und -dynamik prägen, und neuartige therapeutische Strategien zu erforschen.

Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston ist Professor am Fralin Biomedical Research Institute von 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 von genetischen Mausmodellen untersucht sein Team diese Mechanismen durch In-vivo-EEG, Kalzium-Bildgebung, Ganzzell-Elektrophysiologie und Live-Bildgebung in Hirnschnitten und Primärkulturen, um herauszufinden, wie Genvarianten die Netzwerkaktivität verändern und

Dr. Malin Zaddach

Dr. Malin Zaddach ist Kinderarzt, der am Dr. von Hauner Kinderkrankenhaus in München eine Facharztausbildung für Kinderneurologie absolviert. Sie hat einen Bachelor in Biowissenschaften 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. Sie leitet auch das KCNH1-Patientenregister mit Dr.

Leonie Nicolai erforscht Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und den natürlichen Verlauf zur Verbesserung der Diagnose

und Behandlung von KCNH1-related Erkrankungen.

Zusammenfassungen zu Sitzung 1

Funktionelle Studien zu 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 verursacht (als Kv10.1 bezeichnet). Unser Labor erzeugt Modelle verschiedener KCNH1-Varianten mit Eizellen aus einem afrikanischen Frosch, *Xenopus laevis*. Dies ist ein einfaches und robustes System, das eine schnelle Charakterisierung der Haupteigenschaften einer bestimmten Variante in biophysischer und pharmakologischer Hinsicht ermöglicht. Ich werde die wichtigsten Parameter, die wir messen können, und ihre Interpretation beschreiben und besprechen, was wir aus bereits charakterisierten

Funktionelle Studien zu 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 beurteilt werden. Kürzlich durchgeführte Arbeiten unseres Labors haben ergeben, dass die Mehrheit der KCNH1-Varianten Funktionsgewinneffekte aufweist, d. h. die Varianten funktionieren als Kaliumkanäle mit einer größeren Aktivität als erwartet. Dieser Gain-of-Function-Effekt verändert eine grundlegende Eigenschaft von Zellen, die als Ruhemembranpotenzial bezeichnet werden, was der basale Grad der elektrischen Aktivität ist. Wir beobachteten diesen Effekt sowohl in kultivierten nicht-neuronalen Zellen als auch in humanen Neuronen, die aus patientenspezifischen Stammzellen mit der rezidivierenden

Variantenspezifisches Ansprechen auf Imipramin bei KCNH1-related Epilepsie

Oleg Vinogradov

Imipramin, ein älteres Antidepressivum, das ursprünglich 1959 zugelassen wurde, hemmt Kv10.1 im Labor und wurde als mögliche Behandlung für KCNH1-related Erkrankungen vorgeschlagen. Wir präsentieren zwei ergänzende Studien. Erstens zeigen wir, dass Imipramin die übermäßige elektrische Aktivität in Neuronen reduzierte, die von humaninduzierten pluripotenten Stammzellen abgeleitet wurden, die die P560S- oder R357Q-KCNH1-Variante tragen, obwohl die effektive Konzentration zwischen den Varianten unterschiedlich war. Wir stellen auch Labor- und klinische Befunde für die K199R-Variante vor, die die KCNH1-Aktivierung durch einen anderen Mechanismus als andere Varianten erhöht und daher anders auf Imipramin ansprechen kann. Unsere Ergebnisse unterstreichen, dass Varianten-spezifische biophysikalische Mechanismen prägen das Ansprechen auf Medikamente bei KCNH1-related Epilepsie, was darauf hindeutet, dass die gleichen Wirkungen je nach Variante des Patienten.

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

Jennifer Kearney

Mausmodelle einer Krankheit sind als Forschungsinstrumente wichtig. Sie werden verwendet, um die zugrunde liegenden Auswirkungen der Krankheit und patientenspezifische genetische Mutationen zu untersuchen. Mausmodelle werden auch als Surrogate für die Prüfung therapeutischer Ansätze verwendet. In dieser Präsentation wird das Mausmodell KCNH1-p.R357Q vorgestellt und seine Implementierung für die Prüfung einer neuartigen Präzisionstherapie für KCNH1-related

Ein neues, von Patienten abgeleitetes KCNH1-Mausmodell; die humanisierte P560S-Maus und ihre zugehörigen Phänotypen

Matt Weston

Um neurologische Probleme im Zusammenhang mit der durch KCNH1-Funktionsgewinn verursachten Entwicklungsstörung besser zu verstehen und zu behandeln, untersuchen wir die Veränderungen der Gehirnaktivität und des Verhaltens, die

durch die Variante KCNH1 P560S in einem Mausmodell. Wir stellen fest, dass die Entwicklung von P560S-Mäusen in Bezug auf Gewicht und motorische Fähigkeiten hinter normalen Mäusen zurückbleibt. Diese Probleme bleiben bei jugendlichen und jungen erwachsenen P560S-Mäusen bestehen, wo wir auch Veränderungen der Gehirnaktivität mithilfe der EEG-Überwachung feststellen. Diese Anomalien machen die P560S-Maus zu einem wertvollen Modell der KCNH1-Erkrankung, das zur Untersuchung neuer Therapien bei Zeitpunkten, die mit dem Krankheitsbeginn übereinstimmen.

Wirkungen von Imipramin auf KCNH1-Varianten

Andrea Alcaraz

Mutationen in KCNH1, dem Gen, das für den in Neuronen exprimierten Kv10.1-Kaliumkanal codiert, können eine seltene neurologische Erkrankung verursachen, die durch Epilepsie und Entwicklungsbeeinträchtigung gekennzeichnet ist.

Imipramin ist ein umfunktioniertes Antidepressivum, das bei einigen Patienten vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat, obwohl es immer noch unklar ist, warum die Behandlung bei einigen Personen wirksam ist, bei anderen jedoch nicht. In dieser Präsentation werde ich beschreiben, wie wir verschiedene KCNH1-Varianten in Frosch-Oozyten (*Xenopus laevis*) untersuchen, um zu verstehen, wie verschiedene Varianten die Funktion des Kv10.1-Kaliumkanals verändern und wie die verschiedenen Varianten auf Imipramin ansprechen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Ansprechen auf die Behandlung von der spezifischen genetischen Variante abhängt, was die Bedeutung von Funktionstests zur Unterstützung personalisierter

Behandlungsstrategien für Patienten mit KCNH1-associated Kanalopathien

Zusammenfassungen zu Sitzung 2

Antisense-Oligonukleotid-Therapie kehrt KCNH1-DEE bei menschlichen Neuronen und Mäusen um *Evangelos Kiskinis*

In dieser Pilotstudie untersuchten wir, ob die Reduzierung der KCNH1-mRNA-Expression eine therapeutische Strategie für KCNH1-related Erkrankungen sein könnte, indem wir ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) verwendeten, eine Art genetischer Medizin, die hier entwickelt wurde, um die Menge des KCNH1-Proteins zu senken. Wir testeten diesen Ansatz in menschlichen Neuronen, die aus Stammzellen gewonnen wurden, die zwei verschiedene krankheitsverursachende KCNH1-Varianten tragen, und im p.R357Q-Mausmodell der KCNH1-Krankheit. In den menschlichen Neuronen mit verschiedenen KCNH1-Varianten stellte die ASO-Behandlung normalere Muster des neuronalen Netzwerks wieder her, was darauf hindeutet, dass mehrere KCNH1-Varianten auf denselben therapeutischen Ansatz ansprechen könnten. Im Mausmodell verringerte die Reduzierung der KCNH1-mRNA-Expression die Anfallslast und verbesserte das Überleben. Wichtig ist, dass die Senkung des KCNH1-Spiegels in gesunden Neuronen gut vertragen wurde, was die weitere Entwicklung dieser Strategie unterstützt. Obwohl diese frühen Ergebnisse präklinisch sind und zusätzliche Studien erforderlich sind, bevor dieser Ansatz an Menschen getestet werden kann, liefern sie ermutigende Nachweise dafür, dass die ASO-vermittelte Reduktion von KCNH1 eine praktikable therapeutische Strategie für Personen sein kann, die mit KCNH1-related Erkrankungen leben.

Entwicklung eines ASO für KCNH1

Olivia Kim-McManus

Bei Gain-of-Function-Kanalopathien wie KCNH1-Entwicklungs- und epileptischen Enzephalopathien (DEE) besteht die therapeutische Logik darin, die Expression des hyperaktiven Kanals ... idealerweise in einem Allel-spezifische Methode, die die normale Genkopie erspart ... um die neuronale Erregbarkeit wieder in Richtung Baseline zu bringen. In einer bevorstehenden n=1 Allel-selektiven interventionellen ASO-Therapiestudie für einen pädiatrischen Patienten ist die ASO so konzipiert, dass sie auf einen intronischen benignen Einzelnukleotid-Polymorphismus abzielt. Die Studie verfügt über maßgeschneiderte Endpunkte und Ergebnismessungen, die für den Patienten individualisiert sind, wobei Entwicklungs-, kognitive und Verhaltensverläufe, Lebensqualität, Anfallshäufigkeit/Medikamentenbelastung verfolgt werden und Elektroenzephalographie.

Behandlung von Oral-Dental-Symptomen von KCNH1-related Erkrankungen

Agnès Bloch

Das O-Rares French National Reference Centre bringt Experten zusammen, um Menschen mit seltenen Krankheiten, die Zähne, Mund und Gesicht betreffen, zu diagnostizieren und zu versorgen. O-Rares arbeitet eng mit der Filière TETECO und dem europäischen Netzwerk ERN CRANIO zusammen und hilft Patienten dabei, auf spezialisierte, koordinierte und lebenslange Versorgung zuzugreifen, während Forschung und genetische Diagnose vorangetrieben werden. Mit KCNH1-related Erkrankungen als Beispiel zeigt diese Präsentation, wie orale und zahnärztliche Merkmale zu einer früheren Diagnose beitragen, die Lebensqualität verbessern und die personalisierte Versorgung von Personen mit seltenen Krankheiten unterstützen können.

Ergebnisse des KCNH1 Natural History Registry als Basis für zukünftige klinische Studien

Malin Zaddach

Diese Präsentation stellt die neuesten Erkenntnisse aus dem KCNH1 Natural History Registry vor, das im Februar 2025 von der Cure KCNH1 Stiftung gegründet wurde. Durch das Verständnis der klinischen Manifestationen, der Entwicklung von Symptomen im Laufe der Zeit, der Herausforderungen für Patienten und Familien und der Unterschiede zwischen den einzelnen Personen liefert das Register wichtige Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Diese Erkenntnisse helfen bei der

interventionelle klinische Studien, die es Forschern ermöglichen, Behandlungseffekte von den erwarteten Verlauf der Erkrankung.

Glossar der wissenschaftlichen

Aktionspotenzial: Ein schneller Anstieg und anschließender Abfall der Spannung oder des Membranpotenzials (Elektrizität) über eine Zellmembran, typischerweise in Neuronen und Muskelzellen beobachtet, die für die Übertragung von Nerven unerlässlich sind Impulse.

Antisense-Oligonukleotide (ASOs): sind eine Art von Therapeutikum, das aus kleinen, synthetischen RNA-Stücken hergestellt wird, die an die natürliche RNA Ihres Körpers binden, um die Produktion eines bestimmten Proteins zu fördern oder zu unterdrücken. ASOs

für KCNH1-related Erkrankungen sind zur Unterdrückung von KCNH1 konzipiert. ASOs müssen wiederholt dosiert werden.

Kanalopathie: Eine Erkrankung, die durch gestörte Funktion von Ionenkanal-Untereinheiten oder Proteinen verursacht wird, die

es zu regulieren. KCNH1-related Erkrankungen sind eine Art von Kanalopathie.

CRISPR/Cas9: Eine Genombearbeitungstechnologie, mit der präzise Veränderungen in der DNA vorgenommen werden können. Diese Technologie wird für potenzielle therapeutische Interventionen für KCNH1-related Erkrankungen erforscht.

Zelllinie: Zellen, die von einem Tier oder Menschen isoliert und im Labor gezüchtet

Klinische Studie: Eine klinische Studie ist eine Forschungsstudie an Freiwilligen und soll spezifische Fragen zu einer Krankheit, neuen Therapien oder neuen Methoden der Anwendung bekannter Behandlungen beantworten. Klinische Studien (auch als medizinische Forschung und Forschungsstudien bezeichnet) werden verwendet, um festzustellen, ob neue Medikamente oder Behandlungen sowohl sicher als auch wirksam sind. Sorgfältig durchgeführte klinische Studien sind der schnellste und sicherste Weg, um Behandlungen zu finden, die bei Menschen wirken. Die Studien bestehen aus vier Phasen: Phase I untersucht ein neues Medikament oder eine neue Behandlung in einer kleinen Gruppe, um die Sicherheit und Toxizität zu beurteilen. Einige Phase-I-Studien untersuchen ausschließlich die Merkmale einer Erkrankung und liefern die erforderlichen Hintergrundinformationen für die Entwicklung neuartiger Therapien. Phase II erweitert die Studie und beginnt mit der Beurteilung der Wirksamkeit. Phase III erweitert die Studie auf eine noch größere Gruppe von Personen und vergleicht den Wirkstoff oft mit einer Standardbehandlung. Phase IV findet statt, nachdem das Medikament oder die Behandlung zugelassen und vermarktet wurde.

De-novo-Mutation: Eine genetische Mutation, die erstmals bei einem Familienmitglied als Folge einer spontanen Variante in einer Zelle im frühen Körper des Familienmitglieds vorliegt ... dies kann eine Keimzelle (Ei oder

Entwicklungsverzögerung: Wenn ein Kind seine Entwicklungsmeilensteine nicht im erwarteten Zeiten. Dies kann in verschiedenen Bereichen wie motorischen, sprachlichen, sozialen oder kognitiven Fähigkeiten auftreten.

DNA (Desoxyribonukleinsäure): Gene bestehen aus DNA-Segmenten, einem sehr langen Molekül, das die genetischen Informationen einer Zelle trägt. Die DNA besteht aus zwei Strängen, die durch chemische Bindungen zwischen Basispaaren von Nukleotiden zusammengehalten werden. Die DNA besteht aus den vier Nukleotiden, basierend auf diesen vier

Basen: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T).

Elektroenzephalogramm (EEG): Ein Test, der die elektrische Aktivität im Gehirn mithilfe von kleinem, flachem Metall erkennt

Bandscheiben (Elektroden), die an der Kopfhaut befestigt sind. EEGs werden häufig zur Diagnose von Epilepsie und

Elektrophysiologie: Die Untersuchung der elektrischen Eigenschaften von biologischen Zellen und Geweben. Elektrophysiologische Techniken werden verwendet, um die Funktion der KCNH1-Kaliumkanäle in Neuronen zu messen

Epilepsie: Eine neurologische Erkrankung, die durch rezidivierende Krampfanfälle gekennzeichnet ist

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

Gain-of-Function (GOF)-Mutation: Eine Art von Mutation, bei der das mutierte Gen eine neue Molekularfunktion oder ein neues Muster der Genexpression. Die meisten KCNH1-Mutationen sind GOF-Mutationen, die

Veränderungen im Kv10.1-Ionenkanal und Kaliumbewegung in Neuronen, was zu einer KCNH1-related Erkrankung führt. GOF-Mutationen werden in der Regel als dominant angesehen, wobei nur eine Genkopie mutiert ist und die andere Kopie bleibt normal, aber die Person stellt sich mit der Erkrankung vor.

Gene: Ein DNA-Segment auf einem Chromosom, das für ein bestimmtes Protein kodiert. Menschen haben Zehntausende von Genen, die als Bauplan für die Herstellung bestimmter Enzyme oder anderer Proteine für praktisch jeden

Gentherapie: Eine Technik, die die Gene einer Person zur Behandlung oder Heilung von Krankheiten modifiziert. Gentherapie ist die Einführung, Entfernung oder Änderung des Inhalts des genetischen Codes einer Person mit dem Ziel der Behandlung oder

KCNH1-related Erkrankungen entstehen typischerweise durch heterozygote Mutationen.

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

In Vitro: Studien oder Experimente, die außerhalb eines lebenden Organismus durchgeführt werden, typischerweise in einem Laborumfeld, wie z. B. in eine Petrischale oder ein Reagenzglas. In-vitro-Studien werden häufig verwendet, um die KCNH1-Funktion zu untersuchen.

In Vivo: Studien oder Experimente, die innerhalb eines lebenden Organismus durchgeführt werden. In-vivo-Studien helfen, die Auswirkungen von KCNH1-Mutationen in einem gesamten Organismuskontext.

Ionenkanal: Ein Protein auf der Zellmembran, das eine Pore hat, durch die Ionen fließen, sowie verschiedene Segmente, die von verschiedenen zellulären Proteinen und Signalen reguliert werden. Als Reaktion auf die richtigen zellulären Signale öffnen und schließen sich die Ionenkanäle, um zu ermöglichen, dass die spezifischen Ionen in oder

Ionenkanalopathie: Erkrankungen durch dysfunktionale Ionenkanäle, die im Rahmen der KCNH1 häufig zu neurologischen Symptomen wie Epilepsie oder Entwicklungsstörungen führen.

KCNH1: Das Gen, das die KCNH1-mRNA und damit das Kv10.1-Protein codiert. Pathogene Mutationen bei KCNH1 zu KCNH1-related Erkrankungen führen.

Kv10.1: Das vom KCNH1-Gen produzierte Protein, auch als Kaliumkanal-Untereinheit bezeichnet, das eine Schlüsselrolle bei der Erregbarkeit von Neuronen spielt. Vier Kv10.1-Proteine werden benötigt, um sich zu verbinden und die

Mosaik: Das Vorhandensein von Zellen in einer Person, die ein anderes Genom als die anderen Zellen des Körpers haben. Dieser Unterschied könnte beispielsweise auf eine bestimmte genomische Variante oder die Zugabe oder den Verlust eines Chromosoms zurückzuführen sein. Der Zustand kann auf einen genetischen Fehler zurückzuführen sein, der nach der Befruchtung einer Eizelle während der sehr frühen Embryoentwicklung auftritt, oder er könnte später in der Entwicklung auftreten. Mosaik kann jede Art von Zelle und verursacht nicht immer Krankheiten.

Mutation: Eine Veränderung der DNA-Sequenz eines Gens, auch als Variante bekannt. Mutationen im KCNH1-Gen kann zu verschiedenen neurologischen Störungen führen.

Messenger RNA (mRNA): mRNA ist ein einzelnes RNA-Molekül, das als chemische Karte für ein Proteinprodukt fungiert. RNA ist ein Molekül, das der DNA chemisch ähnlich ist und einen passenden Code trägt. RNA ist das Zwischenmolekül, das Zellen verwenden, um die in Genen gefundenen Informationen in das entsprechende

Neuron: Eine spezialisierte Zelle im Gehirn, die elektrische Impulse leitet. Es ist wichtig, um die Prozesse des Körpers zu denken und zu regulieren, wie z. B. Atmen, Verdauung, Blutpumpen, Sehen, Hören und Regulierung der Körpertemperatur.

Patch-Clamp-Technik: Ein experimentelles Verfahren in der Elektrophysiologie, das die Untersuchung von Einzel- oder mehrere Ionenkanäle in Zellen. Es wird häufig verwendet, um die funktionellen Eigenschaften von KCNH1-Kanälen zu untersuchen.

Phänotyp: Die beobachtbaren Eigenschaften oder Eigenschaften eines Organismus, wie Gewicht, Falten oder Vorhandensein oder Fehlen einer Krankheit. Phänotypische Merkmale beinhalten in der Regel genetische Merkmale, die durch Umwelt- oder Ernährungsfaktoren beeinflusst werden. Im Rahmen der KCNH1 bezieht sie sich auf die spezifischen Symptome

Merkmale, die sich aus der Mutation ergeben.

Pluripotente Stammzellen: Stammzellen, die alle Arten von Zellen im implantierten Embryo, Fötus oder entwickelten Organismus hervorrufen können. Induzierte pluripotente Stammzellen oder iPSCs können aus den eigenen

Kalium: Ein für die neuronale Funktion wichtiges und durch Kv10.1 reguliertes Ionen.

Präklinische Studien: Bezieht sich auf die Untersuchung von experimentellen Medikamenten oder Therapien im Reagenzglas oder in Tieren. Die Prüfung erfolgt, bevor Versuche am Menschen durchgeführt werden dürfen.

Proteinexpression: Der Prozess, durch den Proteine in lebenden Organismen synthetisiert, modifiziert und reguliert werden. Einige laufende Therapien für KCNH1-related Erkrankungen versuchen, das KCNH1-Protein zu verändern

Symptomatische Behandlung: Therapie zur Linderung der Symptome anstatt der zugrunde liegenden Ursache einer Erkrankung. Viele aktuelle Behandlungen, die bei KCNH1-related Erkrankungen angewendet werden, sind symptomatisch

Variante von ungewisser Bedeutung: Wenn die Analyse des Genoms eines Patienten eine Variante identifiziert, aber unklar ist, ob diese Variante tatsächlich mit einem Gesundheitszustand verbunden ist, wird der Befund als eine Variante unklarer Signifikanz (abgekürzt VUS) bezeichnet. In vielen Fällen sind diese Varianten in der Bevölkerung so selten, dass nur wenige Informationen über sie verfügbar sind. Normalerweise sind weitere Informationen erforderlich, um zu bestimmen, ob die Variante krankheitsbedingt ist

Spannungsgesteuerter Kaliumkanal (VGPC): Eine Art von Ionenkanal, der sich in der Zellmembran befindet und sich als Reaktion auf Veränderungen des elektrischen Potenzials öffnet, wodurch Kaliumionen in das Neuron fließen können, wodurch

Wildtyp: Der Phänotyp in Bezug auf ein gegebenes vererbtes Merkmal, das als „normaler“ Typ, der häufig in natürlichen Populationen vorkommt. Wird in der Forschung als Standard zur Messung von Variationen verwendet.

Zusätzliche Ressourcen

Scannen Sie die QR-Codes im gedruckten Programm, um mit der Livestream-Übersetzung auf Google Meet-Links zuzugreifen

Programm, übersetzte Versionen des Konferenzprogramms und mehr

Wenn Sie während der Konferenz etwas benötigen, finden Sie bitte ein Mitglied der Cure KCNH1 Foundation Team: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt, Ali Rosenberg.

Wir hoffen, dass Sie gerne von der KCNH1-Forschung hören werden, während Sie hier sind. Wenn Sie Fragen zu den Präsentationen oder zur KCNH1-related Wissenschaft haben, wenden Sie sich bitte an unseren wissenschaftlichen Direktor Ali unter ali@curekcnh1.org

Übersetzungslink zum Familientag

QR-Code im gedruckten Programm.

Link zur Übersetzung des wissenschaftlichen Symposiums

QR-Code im gedruckten Programm.

Übersetzungen dieses Programms

QR-Code im gedruckten Programm.

Hotel- und Konferenzinformationen

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 freuen, von Ihnen zu hören! Richten Sie Ihre Kamera auf den QR-Code, um uns eine kurze Notiz zu geben.