

KCNH1 Foundation genezen

## The Cure KCNH1 familie- en professionele conferentie 2026

Programmatekst

---

### In dit programma

---

|         |                          |
|---------|--------------------------|
| p 3     | Welkom locatie           |
| p 4     | kaart                    |
| p 5-7   | evenementens             |
| p 8-12  | chema spreker            |
| p 13-16 | bios                     |
| p 17-19 | Sessiesamenvattingen     |
| p 20    | Woordenlijst van         |
| p 21-23 | wetenschappelijke termen |

### Bedankt aan onze sponsors

Biohub

ARIA: Onderzoek afstemmen op impact

Aan onze ongelooflijke vrijwilligers en partners: BEDANKT!

Een evenement is slechts zo sterk als de gemeenschap erachter, en we hadden dit niet kunnen verwijderen zonder uw toegewijde tijd, energie en middelen. Je hebt de magie echt tot stand gebracht!

## Welkom

---

### Welkom bij de allereerste Cure KCNH1 Family and Professional Conference!

Hoe ver u ook reisde om hier te zijn, of het nu over een oceaan, over een continent of vanaf de volgend arrondissement zijn we enorm verheugd dat u de reis hebt gemaakt om deel te nemen aan deze eerste internationale bijeenkomst van de KCNH1-gemeenschap. Wat een mijlpaal voor ons

Deze gemeenschap leeft al zo lang in inboxen, Zoom-vergaderingen en Facebook-berichten. Dit weekend kunnen we eindelijk het scherm inruilen voor een handdruk, een gesprek, een knuffel. We kunnen niet enthousiaster zijn over wat deze dagen in petto hebben: de mogelijkheid om elkaar persoonlijk te ontmoeten, ideeën uit te wisselen, ervaringen uit te wisselen en elkaar echt te leren kennen, niet alleen als namen in een e-mail of gezichten op een scherm, maar als de families, klinici, onderzoekers, pleitbezorgers en vrienden die samen de KCNH1 vormen

Dit wordt een weekend van leren, verbinding en samenwerking. We hopen dat u deze conferentie verlaat met een dieper begrip van KCNH1 dan toen u aankwam. We hopen dat onderzoekers vertrekken met nieuwe vragen, nieuwe ideeën en nieuwe medewerkers. We hopen dat artsen vertrekken met nieuwe inzichten die de zorg voor hun patiënten kunnen informeren. We hopen dat gezinnen vertrekken met een groter kennisgevoel,

Bedankt dat u hier bent. Bedankt voor het brengen van uw ervaringen, uw expertise, uw ideeën en uw toewijding aan deze gemeenschap. Laten we er een onvergetelijk weekend van maken!

### Locatie kaart

De locatiekaart verschijnt op pagina 4 van het afgedrukte programma. Het is een afbeelding zonder lichaamstekst om te vertalen. Alle sessies worden gehouden in Studio DE; maaltijden vinden plaats in

## Gebeurtenisplann

---

### Vrijdag 25 september:

**17.00 - 19.00**      **Familieregistratie en welkomstmixer**

### Zaterdag 26 september:

**9:00 uur**      **Opmerkingen bij welkom/openen**  
*Michaelle Jinnette*

**9:10 uur**      **Inleiding tot genetica en behandelingsbenaderingen voor KCNH1**  
*Ali Rosenberg*

**10:30 uur**      **Fondsenwerving voor KCNH1 Research**  
*Breannese dollar*

**11:15 uur**      **Breakoutgroepen "Birds of a Feather"**  
*Op taal/leeftijd gebaseerde discussiegroepen*

**12:00 uur**      **Lunch**

**13:00**      **Vragen en antwoorden met dr. Price Tipping, neuroloog en KCNH1 vader**  
*Price Tipping*

**13:30**      **Resultaten van het register en volgende stappen**  
*Malin Zaddach en Leonie Nicolai*

**14:15**      **Mond- en tandmanifestaties van KCNH1-Related aandoeningen**  
*Nhat Minh Do*

**14:45**      **Mogelijkheid tot deelname aan onderzoek**  
*KCNH1-team genezen*

**16:00**      **Activiteit voor**

**18:30**      **Diner voor de**

## Zondag 27 september: Wetenschappelijk

**8:00 uur**                      **Introductie**

**8:15 uur**                      **Sessie 1: Ziektemodellen en -mechanismen**

*Onder leiding van Malin Zaddach*

**Functionele studies van KCNH1 varianten in Xenopus oöcyten**

*Luis Pardo*

**Functionele onderzoeken naar KCNH1-varianten in gekweekte menselijke cellen en neuronen**

*Al George*

**Variantspecifieke responsen op imipramine bij KCNH1-related epilepsie**

*Oleg Vinogradov*

**Een nieuw muismodel voor de recidiverende KCNH1-p.R357Q-variant**

*Jennifer Kearney*

**Een nieuw, van patiënten afgeleid KCNH1-muismodel: de gehumaniseerde P560S-muis en de bijbehorende fenotypen**

*Matt Simon (opgenomen)*

**Vroege gedrags- en hersenafwijkingen in het KCNH1 P560S muismodel**

*Matt Weston*

**9:40 uur**                      **Koffiepauze**

**10:05 uur**                      **Sessie 2: Therapeutische vooruitgang**

*Onder leiding van Jennifer Kearney*

**Effecten van imipramine op KCNH1-varianten**

*Andrea Alcaraz*

**Antisense oligonucleotidetherapie keert KCNH1 DEE om in menselijke neuronen en muizen**

*Evangelos Kiskinis*

**Ontwikkeling van een ASO voor KCNH1**

*Olivia Kim-McManus (geregistreerd)*

**Basisbewerking voor KCNH1 R357Q**

*Al George*

**Behandeling van orale-tandheelkundige symptomen van KCNH1-related aandoeningen**

*Agnès Bloch*

**Resultaten van het KCNH1-register voor natuurlijke voorgeschiedenis als basis voor toekomstige klinische onderzoeken**

*Maline Zaddach*

**11:25 uur**                      **Patiënt-/professioneel paneel "Vraag me alles"**

*Malin Zaddach, Al George, Breanne Dollar en prijstips*

**12:00 uur**                      **Foto groep**

**12:15 uur**                      **Opmerkingen lunch en sluiting**

**14.00-17.00**                      **Onderzoek rondetafel en cocktailuur**

*Open voor onderzoekers en clinici*

## Over onze sprekers

---

### Andrea Alcaraz

Andrea Alcaraz is promovendus aan het Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences in Göttingen, Duitsland. Ze behaalde haar bachelordiploma in biochemie aan de Universidad Autónoma de Madrid en haar masterdiploma in neurowetenschappen aan de Universidad Complutense de Madrid voordat ze zich aansloot bij de International Max Planck Research School (IMPRS) voor neurowetenschappen. Haar onderzoek richt zich op de functionele karakterisering van ziektegeassocieerde KCNH1-varianten met behulp van een spanningsklem met twee elektroden in *Xenopus laevis*-oöcyten. Ze is geïnteresseerd in hoe deze varianten de werking van het Kv10.1-kanaal veranderen en in het evalueren van hun respons op imipramine, een tricyclisch antidepressivum dat wordt hergebruikt voor KCNH1-associated neurologische ontwikkelingsziekten, om de families te ondersteunen met meer

### Dr. Agnès Bloch-Zupan

Dr. Agnès Bloch-Zupan is hoogleraar orale biologie aan de faculteit Tandheelkunde, Université de Strasbourg, Frankrijk. Ze coördineert het Reference Center for Rare Oral and Dental Diseases, CRMR O-RARES van de Straatsburg University Hospitals en het aangesloten Franse netwerk. Ze heeft de wetenschappelijke commissie van de D(4)/fenodentendatabase ([www.phenodent.org](http://www.phenodent.org)) en de genetische diagnose NGS-tool GenoDENT opgericht en zit deze voor. Ze is verantwoordelijk in haar ziekenhuis voor het portfolio dat is gekoppeld aan het European Reference Network ERN CRANIO, waar ze de subgroep over tandontwikkelingsafwijkingen leidt. Ze voert translationele onderzoeksactiviteiten uit over zeldzame ziekten en hun mondelinge uitingen aan het Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology van Straatsburg met behulp van verschillende modellen. Ze ontwikkelt e-tools met behulp van AI om een virtuele expert te

### Breannese dollar

Breanne Dollar is een KCNH1-moeder. Toen haar dochter Hazel werd gediagnosticeerd, ging ze op zoek naar antwoorden en heeft ze geluk dat ze een gemeenschap heeft gevonden met andere KCNH1-verzorgers. Vandaag is ze de Community Engagement Coordinator bij de Cure KCNH1 Foundation, waar ze de gezinnen bedient die haar voor het eerst verwelkomen. Haar werk strekt zich uit tot contact met de familie, de nieuwsbrief en sociale kanalen van de Foundation, fondsenwerving door de gemeenschap en de planningsgegevens achter deze internationale conferentie. Ze helpt ook bij het ontwikkelen van de familiegerichte programma's en middelen van de Foundation, waaronder de programmering voor broers en zussen die voor deze conferentie is gemaakt. Ze woont in Calgary, Canada met haar man en hun twee dochters.

Buiten het werk kan ze in de keuken creëren, golfen of tijd doorbrengen met haar gezin.

### Dr. Alfred George

Dr. Alfred George is hoogleraar en voorzitter farmacologie aan de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Hij is een pionier geweest in het verduidelijken van de genetica en pathogenese van channelopathieën... aandoeningen veroorzaakt door mutaties in ionkanaalgenen. Zijn werk richt zich op genetische aandoeningen van de prikkelbaarheid van het membraan, waaronder ziekten die spier-, hart- en hersenaandoeningen aantasten die leiden tot abnormale spiercontractie, hartritmestoornissen, plotseling overlijden, epilepsie en gerelateerde neurologische ontwikkelingsstoornissen. Dr. George is vanaf het begin betrokken geweest bij het leveren van duurzame bijdragen aan het onthullen van de moleculaire genetische basis voor verschillende aandoeningen, het verduidelijken van de functionele gevolgen van honderden gemuteerde ionenkanalen en het helpen vertalen van ontdekkingen naar nieuwe therapeutische strategieën

## Michaëlle Jinnette

Michaëlle Jinnette is de oprichter en president van de Cure KCNH1 Foundation. Als gelicentieerd huwelijks- en familietherapeut heeft ze diploma's van UC San Diego en de University of San Diego. Michaëlle richtte de stichting op nadat haar zoon, Tristan, op 15 maanden oud was gediagnosticeerd met een KCNH1-mutatie. Met de steun van haar team en medewerkers heeft Michaëlle leiding gegeven aan de ontwikkeling van translationele therapieën en in-vitro en in-vivo ziektemodellen, het eerste internationale KCNH1 patiëntenregister gelanceerd en een wereldwijd onderzoeksnetwerk opgezet om de vertaling van wetenschappelijke ontdekkingen naar ziektemodificerende behandelingen te versnellen die het leven van patiënten en families die getroffen zijn door KCNH1-Related aandoeningen

## Dr. Jennifer Kearney

Dr. Jennifer Kearney is hoogleraar in de afdeling Farmacologie aan de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Ze behaalde haar PhD in Neuroscience en volgde een postdoctorale opleiding in Human Genetics aan de University of Michigan. Haar onderzoeksprogramma is gericht op het identificeren en begrijpen van genetische factoren die bijdragen aan neurologische epilepsieën. Om te begrijpen hoe genetische variaties bijdragen aan de onderliggende pathofysiologie, ontwikkelt en gebruikt haar laboratorium muismodellen voor genetische, fysiologische en farmacologische onderzoeken, evenals in vitro en ex vivo systemen om cellulaire effecten te begrijpen. Het overkoepelende doel is het vertalen van genetische kennis in betere behandelingen voor epilepsieën bij

## Dr. Olivia Kim-McManus M.D.

Dr. Olivia Kim-McManus M.D. is een arts-wetenschapper en universitair klinisch hoogleraar neurowetenschappen bij UCSD Rady Children's, gefinancierd door het California Institute for Regenerative Medicine, National Institutes of Health/NCATS, met drievoudige bestuurscertificering in pediatrie, neurologie, epilepsie en klinische neurofysiologie. Haar onderzoek richt zich op de ontdekking, ontwikkeling en levering van gerichte precisetherapeutica voor zeldzame genetische ziekten in de neurologie, waaronder antisense oligonucleotidetherapieën (ASO) voor ontwikkelingssepileptische encefalopathie, leukodystrofie en andere zeldzame oorzakelijke varianten die neurologische symptomen vertonen zoals aanvallen, autisme en ontwikkelingsvertraging/-

## Dr. Evangelos Kiskinis

Dr. Evangelos Kiskinis is een vaste universitair hoofddocent neurologie en neurowetenschappen aan de Northwestern University Feinberg School of Medicine. Hij behaalde zijn PhD aan het Imperial College London en voltooide een postdoctorale opleiding aan Harvard University, waar hij pionier was op het gebied van patiëntspecifieke stamcelmodellen van neurodegeneratieve ziekte. Zijn laboratorium gebruikt geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's) om ALS en ernstige pediatrie epilepsieën te bestuderen en om nauwkeurige therapeutische strategieën te ontwikkelen. Zijn onderzoek heeft tot doel ziektemechanismen te ontdekken en effectieve behandelingen te identificeren. Dr. Kiskinis fungeert ook als adviseur voor verschillende

## Dr. Leonie Nicolai

Dr. Leonie Nicolai is kinderarts in het Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University München, Duitsland, en een fellow in kinderneurologie. Haar klinische en onderzoeksfocus ligt op genetische epilepsieën, met een bijzondere interesse in kaliumkanaalaandoeningen, met name KCNH1-related aandoeningen. Ze is actief betrokken bij de klinische zorg voor kinderen met KCNH1-aandoeningen via haar gespecialiseerde epilepsiekliniek en zet zich in voor het verbeteren van de diagnose, het beheer en het begrip van deze zeldzame ziekten. Haar onderzoek heeft tot doel klinische zorg en translationele wetenschap te overbruggen om kennis te bevorderen en de resultaten te verbeteren voor patiënten en families die

## Dr. Luis Pardo

Het werk van dr. Luis Pardo richt zich op kaliumkanalen met speciale interesse in KCNH1. Zijn laboratorium bestudeert de moleculaire mechanismen van kanaalactivatie en de impact ervan op celgedrag bij gezondheid en ziekte. Luis Pardo is groepsleider bij het Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences in Göttingen, Duitsland. Voorheen was hij wetenschapper op de afdeling Biochemie aan de Universiteit van Oviedo, Spanje, na een postdoctoraal verblijf (1991-1993) op de afdeling onder leiding van prof. E. Neher van het Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry (Göttingen, Duitsland). Hij behaalde zijn Ph.D. en M.D. aan de afdeling Biochemie en Moleculaire

## Ali Rosenberg

Ali Rosenberg is wetenschappelijk directeur bij de Cure KCNH1 Foundation. Ze behaalde haar PhD in cellulaire en moleculaire biologie aan de Universiteit van Pennsylvania en vervolgde haar postdoctorale onderzoek aan de Duke University. Ze heeft functies bekleed in veel wetenschappelijke sectoren, waaronder de academische wereld, biotech, contractonderzoeksorganisaties en meer. Ze werkt rechtstreeks samen met de onderzoekspartners van de Foundation om de KCNH1-wetenschap te bevorderen, relaties met onderzoekers te beheren en wetenschappelijke betrokkenheid te leiden. Ze vindt het leuk om complexe wetenschappelijke bevindingen te vertalen in taal die de bredere

## Dr. Matthew Simon

Dr. Matthew Simon is moleculair geneticus en senior onderzoeksdirecteur bij het Jackson Laboratory's Rare Disease Translational Center (RDTC). Hij werkt samen met patiëntenbelangengroepen om onderzoek naar zeldzame ziekten te versnellen door nieuwe therapeutische middelen en muismodellen te ontwikkelen, klinische fenotypen te kwantificeren en pre-IND-onderzoeken uit te voeren. Zijn team leidt belangrijke programma's op het gebied van het Rett-syndroom, het Dravetsyndroom, aangeboren glycosylatiestoornissen, erfelijke spastische paraplegieën en

## Dr. Prijstippen

Dr. Price Tipping is neuroloog en vader van twee meisjes, één met KCNH1. In de Cleveland Clinic, waar hij zijn neurologieverblijf en neuro-infectieuze ziektebeurs voltooide, is hij gespecialiseerd in intramurale neurologie en neurologische infecties. Zijn onderzoek richt zich op medische voorlichting, neuroradiologie en zeldzame infecties van het zenuwstelsel; onlangs ontdekte zijn team een nieuwe virale encefalitis bij mensen. Als hij niet in het ziekenhuis of met zijn kinderen is, geniet Price van schetsen, schilderen met inkt, gitaar spelen en koken.

## Dr. Oleg Vinogradov

Dr. Oleg Vinogradov is postdoctoraal onderzoeker bij het Hertie Institute for Clinical Brain Research en werkt op het raakvlak van experimentele en computerneurowetenschappen. Zijn onderzoek richt zich op netwerken van hiPSC-afgeleide neuronen, gekweekte neuronale systemen en analyse van neurale gegevens. Hij is met name geïnteresseerd in het begrijpen van ziektegerelateerde netwerkdisfunctie, waaronder hoe pathogene kaliumkanaalvarianten netwerkfysiologie en -dynamiek vormen, en in het verkennen van nieuwe therapeutische strategieën.

## Dr. Matt Weston

Dr. Matt Weston is hoogleraar aan het Fralin Biomedical Research Institute bij Virginia Tech. Zijn laboratorium onderzoekt hoe genvarianten gekoppeld aan epilepsie en neurologische ziekten bij kinderen de synaptische functie en neurale prikkelbaarheid verstoren. Met behulp van genetische muismodellen onderzoekt zijn team deze mechanismen via in vivo EEG, calciumbeeldvorming, elektrofysiologie van hele cellen en live beeldvorming in hersenschijfjes en primaire culturen om te ontdekken hoe genvarianten

**Dr. Malin Zaddach**

Dr. Malin Zaddach is een kinderarts die een specialistische opleiding in kinderneurologie volgt in het Dr. von Hauner Kinderziekenhuis in München. Ze heeft een bachelor in biowetenschappen van de Universiteit van Konstanz. Haar klinische werk richt zich op (ultra) zeldzame genetische epilepsieën, waaronder klinische onderzoeken en N-of-1-onderzoeken voor geïndividualiseerde behandelingen. Ze beheert ook het KCNH1 patiëntenregister samen met dr. Leonie Nicolai, onderzoek naar genotype-fenotype correlaties en natuurlijke voorgeschiedenis om de diagnose te verbeteren en behandeling van KCNH1-related aandoeningen.

## Samenvattingen sessie

### Functionele studies naar KCNH1-varianten in xenopus-ocyten

*Luis Pardo*

KCNH1-kanaalopathieën vertonen een zeer breed spectrum van symptomen. Een factor die het fenotype kan beïnvloeden zijn de specifieke veranderingen die een bepaalde KCNH1 variant veroorzaakt in de functie van het KCNH1 kanaal (genaamd Kv10.1). Ons laboratorium genereert modellen van verschillende KCNH1-varianten met behulp van eicellen van een Afrikaanse kikker, *Xenopus laevis*. Dit is een eenvoudig en robuust systeem dat een snelle karakterisering van de belangrijkste eigenschappen van een bepaalde variant in biofysische en farmacologische termen mogelijk maakt. Ik zal de belangrijkste parameters beschrijven die we kunnen meten en hun

### Functionele onderzoeken naar KCNH1-varianten in gekweekte menselijke cellen en neuronen

*Al George*

In deze presentatie wordt uitgelegd hoe de functionele eigenschappen van individuele KCNH1-varianten in menselijke cellen worden beoordeeld. Recent werk van ons laboratorium stelde vast dat de meerderheid van de KCNH1-varianten een gain-of-function effect vertonen, wat betekent dat de varianten werken als kaliumkanalen met een grotere activiteit dan verwacht. Dit gain-of-function effect verandert een fundamentele eigenschap van cellen die het membraanpotentieel in rust worden genoemd, wat het basale niveau van elektrische activiteit is. We hebben dit effect waargenomen in

### Variantspecifieke responsen op imipramine bij KCNH1-related epilepsie

*Oleg Vinogradov*

Imipramine, een ouder antidepressivum oorspronkelijk goedgekeurd in 1959, remt Kv10.1 in het lab en wordt voorgesteld als een mogelijke behandeling voor KCNH1-related aandoeningen. We presenteren twee aanvullende onderzoeken. Ten eerste tonen we aan dat imipramine de overmatige elektrische activiteit verminderde in neuronen afkomstig van door mensen geïnduceerde pluripotente stamcellen die de P560S- of R357Q KCNH1-variant dragen, hoewel de effectieve concentratie tussen de varianten verschilde. We presenteren ook laboratorium- en klinische bevindingen voor de K199R-variant, die de KCNH1-activatie verhoogt door een onderscheidend mechanisme van andere varianten en daarom anders kan reageren op imipramine. Onze bevindingen benadrukken dat variantspecifieke biofysische mechanismen vormen geneesmiddelresponsen bij KCNH1-related epilepsie, wat suggereert dat dezelfde effecten afhankelijk van de variant van de patiënt.

### Een nieuw muismodel voor de recidiverende KCNH1-p.R357Q-variant

*Jennifer Kearney*

Muismodellen van een ziekte zijn belangrijk als onderzoekshulpmiddelen. Ze worden gebruikt om de onderliggende effecten van ziekte en patiëntspecifieke genetische mutaties te bestuderen. Muismodellen worden ook gebruikt als surrogaten voor het testen van therapeutische benaderingen. Deze presentatie introduceert het KCNH1-p.R357Q muismodel en demonstreert de implementatie ervan voor het testen van een nieuwe precisetherapie voor KCNH1-

### Een nieuw, van patiënten afgeleid KCNH1-muismodel; de gehumaniseerde P560S-muis en de bijbehorende fenotypen

*Matt Weston*

Om neurologische problemen in verband met de ontwikkelingsstoornis veroorzaakt door KCNH1-winst van functie beter te begrijpen en te behandelen, bestuderen we de veranderingen in hersenactiviteit en -gedrag die worden veroorzaakt

door de KCNH1 P560S variant in een muismodel. We merken dat het ontwikkelen van P560S-muizen achterblijft bij normale muizen in gewicht en opkomst van motorische vaardigheden. Deze problemen blijven bestaan bij P560S muizen voor adolescenten en jongvolwassenen, waar we ook veranderingen in hersenactiviteit vinden met behulp van EEG-monitoring. Deze afwijkingen stellen de P560S-muis vast als een waardevol model van KCNH1-ziekte dat kan worden gebruikt om opkomende behandelingen te testen bij tijdpunten die overeenkomen met het begin van de ziekte.

### **Effecten van Imipramine op KCNH1-varianten**

*Andrea Alcaraz*

Mutaties in KCNH1, het gen dat codeert voor Kv10.1 kaliumkanaal tot expressie gebracht in neuronen, kunnen een zeldzame neurologische aandoening veroorzaken die gekenmerkt wordt door epilepsie en ontwikkelingsstoornissen. Imipramine is een hergebruikt antidepressivum dat bij sommige patiënten veelbelovende resultaten heeft laten zien, hoewel het nog steeds onduidelijk is waarom de behandeling voor sommige personen effectief is, maar voor anderen niet. In deze presentatie zal ik beschrijven hoe we verschillende KCNH1 varianten in kikker (*Xenopus laevis*) oöcyten bestuderen om te begrijpen hoe verschillende varianten de functie van het Kv10.1 kaliumkanaal veranderen en hoe de verschillende varianten reageren op imipramine. Onze bevindingen tonen aan dat de respons op de behandeling afhangt van de specifieke genetische variant, waarbij het belang van functionele testen wordt benadrukt om gepersonaliseerde behandelingsstrategieën voor patiënten met KCNH1-associated channelopathieën.

## Samenvattingen sessie

### Antisense-oligonucleotidetherapie keert KCNH1 DEE om bij menselijke neuronen en muizen

*Evangelos Kiskinis*

In dit pilotonderzoek evalueerden we of het verminderen van KCNH1 mRNA-expressie een therapeutische strategie zou kunnen zijn voor KCNH1-related aandoeningen met behulp van een antisense oligonucleotide (ASO), een type genetisch geneesmiddel, hier ontworpen om de hoeveelheid KCNH1-eiwit te verlagen. We testten deze benadering in menselijke neuronen afgeleid van stamcellen die twee verschillende ziekteveroorzakende KCNH1-varianten dragen en in het p.R357Q muismodel van KCNH1-ziekte. Bij de menselijke neuronen met verschillende KCNH1-varianten herstelde de ASO-behandeling de normalere patronen van het neuronale netwerk, wat suggereert dat meerdere KCNH1-varianten op dezelfde therapeutische benadering kunnen reageren. In het muismodel verminderde het verminderen van KCNH1 mRNA-expressie de aanvalslast en verbeterde het de overleving. Belangrijk is dat het verlagen van KCNH1-niveaus goed werd verdragen door gezonde neuronen, wat de voortdurende ontwikkeling van deze strategie ondersteunt. Hoewel deze vroege bevindingen preklinisch zijn en aanvullende onderzoeken nodig zijn voordat deze aanpak bij mensen kan worden

### Ontwikkeling van een ASO voor KCNH1

*Olivia Kim-McManus*

Bij gain-of-function channelopathieën zoals KCNH1 ontwikkelings- en epileptische encefalopathieën (DEE) is de therapeutische logica om expressie van het hyperactieve kanaal te verminderen ... idealiter in een allerspecifieke manier die de normale genkopie bespaart ... om neuronale prikkelbaarheid terug te brengen naar de baseline. In een aankomend n=1 allelselectief ASO interventioneel therapieonderzoek voor een pediatrische patiënt, is de ASO ontworpen om zich te richten op een intronisch goedaardig enkel nucleotide polymorfisme. Het onderzoek heeft op maat gemaakte eindpunten en uitkomstmaten geïndividualiseerd voor de patiënt, het volgen van ontwikkelings-, cognitieve en gedragstrajecten, kwaliteit van leven, aanvalsfrequentie/medicatielast, en elektro-encefalografie.

### Behandeling van orale-tandsymptomen van KCNH1-related aandoeningen

*Agnès Bloch*

Het O-Rares French National Reference Centre brengt experts samen om mensen met zeldzame ziekten die de tanden, mond en het gezicht aantasten, te diagnosticeren en te verzorgen. In nauwe samenwerking met de Filière TETECOU en het Europese netwerk ERN CRANIO helpt O-Rares patiënten toegang te krijgen tot gespecialiseerde, gecoördineerde en levenslange zorg terwijl onderzoek en genetische diagnose worden bevorderd. Door KCNH1-related aandoeningen als voorbeeld te gebruiken, laat deze presentatie zien hoe orale en tandheelkundige kenmerken kunnen bijdragen aan eerdere diagnose, de kwaliteit van leven kunnen verbeteren en gepersonaliseerde

### Resultaten van het KCNH1 Natural History Registry als basis voor toekomstige klinische onderzoeken

*Maline Zaddach*

Deze presentatie introduceert de laatste bevindingen van het KCNH1 Natural History Registry, opgericht door de Cure KCNH1 stichting in februari 2025. Door inzicht te krijgen in de klinische manifestaties, hoe symptomen zich in de loop van de tijd ontwikkelen, wat patiënten en families uitdaagt en hoe de aandoening verschilt tussen personen, biedt het register essentiële kennis over het natuurlijke verloop van de ziekte. Deze inzichten helpen de patiëntenzorg te verbeteren en bieden een

interventionele klinische onderzoeken, waardoor onderzoekers de effecten van de behandeling kunnen onderscheiden van de verwachte verloop van de ziekte.

## Woordenlijst van wetenschappelijke termen

**Potentieel voor actie:** Een snelle stijging en daaropvolgende daling in spanning of membraanpotentieel (elektriciteit) over een celmembraan, meestal waargenomen in neuronen en spiercellen, essentieel voor de overdracht van zenuwen

**Antisense oligonucleotiden (ASO's):** zijn een soort therapie gemaakt van kleine, synthetische stukjes RNA die zich binden aan het natuurlijke RNA van uw lichaam om de productie van een specifiek eiwit te stimuleren of te onderdrukken. ASO's

**Channelopathie:** Een ziekte die wordt veroorzaakt door een verstoorde werking van ionkanaalsubeenheden of de eiwitten die

ze te reguleren. KCNH1-related aandoeningen zijn een soort channelopathie.

**CRISPR/Cas9:** Een genoombewerkingstechnologie die kan worden gebruikt om precieze veranderingen in DNA aan te brengen. Dit

technologie wordt onderzocht voor mogelijke therapeutische interventies voor KCNH1-related aandoeningen.

**Cellijn:** Cellen geïsoleerd van een dier of mens en geteeld in het laboratorium.

**Klinisch onderzoek:** Een klinisch onderzoek is een wetenschappelijk onderzoek bij menselijke vrijwilligers en is opgezet om specifieke vragen te beantwoorden over een ziekte, nieuwe behandelingen of nieuwe manieren om bekende behandelingen te gebruiken. Klinische onderzoeken (ook wel medisch-wetenschappelijk onderzoek genoemd) worden gebruikt om te bepalen of nieuwe geneesmiddelen of behandelingen zowel veilig als effectief zijn. Zorgvuldig uitgevoerde klinische onderzoeken zijn de snelste en veiligste manier om behandelingen te vinden die bij mensen werken. Onderzoeken zijn in vier fasen: Fase I test een nieuw geneesmiddel of behandeling in een kleine groep om de veiligheid en toxiciteit te beoordelen. Sommige fase I-onderzoeken onderzoeken uitsluitend de kenmerken van een ziekte en bieden de benodigde achtergrondinformatie voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen. Fase II breidt het onderzoek uit en begint de werkzaamheid te beoordelen. Fase III breidt het onderzoek uit naar een nog grotere groep mensen en vergelijkt het middel vaak met een standaardbehandeling. Fase IV vindt plaats nadat het geneesmiddel of de behandeling is goedgekeurd en op de markt is gebracht.

**De Novo-mutatie:** Een genetische mutatie die voor het eerst aanwezig is bij één familielid als gevolg van een spontane variant in een cel vroeg in het lichaam van het familielid... dit kan een kiemcel zijn (ei of sperma) van een van de ouders, of een cel in het bevruchte eitje zelf.

**Ontwikkelingsvertraging:** Wanneer een kind zijn/haar ontwikkelingsmijlpalen niet bereikt op de verwachte tijden. Dit kan voorkomen in verschillende domeinen, zoals motorische, taal-, sociale of cognitieve vaardigheden.

**DNA (desoxyribonucleïnezuur):** Genen bestaan uit segmenten van DNA, een zeer lang molecuul dat de genetische informatie van een cel draagt. DNA bestaat uit twee strengen die bij elkaar worden gehouden door chemische verbindingen tussen basisparen nucleotiden. DNA bestaat uit de vier nucleotiden op basis van deze vier

**Elektro-encefalogram (EEG):** Een test die elektrische activiteit in de hersenen detecteert met behulp van klein, vlak metaal

schijven (elektroden) die aan de hoofdhuid zijn bevestigd. EEG's worden vaak gebruikt om epilepsie en andere

**Elektrofysiologie:** Het bestuderen van de elektrische eigenschappen van biologische cellen en weefsels. Elektrofysiologische technieken worden gebruikt om de functie van KCNH1 kaliumkanalen in neuronen te meten

**Epilepsie:** Een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door terugkerende aanvallen

**Epileptische encefalopathie:** Een ernstige vorm van epilepsie die de hersenfunctie en -ontwikkeling beïnvloedt. KCNH1-mutaties zijn een bekende oorzaak van epileptische encefalopathie.

**Gain-of-Function (GOF)-mutatie:** Een type mutatie waarbij het gemuteerde gen een nieuwe moleculaire functie of een nieuw patroon van genexpressie. De meeste KCNH1-mutaties zijn GOF-mutaties, leidend

aan veranderingen in het Kv10.1 ionkanaal en kaliumbeweging in neuronen, resulterend in een KCNH1-related aandoening. GOF-mutaties worden meestal als dominant beschouwd, waarbij slechts één genkopie wordt gemuteerd en de

**Gen:** Een deel van het DNA dat wordt aangetroffen op een chromosoom dat codeert voor een bepaald eiwit. Mensen hebben tienduizenden genen die fungeren als blauwdruk voor het maken van specifieke enzymen of andere eiwitten voor vrijwel elke

**Gentherapie:** Een techniek die de genen van een persoon aanpast om ziekte te behandelen of te genezen. Gentherapie is de introductie, verwijdering of wijziging van de inhoud van iemands genetische code met als doel het behandelen of

**Heterozygote mutatie:** Een mutatie waarbij slechts één van de twee kopieën van een gen wordt gewijzigd. KCNH1-related aandoeningen ontstaan meestal door heterozygote mutaties.

**In vitro:** Onderzoeken of experimenten die buiten een levend organisme worden uitgevoerd, meestal in een laboratoriumomgeving zoals in een petrischaal of reageerbuis. In vitro onderzoeken worden vaak gebruikt om de KCNH1-functie te onderzoeken.

**In vivo:** Onderzoeken of experimenten uitgevoerd in een levend organisme. In vivo onderzoeken helpen inzicht te krijgen in de impact van KCNH1 mutaties in een hele organisme context.

**Ionkanaal:** Een eiwit dat op het celmembraan wordt aangetroffen en een porie heeft waar ionen doorheen stromen, evenals

verschillende segmenten die gereguleerd worden door verschillende cellulaire eiwitten en signalen. Als reactie op de

**Ionen Channelopathie:** Ziekten veroorzaakt door disfunctionele ionenkanalen, die in het kader van KCNH1 vaak leiden tot neurologische symptomen zoals epilepsie of ontwikkelingsstoornissen.

**KCNH1:** Het gen dat codeert voor het KCNH1 mRNA en daarmee het Kv10.1 eiwit. Pathogene mutaties bij KCNH1 leiden tot KCNH1-related aandoeningen.

**Kv10.1:** Het eiwit dat wordt geproduceerd door het KCNH1-gen, ook wel kaliumkanaalsubeenheid genoemd, dat een belangrijke rol speelt in de prikkelbaarheid van neuronen. Er zijn vier Kv10.1-eiwitten nodig om samen de

**Mozaïcisme:** de aanwezigheid van cellen in een persoon die een ander genoom hebben dan de andere cellen van het lichaam. Dit verschil kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een specifieke genomische variant of de toevoeging of het verlies van een chromosoom. De aandoening kan het gevolg zijn van een genetische fout die optreedt na de bevruchting van een ei, tijdens zeer vroege embryoontwikkeling, of later in de ontwikkeling. Mozaïcisme kan elk type

**Mutatie:** Een verandering in de DNA-sequentie van een gen, ook bekend als een variant. Mutaties in het KCNH1-gen kan leiden tot verschillende neurologische aandoeningen.

**Messenger RNA (mRNA):** mRNA is een enkel molecuul RNA dat werkt als een chemische kaart voor een eiwitproduct. RNA is een molecuul dat chemisch vergelijkbaar is met DNA en een overeenkomstige code heeft. RNA is het intermediaire molecuul dat cellen gebruiken om de informatie in genen te vertalen naar de overeenkomstige

**Neuron:** Een gespecialiseerde cel in de hersenen die elektrische impulsen geleidt. Het is essentieel voor het denken en reguleren van de processen van het lichaam, zoals ademen, verteren, bloed pompen, zien, horen en

**Patch-klem techniek:** Een experimentele methode in elektrofysiologie die het mogelijk maakt om enkelvoudige of meerdere ionenkanalen in cellen. Het wordt vaak gebruikt om de functionele eigenschappen van KCNH1-kanalen te onderzoeken.

**Fenotype:** De waarneembare eigenschappen of kenmerken van een organisme, zoals gewicht, rimpels of de aanwezigheid of afwezigheid van een ziekte. Fenotypische eigenschappen hebben meestal genetische kenmerken die worden beïnvloed door de omgevings- of voedingsfactoren. In het kader van KCNH1 verwijst het naar de specifieke

kenmerken als gevolg van de mutatie.

**Pluripotente stamcellen:** Stamcellen die aanleiding kunnen geven tot alle soorten cellen in het geïmplanteerde embryo, de foetus of het ontwikkelde organisme. Geïnduceerde pluripotente stamcellen, of iPSC's, kunnen worden gemaakt van de eigen

**Kalium:** Een ion dat belangrijk is voor de neuronale functie en gereguleerd wordt door

**Preklinische onderzoeken:** Verwijst naar het testen van experimentele geneesmiddelen of behandelingen in het reageerbuisje of in dieren. De tests vinden plaats voordat onderzoeken bij mensen kunnen worden uitaevoerd.

**Eiwitexpressie:** Het proces waarbij eiwitten worden gesynthetiseerd, gewijzigd en gereguleerd in levende organismen. Sommige behandelingen die in behandeling zijn voor KCNH1-related aandoeningen proberen het KCNH1-eiwit te veranderen

**Symptomatische behandeling:** Therapie gericht op het verlichten van symptomen in plaats van het aanpakken van de onderliggende oorzaak van een aandoening. Veel huidige behandelingen die bij KCNH1-related aandoeningen worden gebruikt, zijn symptomatisch

**Variant van onzeker belang:** Wanneer analyse van het genoom van een patiënt een variant identificeert, maar het onduidelijk is of die variant daadwerkelijk verbonden is met een gezondheidstoestand, wordt de bevinding een variant van onzeker belang genoemd (verkorte VUS). In veel gevallen zijn deze varianten zo zeldzaam in de populatie dat er weinig informatie over beschikbaar is. Doorgaans is meer informatie nodig om te bepalen of de variant

**Spanningsgestuurd kaliumkanaal (VGPC):** Een type ionenkanaal in het celmembraan dat opent als reactie op veranderingen in elektrisch potentieel, waardoor kaliumionen in het neuron kunnen stromen, dus het initiëren van een actiepotentiaal.

**Wild type:** Het fenotype met betrekking tot een gegeven geërfd kenmerk dat wordt beschouwd als het "normaal" type dat vaak voorkomt in natuurlijke populaties. Wordt standaard gebruikt in onderzoek om variatie te meten.

## Aanvullende bronnen

---

Scan de QR-codes in het gedrukte programma om toegang te krijgen tot Google Meet-links met de livestreamvertaling programma, vertaalde versies van het conferentieprogramma en meer.

Als u tijdens de conferentie iets nodig hebt, zoek dan een lid van de Cure KCNH1 Foundation team: Michaelle Jinnette, Breanne Dollar, Kevin Witt, Ali Rosenberg.

We hopen dat u veel plezier zult hebben van het KCNH1-onderzoek terwijl u hier bent. Als u vragen hebt over de presentaties of KCNH1-related wetenschap, neem dan contact op met onze wetenschappelijke directeur Ali op

### **Vertalingslink Familiedag**

QR-code in het gedrukte programma.

### **Vertaallink Wetenschappelijk symposium**

QR-code in het gedrukte programma.

### **Vertalingen van dit programma**

QR-code in het gedrukte programma.

### **Informatie over hotel en conferentie**

Parijs Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center  
17 Boulevard Saint-Jacques, 75014 Parijs  
T +33. (0)1 40 78 78 53

### **Houdt u van de conferentie? Heb je ideeën voor de volgende?**

We horen graag van u! Richt uw camera op de QR-code om ons een snelle notitie te sturen.