

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – TREAT-ION

4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy.

Science Translational Medicine 2021 Sep;13(609):eaaz4957. [PubMed-Link](#)

U. B. S. Hedrich SL, M. Wolff, M. Synofzik, T. Bast, A. Binelli, J. M. Serratosa, P. Martínez-Ulloa, N. M. Allen, M. D. King, K. M. Gorman, B. B. Zeev, M. Tzadok, L. Wong-Kisiel, D. Marjanovic, G. Rubboli, S. M. Sisodiya, F. Lutz, H. P. Ashraf, K. Torge, P. Yan, C. Bosselmann, N. Schwarz, M. Fudali, H. Lerche.

Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien sind verheerende Erkrankungen, die durch Epilepsie, geistige Behinderung und andere neuropsychiatrische Symptome gekennzeichnet sind. Leider sind die verfügbaren Behandlungen in den meisten Fällen nicht wirksam. Ursache einer Form der frühkindlichen Epilepsie können seltene Gendefekte im *KCNA2* Gen sein, welches den Kaliumkanal Kv1.2 kodiert. Der Forschungsverbund Treat-ION war nun an einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung betroffener Kinder und Erwachsener beteiligt. Die Forschenden setzten erstmals ein Medikament ein, das eigentlich gegen Multiple-Sklerose zugelassen ist.

Mutationen im *KCNA2* Gen führen zu einer gesteigerten oder einer eingeschränkten Aktivität der Kaliumkanäle. Der Arzneistoff wirkt dabei den Mutationen, die in manchen Unterformen der Erkrankung zu einer gesteigerten Aktivität des Kanals führen, den *gain-of-function* Mutationen, direkt entgegen. Der Kanalblocker 4-Aminopyridin, der die Überaktivität der Kaliumkanäle hemmt und zur Behandlung von Gangstörungen und Multiple Sklerose zugelassen ist, konnte erfolgreich in Patientinnen und Patienten mit diesem Gendefekt eingesetzt werden. In Kooperation mit acht weiteren Zentren konnten die Tübinger Forschenden in neun von elf behandelten Patienten deutliche Verbesserungen erzielen. Genmutationen, die zu einer eingeschränkten Aktivität des Kanals führen, können damit allerdings nicht behandelt werden. Um behandelnden Ärzten eine schnelle Entscheidung zu ermöglichen, haben die Forschenden eine Datenbank erstellt, in der bekannte Mutationen aus der *KCNA*-Genfamilie sowie die damit verbundenen Auswirkungen auf den Kaliumkanal aufgelistet sind. So kann die Therapie der Betroffenen schnell begonnen und der Krankheitsverlauf gelindert werden.

Autor*innen: Ulrike Hedrich, Stephan Lauxmann, Holger Lerche
Kontakt: holger.lerche@uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – TREAT-ION

4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy.

Science Translational Medicine 2021 Sep;13(609):eaaz4957. [PubMed-Link](#)

U. B. S. Hedrich SL, M. Wolff, M. Synofzik, T. Bast, A. Binelli, J. M. Serratosa, P. Martínez-Ulloa, N. M. Allen, M. D. King, K. M. Gorman, B. B. Zeev, M. Tzadok, L. Wong-Kisiel, D. Marjanovic, G. Rubboli, S. M. Sisodiya, F. Lutz, H. P. Ashraf, K. Torge, P. Yan, C. Bosselmann, N. Schwarz, M. Fudali, H. Lerche.

Developmental and epileptic encephalopathies are devastating disorders characterized by epilepsy, intellectual disability, and other neuropsychiatric symptoms. Unfortunately, available treatments are not effective in most cases. One cause of this early childhood epilepsy are rare genetic defects in the *KCNA2* gene, which encodes the potassium channel $K_v1.2$. The Treat-ION research network has now been involved in a successful drug treatment for affected children and adults. For the first time, the researchers used a drug that is actually approved for multiple sclerosis.

Variants in the *KCNA2* gene lead to increased or decreased potassium channel activity. The drug directly counteracts the variants that lead to increased activity of the channel in some subtypes of the disease, the gain-of-function variants. The channel blocker 4-aminopyridine, which inhibits potassium channel hyperactivity and is approved for the treatment of gait disorders and multiple sclerosis, has been successfully used in patients carrying this genetic defect. In cooperation with eight other centers, the Tübingen researchers were able to achieve significant improvements in nine out of eleven patients treated. However, genetic variants that lead to restricted activity of the channel cannot be treated with it. To enable treating physicians to make a quick decision, the researchers have created a database listing known variants from the *KCNA* gene family and their associated effects on the potassium channel. In this way, the therapy of those affected can be started quickly and the course of the disease can be alleviated.

Authors: Ulrike Hedrich, Stephan Lauxmann, Holger Lerche

Contact: holger.lerche@uni-tuebingen.de