



Programme de recherche KCNB1

Compte rendu de l'année 2019

Programme de recherche clinique :

1) Description du spectre mutationnel des patients avec mutation KCNB1

Grâce aux collaborations nationales et internationales du centre de référence des épilepsies rares coordonné par le Pr Nabbout, au travail de notre équipe de recherche à imagine et au soutien de l'association KCNB1 France, nous avons pu réunir une cohorte de 36 nouveaux patients porteurs d'une mutation dans le gène *KCNB1*. Afin de mieux comprendre l'histoire naturelle de la maladie et le spectre clinique de ces patients, nous avons collecté les données cliniques, génétiques et paracliniques (EEG et IRM) de l'ensemble de ces patients avec l'aide de leurs médecins référents. Les familles ont également participé en remplissant un questionnaire sur l'histoire médicale de leur enfant et en fournissant des photographies de leurs visages.

Cette collaboration a permis l'analyse des données génétiques des patients de notre cohorte, ajoutées à celles des 37 patients déjà rapportés dans la littérature médicale et a abouti à la description du spectre des mutations du gène *KCNB1* dans une publication intitulée : « Expanding the genetic and phenotypic relevance of *KCNB1* variants in developmental and epileptic encephalopathies: 27 new patients and overview of the literature », publiée en janvier 2020 dans le journal médical *Human Mutation* (Bar C,... Kabashi E, Nabbout R. *Hum Mutat.* 2019 Sep 12).

2) Description neuropsychologique des patients avec mutations KCNB1

Nous avons proposé aux familles françaises de remplir des questionnaires de comportement et de développement afin de mieux comprendre le profil des patients porteurs de cette mutation. Les données de 20 patients français ont pu être collectées et analysées par la neuropsychologue du centre de référence des épilepsies rares, Mme Delphine BREUILLARD.

La compréhension des difficultés de ces patients en termes de comportement, de langage, de motricité, d'interaction sociale et d'autonomie est essentielle pour guider leur prise en charge rééducative et améliorer leur devenir. Mais aussi pour mieux modéliser les mécanismes possibles de l'atteinte cognitive et de proposer des modèles pour l'étudier.

3) Explorations électrophysiologiques des patients avec mutations KCNB1

Au-delà de l'atteinte neurologique liée aux mutations du gène *KCNB1*, l'un des objectifs du programme de recherche KCNB1 est d'explorer et de mieux comprendre les atteintes extra-neurologiques présentées par ces enfants.

Des troubles moteurs, de l'équilibre et de la marche sont fréquemment rapportés chez les patients. L'électroneuromyogramme (ENMG) est un examen permettant d'étudier le fonctionnement du système nerveux périphérique (nerfs et muscles) dans lesquels le gène *KCNB1* est exprimé. Cet examen a pu être réalisé à Necker par le Dr C GITIAUX du service des explorations électrophysiologiques chez 6 patients avec une mutation *KCNB1*. Il a permis de montrer un fonctionnement normal des nerfs moteurs impliqués dans la conduction de l'information motrice du

cerveau vers les muscles chez ces patients, renforçant l'hypothèse d'une origine centrale à ces troubles moteurs. Le fonctionnement des nerfs impliqués dans la conduction de l'information sensitive est en cours d'analyse et pourrait donner d'autres pistes de dysfonctionnement de l'intégration sensitive chez les patients ayant cette maladie.

Le gène *KCNB1* est également exprimé dans le cœur et a été associé à certaines pathologies cardiaques. En partenariat avec le service de cardiologie de l'hôpital Necker, des enregistrements prolongés de l'activité cardiaque (Holter-ECG) ont été faits chez quelques premiers patients avec mutation *KCNB1* et sont en cours d'analyse.

Programme de recherche fondamentale

1) Développement du modèle mutant de poisson zèbre

Afin de mieux explorer les mécanismes physiopathologiques responsables du phénotype des patients avec mutation *KCNB1*, nous travaillons sur l'élaboration d'un modèle animal mutant *kcnb1*. Le développement d'un tel modèle aura également pour but de tester des molécules à visée thérapeutique pour les patients.

Le poisson zèbre est un bon modèle de recherche translationnelle dans le domaine des pathologies du neurodéveloppement, et notamment de l'épilepsie.

La première étape est d'essayer de reproduire, au moins en partie, le phénotype des patients avec mutations *KCNB1* chez le poisson-zèbre. Pour cela, nous comparons les poissons « mutants » chez qui le gène *kcnb1* a été inactivé à des poissons « contrôles ». Plusieurs techniques d'inactivation du gène sont actuellement testées en parallèle ainsi que différentes modalités d'étude du poisson-zèbre (cellulaire, comportemental, électrophysiologique).

Perspectives pour 2020 :

- Publication des données cliniques de la cohorte de 36 patients avec mutation *KCNB1*, incluant une description détaillée du phénotype épileptique et neurodéveloppementale de ces patients.
- Publication des données neuropsychologiques issues des questionnaires remplis par les parents et compte-rendu individuel aux familles.
- Poursuite des explorations électrophysiologiques chez les patients et analyse des données.
- Validation du modèle zebrafish et test de molécules à visée thérapeutique à travers des bibliothèques de molécules existantes.