

# KCNQ3基因变异与癫痫及相关神经系统疾病的研究进展

高群婷<sup>1</sup>, 葛玲<sup>1</sup>, 杨灿<sup>2</sup>, 李秋波<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院儿科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年3月3日

## 摘要

KCNQ3基因编码电压门控钾通道亚基Kv7.3, 其与Kv7.2亚基共同组装形成神经元M型钾通道(Kv7.2/7.3), 在调控神经元兴奋性和维持神经网络稳定性中发挥重要作用。近年来, 随着基因检测技术的应用, KCNQ3基因变异在多种癫痫综合征中的致病作用逐渐明确, 相关表型涵盖良性自限性癫痫、全面性癫痫伴热性惊厥附加症以及癫痫性脑病等。不同类型的KCNQ3变异可通过影响M通道电流密度、电压依赖性及亚基组装效率, 导致神经元过度兴奋, 从而引发癫痫发作。此外, Kv7.2/7.3通道也是多种抗癫痫药物的重要作用靶点, KCNQ3基因型与药物反应之间的关系为精准治疗提供了理论依据。本文综述KCNQ3基因的结构与功能特点, 总结其与癫痫及相关神经系统疾病的分子机制、临床表型和治疗研究进展, 以期为临床诊疗和基础研究提供参考。

## 关键词

KCNQ3基因, KV7.3钾通道, 癫痫, 致病机制

# Research Progress on KCNQ3 Gene Variants and Epilepsy as Well as Related Neurological Diseases

Qunting Gao<sup>1</sup>, Ling Ge<sup>1</sup>, Can Yang<sup>2</sup>, Qiubo Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: March 3, 2026

文章引用: 高群婷, 葛玲, 杨灿, 李秋波. KCNQ3 基因变异与癫痫及相关神经系统疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 500-506. DOI: 10.12677/acm.2026.163816

## Abstract

The KCNQ3 gene encodes the voltage-gated potassium channel subunit Kv7.3, which assembles with the Kv7.2 subunit to form the neuronal M-type potassium channel (Kv7.2/7.3). This channel plays a crucial role in regulating neuronal excitability and maintaining the stability of neural networks. In recent years, with the application of genetic testing technologies, the pathogenic role of KCNQ3 gene variants in various epilepsy syndromes has been gradually clarified, and the related phenotypes include benign self-limited epilepsy, generalized epilepsy with febrile seizures plus, and epileptic encephalopathy, among others. Different types of KCNQ3 variants can induce neuronal hyperexcitability by affecting the current density, voltage dependence, and subunit assembly efficiency of M-channels, thereby triggering epileptic seizures. In addition, the Kv7.2/7.3 channel is an important therapeutic target for a variety of antiepileptic drugs, and the correlation between KCNQ3 genotypes and drug responses provides a theoretical basis for precision treatment. This paper reviews the structural and functional characteristics of the KCNQ3 gene, and summarizes the research progress in its molecular mechanisms, clinical phenotypes and therapeutic strategies associated with epilepsy and related neurological diseases, aiming to provide a reference for clinical diagnosis, treatment and basic research.

## Keywords

KCNQ3 Gene, Kv7.3 Potassium Channel, Epilepsy, Pathogenic Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癫痫是以脑内神经元异常同步放电为特征的慢性脑部疾病，其发病机制与神经元兴奋性调控障碍密切相关。电压门控钾通道在维持神经元静息膜电位及限制动作电位重复发放中发挥关键作用，其功能异常可显著增加癫痫发生风险[1]。KCNQ 基因家族(KCNQ1-KCNQ5)编码 Kv7 型钾通道，其中 KCNQ2 和 KCNQ3 在中枢神经系统中高度表达，并组装形成 Kv7.2/7.3 异源四聚体，即 M 型钾通道(M Channel)。M 通道在静息膜电位附近持续开放，是抑制异常放电的重要离子机制[2]。自 KCNQ3 被鉴定为良性家族性新生儿癫痫的致病基因以来，其在癫痫及神经发育相关疾病中的作用受到广泛关注[3]。本文围绕 KCNQ3 基因变异与癫痫的关系，对其分子机制、临床表型及治疗进展进行系统综述。

## 2. KCNQ3 基因的结构与生理功能

### 2.1. KCNQ3 基因及 Kv7.3 蛋白的结构特征

KCNQ3 基因定位于人类染色体 8q24.22，包含 15 个外显子，全长约 190 kb，编码由 872 个氨基酸残基组成的 Kv7.3 蛋白。Kv7.3 属于电压门控钾通道(Voltage-Gated Potassium Channel, VGKC)超家族成员，其整体结构具有典型的 Kv 通道特征：蛋白 N 端和 C 端位于细胞内，中间包含 6 个跨膜螺旋结构域(S1~S6) [4]。其中，S4 结构域富含带正电荷的精氨酸残基，是感知膜电位变化的关键电压传感器；S5 与 S6 之间的 P-loop 区域构成离子选择性滤过孔，是决定钾离子高选择性通透的核心结构，同时也是多种 M 通道调节剂的重要结合位点[5]。Kv7.3 蛋白的 C 端区域相对较长，包含高度保守的 A 结构域(Ankyrin Repeat-Like

Domain, A-Domain), 该结构域可与 Kv7.2 亚基相互作用, 促进二者稳定组装形成异源四聚体通道, 是 M 通道功能发挥的结构基础[6]。Kv7.2/7.3 主要表达于大脑皮层、海马等与认知、记忆及癫痫相关的脑区, 分布于神经元胞体、树突膜及轴突起始段、突触前膜, 可调控动作电位起始于神经递质释放。在皮层和海马锥体细胞中表达丰富, 抑制性中间神经元中表达较低, 是调节兴奋-抑制平衡的关键节点, 其功能异常易导致神经网络兴奋性失衡[7]。

与 Kv7.2 不同, Kv7.3 亚基单独表达时难以形成功能性同源四聚体, 其通道电流极弱甚至不可检测, 提示 Kv7.3 在生理状态下主要以辅助亚基形式参与通道组装, 通过与 Kv7.2 形成异源通道显著增强 M 电流的幅度与稳定性[8]。这一结构特性也为 KCNQ3 相关疾病呈现特定表型提供了重要分子基础。

## 2.2. KCNQ3 介导的生理功能

Kv7.2/7.3 通道介导的 M 电流在神经元静息膜电位附近(约-60 mV 至-40 mV)即处于激活状态, 具有不易失活、持续开放的电生理特征。该通道通过持续外流钾离子, 使细胞膜维持相对超极化状态, 从而提高动作电位的发放阈值, 限制重复性放电和爆发样放电的发生[9]。当 KCNQ3 基因发生功能缺失型变异时, M 电流显著下降, 神经元更易发生去极化, 动作电位发放频率增加, 神经网络整体兴奋性升高, 这被认为是 KCNQ3 相关癫痫发生的核心电生理基础[10]。其次, M 通道还参与突触传递与可塑性调控: M 通道广泛分布于神经元的轴突、树突及突触前膜, 其功能状态可影响突触前膜递质释放量及突触后膜受体敏感性, 进而调控突触可塑性。突触可塑性是学习、记忆等高级神经功能的基础, 因此 KCNQ3 功能异常不仅可引发癫痫发作, 还可能对认知功能产生长期影响。此外, M 通道还参与维持胶质细胞与神经元之间的钾离子平衡, 间接调控神经系统微环境稳态[8]。

## 3. KCNQ3 基因变异与癫痫表型

癫痫是 KCNQ3 基因变异最主要的关联疾病。KCNQ3 相关癫痫多呈常染色体显性遗传, 也可见散发病例。既往研究显示, KCNQ3 相关癫痫的临床表型具有明显异质性, 与 KCNQ3 变异类型、位点、对 Kv7.2/7.3 通道功能的影响程度密切相关[11]。从遗传方式上看, 大多数与良性表型相关的变异为错义突变, 而与重症癫痫相关的变异则更常表现为移码突变、无义突变或剪接位点突变, 提示通道功能损害程度是决定临床表型的重要因素[12]。

### 3.1. 良性家族性新生儿癫痫(BFNE)

良性家族性新生儿癫痫(Benign Familial Neonatal Epilepsy, BFNE)是最早被证实与 KCNQ3 基因相关的癫痫综合征之一, 通常在出生后数天内起病, 多见于出生后第 2~8 天。患儿在发作间歇期一般状况良好, 神经影像学及神经系统体格检查多无明显异常。BFNE 的癫痫发作形式以局灶性发作为主, 可伴随强直、阵挛、呼吸暂停及自主神经症状, 发作频率在新生儿期可较高, 但多数病例在数周至数月内自行缓解[13]。长期随访显示, 大多数 BFNE 患儿精神运动发育正常, 仅少数患者在儿童期或成年期出现复发性癫痫[12]。

在遗传学层面, BFNE 主要由 KCNQ2 和 KCNQ3 基因变异引起, 其中 KCNQ2 变异更为常见, 而 KCNQ3 相关病例相对较少。KCNQ3 相关 BFNE 多由错义突变导致, 这些突变通常位于 Kv7.3 蛋白的跨膜区或孔道区, 通过降低 Kv7.2/7.3 通道介导的 M 电流, 使新生儿期神经元兴奋性升高, 从而诱发癫痫发作[14]。由于 M 通道在新生儿期对抑制异常放电具有重要作用, 其轻度功能受损即可在该发育阶段产生明显表型[3]。

### 3.2. 良性家族性婴儿癫痫(BFIE)

良性家族性婴儿癫痫(Benign Familial Infantile Epilepsy, BFIE)与 BFNE 在临床特征上具有一定相似

性,但其起病时间通常晚于新生儿期,多发生于出生后数月至1年内,并在1~2岁后逐渐缓解。BFIE的癫痫发作多呈簇集性,单次发作持续时间较短,常表现为局灶性发作,也可继发全面性发作,部分患儿可出现短暂意识障碍或发绀。发作间歇期患儿一般神经系统检查正常,精神运动发育多不受明显影响[15]。

KCNQ3相关BFIE的分子机制与BFNE类似,均以M通道功能下降为核心,但其起病时间差异提示Kv7.2/7.3通道在不同发育阶段对神经网络稳定性的调控作用存在时间窗效应。轻度或中度的KCNQ3功能异常,可能在新生儿期未达到致病阈值,而在婴儿期神经环路进一步成熟后,才表现为临床癫痫发作[14]。

### 3.3. 重症癫痫表型

除良性癫痫综合征外,KCNQ3基因变异还可导致更为严重的癫痫表型,包括全面性癫痫伴热性惊厥附加症(Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus, GEFS+)及早发性癫痫性脑病(Early-Onset Epileptic Encephalopathy, EOEE)。与良性癫痫不同,这类患者的KCNQ3变异多为移码突变、无义突变或剪接位点突变,常导致Kv7.3蛋白功能完全或接近完全丧失,使Kv7.2/7.3通道介导的M电流显著下降[16]。其临床特征包括发病早、发作频繁、发作形式多样,常伴热诱发因素,且对常规抗癫痫药物反应不佳。在癫痫性脑病患者中,癫痫发作往往伴随进行性神经发育障碍,表现为智力发育迟缓、语言障碍及运动功能受限,提示持续的神经元过度兴奋和网络紊乱对大脑发育具有长期不良影响[17]。

## 4. KCNQ3 基因变异与认知障碍及其他神经系统疾病

### 4.1. 认知障碍与神经发育迟缓

临床研究发现,部分携带KCNQ3基因致病性变异的癫痫患者,除癫痫发作外,常伴随不同程度的认知障碍,如智力低下、记忆力减退、注意力不集中等,尤其在早发性癫痫性脑病患者中,认知发育迟缓的发生率更高[18]。其机制可能与M通道功能异常影响突触可塑性有关:当M通道功能异常时,突触前膜神经递质(如谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸)释放失衡,干扰突触长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)等关键突触可塑性过程,发育早期持续存在的神经元过度兴奋状态,可能对神经网络的成熟产生长期不利影响,从而导致认知和行为异常[5]。动物实验进一步支持了上述观点。研究显示,KCNQ3基因功能受损的小鼠模型可出现学习记忆能力下降、空间认知受损及社会行为异常等表型,提示KCNQ3在维持正常认知功能和神经发育中具有不可替代的作用[19]。

### 4.2. 自闭症谱系障碍(ASD)

近年来,有研究报道KCNQ3基因变异可能与自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)相关。与以癫痫为主要表现的KCNQ3相关疾病不同,ASD相关KCNQ3变异患者不一定出现明显癫痫发作,其临床表型以社会交往障碍、语言沟通缺陷及重复刻板行为为主,部分患者伴随智力障碍[20]。

有研究显示,KCNQ3基因的功能异常(通道功能获得或通道功能缺失突变)是ASD的重要致病因素之一,核心是通过干扰神经网络平衡引发ASD相关表型。但现有研究样本量较小,多数证据来源于病例报告,KCNQ3在ASD中的致病作用仍需通过更大规模的遗传学和功能学研究验证[21]。

## 5. KCNQ3 基因变异的致病机制

### 5.1. 通道功能缺失型致病机制

现有研究表明,通道功能缺失(Loss of Function, LoF)是KCNQ3相关神经系统疾病的主要致病机制,主要包括错义突变、移码突变、无义突变及剪接位点突变等[9]。错义突变多发生在Kv7.3蛋白的关键功

能区域(如电压感受器 S4 结构域、孔道区 P-loop 或 C 端 A 结构域), 通过改变通道电压依赖性、离子通透性或亚基组装效率, 降低 M 通道的数量或活性。移码突变和无义突变常导致蛋白翻译提前终止, 这些蛋白无法与 Kv7.2 亚基构成异源四聚体, 从而导致 M 通道功能受损[17]。

通道功能丧失会使神经元静息膜电位去极化, 动作电位发放阈值下降, 重复放电倾向增加, 最终引发神经网络层面的过度兴奋, 从而诱发癫痫发作等[22]。

## 5.2. 通道功能获得型变异

KCNQ3 的功能获得型(Gain of Function, GoF)变异相对少见, 主要为错义突变。其通过降低通道激活阈值或延长开放时间, 增强 M 电流, 从而导致神经元过度超极化。GoF 变异可能通过扰乱神经网络中兴奋性与抑制性信号的动态平衡, 参与认知障碍或精神行为异常的发生。但目前该变异的研究有限, 具体致病机制及临床意义有待进一步明确[21]。

## 5.3. 基因表达调控异常

除编码区变异外, KCNQ3 基因的非编码区变异(如启动子区域、内含子区域变异)也可能参与疾病的发生。例如, 启动子区域变异可能影响转录因子的结合效率, 降低 KCNQ3 的表达水平; 内含子区域变异则可能干扰 mRNA 剪接, 产生异常转录本, 进而影响蛋白功能。此外, 表观遗传调控机制(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰)也可能影响 KCNQ3 基因的表达状态, 但相关研究目前处于起步阶段[23]。

## 6. KCNQ3 相关疾病的治疗研究进展

M 通道是多种抗癫痫药物作用的重要靶点, 因此针对 KCNQ3 相关癫痫, 应优先选取作用在 M 通道的药物。瑞替加滨(Retigabine)是首个被证实可直接激活 M 通道的抗癫痫药物, 但由于其皮肤和视网膜变色的副作用, 该药物在儿童中被禁止使用[24]。因此 Kv7.2/7.3 通道开放剂成为研发热点, 目前代表性药物包括 XEN1101 与 HN37。

### 6.1. XEN1101

XEN1101 (又称 Azetukalner)是一种选择性 Kv7.2/7.3 通道开放剂。其在保留抗发作效应的同时, 尽量降低瑞替加滨那类色素沉着相关风险。JAMA Neurology 等人[25]进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的 2b 期研究, XEN1101 作为添加治疗时, 可以带来月发作频率的剂量依赖性下降, 并且总体耐受性较好。其疗效呈剂量依赖性, 25 mg、20 mg、10 mg 组每月发作频率较基线中位降幅分别为 52.8%、46.4%、33.2%, 均显著优于安慰剂(18.2%), 且第 1 周即起效。安全性良好, 常见头晕、嗜睡等轻中度反应, 无死亡病例, 严重不良反应发生率与安慰剂相当。

### 6.2. HN37

HN37(又称 Pynegabine)来自对“瑞替加滨之后”Kv7 开放剂的结构优化路线。已有药物化学研究报告指出, HN37 对神经元 Kv7 通道具有较强的激活能力, 并在多种癫痫动物模型中显示出体内抗惊厥效果[26]。在携带 KCNQ 通道致病变异的小鼠模型研究中, HN37 对诱发性发作易感性也显示出改善作用[27]。另外, 一些近年的综述与药物研发报道提到, HN37 在中国已经进入癫痫相关的临床研究阶段, 但公开信息仍有限[28]。

## 7. 展望

近年来 KCNQ3 基因在神经系统疾病中的研究取得了显著进展, 但仍存在许多待解决问题。未来需

进一步扩大样本量, 建立标准的遗传诊断流程, 完善基因型-表型关联分析, 为 KCNQ3 基因变异相关疾病患者提供更加精准、有效的诊疗方案, 改善患者预后。

## 参考文献

- [1] Zheng, Y. and Chen, J. (2024) Voltage-Gated Potassium Channels and Genetic Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1466075. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1466075>
- [2] Gao, K., Lin, Z., Wen, S. and Jiang, Y. (2022) Potassium Channels and Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **146**, 699-707. <https://doi.org/10.1111/ane.13695>
- [3] Maljevic, S., Vejzovic, S., Bernhard, M.K., Bertsche, A., Weise, S., Döcker, M., *et al.* (2016) Novel KCNQ3 Mutation in a Large Family with Benign Familial Neonatal Epilepsy: A Rare Cause of Neonatal Seizures. *Molecular Syndromology*, **7**, 189-196. <https://doi.org/10.1159/000447461>
- [4] Maljevic, S., Lerche, C., Seebohm, G., Alekov, A.K., Busch, A.E. and Lerche, H. (2003) C-Terminal Interaction of KCNQ2 and KCNQ3 K<sup>+</sup> Channels. *The Journal of Physiology*, **548**, 353-360. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040980>
- [5] Baculis, B.C., Zhang, J. and Chung, H.J. (2020) The Role of Kv7 Channels in Neural Plasticity and Behavior. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 568667. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.568667>
- [6] Perucca, E. and Tagliatela, M. (2025) Targeting Kv7 Potassium Channels for Epilepsy. *CNS Drugs*, **39**, 263-288. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01155-3>
- [7] Soh, H., Pant, R., LoTurco, J.J. and Tzingounis, A.V. (2014) Conditional Deletions of Epilepsy-Associated KCNQ2 and KCNQ3 Channels from Cerebral Cortex Cause Differential Effects on Neuronal Excitability. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 5311-5321. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3919-13.2014>
- [8] Zhao, T., Wang, L. and Chen, F. (2024) Potassium Channel-Related Epilepsy: Pathogenesis and Clinical Features. *Epilepsia Open*, **9**, 891-905. <https://doi.org/10.1002/epi4.12934>
- [9] Nappi, P., Miceli, F., Soldovieri, M.V., Ambrosino, P., Barrese, V. and Tagliatela, M. (2020) Epileptic Channelopathies Caused by Neuronal Kv7 (KCNQ) Channel Dysfunction. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **472**, 881-898. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02404-2>
- [10] Li, H., Li, N., Shen, L., Jiang, H., Yang, Q., Song, Y., *et al.* (2008) A Novel Mutation of KCNQ3 Gene in a Chinese Family with Benign Familial Neonatal Convulsions. *Epilepsy Research*, **79**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.12.005>
- [11] Piro, E., Nardello, R., Gennaro, E., Fontana, A., Tagliatela, M., Mangano, G.D., *et al.* (2019) A Novel Mutation in KCNQ3-Related Benign Familial Neonatal Epilepsy: Electroclinical Features and Neurodevelopmental Outcome. *Epileptic Disorders*, **21**, 87-91. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1030>
- [12] Pijpers, J.A., Au, P.Y.B., Weeke, L.C., Vein, A.A., Smit, L.S., Vilan, A., *et al.* (2023) Early Recognition of Characteristic Conventional and Amplitude-Integrated EEG Patterns of Seizures in SCN2A and KCNQ3-Related Epilepsy in Neonates. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, **110**, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.06.016>
- [13] Fister, P., Soltirovska-Salamon, A., Debeljak, M. and Paro-Panjan, D. (2013) Benign Familial Neonatal Convulsions Caused by Mutation in KCNQ3, Exon 6: A European Case. *European Journal of Paediatric Neurology*, **17**, 308-310. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.10.007>
- [14] Barro-Soria, R. (2018) Epilepsy-Associated Mutations in the Voltage Sensor of KCNQ3 Affect Voltage Dependence of Channel Opening. *Journal of General Physiology*, **151**, 247-257. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812221>
- [15] Nardello, R., Mangano, G.D., Miceli, F., Fontana, A., Piro, E. and Salpietro, V. (2020) Benign Familial Infantile Epilepsy Associated with KCNQ3 Mutation: A Rare Occurrence or an Underestimated Event? *Epileptic Disorders*, **22**, 807-810. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1221>
- [16] Ambrosino, P., Freri, E., Castellotti, B., Soldovieri, M.V., Mosca, I., Manocchio, L., Gellera, C., Canafoglia, L., Franceschetti, S., Salis, B., Iraci, N., Miceli, F., Ragona, F., Granata, T., DiFrancesco, J.C. and Tagliatela, M. (2018) Kv7.3 Compound Heterozygous Variants in Early Onset Encephalopathy Reveal Additive Contribution of C-Terminal Residues to PIP<sub>2</sub>-Dependent K<sup>+</sup> Channel Gating. *Molecular Neurobiology*, **55**, 7009-7024. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0883-5>
- [17] Miceli, F., Soldovieri, M.V., Ambrosino, P., De Maria, M., Migliore, M., Migliore, R., *et al.* (2015) Early-Onset Epileptic Encephalopathy Caused by Gain-of-Function Mutations in the Voltage Sensor of Kv7.2 and Kv7.3 Potassium Channel Subunits. *The Journal of Neuroscience*, **35**, 3782-3793. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4423-14.2015>
- [18] Miceli, F., Striano, P., Soldovieri, M.V., Fontana, A., Nardello, R., Robbiano, A., *et al.* (2014) A Novel KCNQ3 Mutation in Familial Epilepsy with Focal Seizures and Intellectual Disability. *Epilepsia*, **56**, e15-e20. <https://doi.org/10.1111/epi.12887>

- [19] Chen, K.J., Yoshimura, R., Edmundo, C.A., Truong, T.M., Civelli, O., Alachkar, A., *et al.* (2023) Behavioral and Neuro-Functional Consequences of Eliminating the KCNQ3 GABA Binding Site in Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **16**, Article 1192628. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1192628>
- [20] Cheng, P., Qiu, Z. and Du, Y. (2021) Potassium Channels and Autism Spectrum Disorder: An Overview. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **81**, 479-491. <https://doi.org/10.1002/jdn.10123>
- [21] Sands, T.T., Miceli, F., Lesca, G., Beck, A.E., Sadleir, L.G., Arrington, D.K., *et al.* (2019) Autism and Developmental Disability Caused by KCNQ3 Gain-Of-Function Variants. *Annals of Neurology*, **86**, 181-192. <https://doi.org/10.1002/ana.25522>
- [22] Lauritano, A., Moutton, S., Longobardi, E., Tran Mau-Them, F., Laudati, G., Nappi, P., *et al.* (2019) A Novel Homozygous KCNQ3 Loss-Of-Function Variant Causes Non-Syndromic Intellectual Disability and Neonatal-Onset Pharmacodependent Epilepsy. *Epilepsia Open*, **4**, 464-475. <https://doi.org/10.1002/epi4.12353>
- [23] Arredondo, K., Myers, C., Hansen-Kiss, E., Mathew, M.T., Jayaraman, V., Siemon, A., *et al.* (2022) Phenotypic Spectrum in a Family Sharing a Heterozygous KCNQ3 Variant. *Journal of Child Neurology*, **37**, 517-523. <https://doi.org/10.1177/08830738221089741>
- [24] Varghese, N., Lauritano, A., Tagliatalata, M. and Tzingounis, A.V. (2021) KCNQ3 Is the Principal Target of Retigabine in CA1 and Subicular Excitatory Neurons. *Journal of Neurophysiology*, **125**, 1440-1449. <https://doi.org/10.1152/jn.00564.2020>
- [25] French, J.A., Porter, R.J., Perucca, E., Brodie, M.J., Rogawski, M.A., Pimstone, S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of XEN1101, a Novel Potassium Channel Opener, in Adults with Focal Epilepsy: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **80**, 1145-1154. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3542>
- [26] Zhang, Y., Xu, H., Hu, H., Tian, F., Chen, F., Liu, H., *et al.* (2021) Discovery of HN37 as a Potent and Chemically Stable Antiepileptic Drug Candidate. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 5816-5837. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02252>
- [27] Tian, F., Cao, B., Xu, H., Zhan, L., Nan, F., Li, N., *et al.* (2022) Epilepsy Phenotype and Response to KCNQ Openers in Mice Harboring the KCNQ2 R207W Voltage-Sensor Mutation. *Neurobiology of Disease*, **174**, Article ID: 105860. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105860>
- [28] Musella, S., Carotenuto, L., Iraci, N., Baroli, G., Ciaglia, T., Nappi, P., *et al.* (2022) Beyond Retigabine: Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of a Potent and Chemically Stable Neuronal Kv7 Channel Activator with Anticonvulsant Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **65**, 11340-11364. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00911>