

Genome-wide linkage of febrile seizures and epilepsy to the FEB4 locus at 5q14.3-q23.1 and no MASS1 mutation

Autoren:

Vit Deprez L, Claes LR, Claeys KG, Audenaert D, Van Dyck T, Goossens D, Van Paesschen W, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Ko I, Chen Y, Arias JM, Wu X-R, Peres-Reyes E *Hum Genet* 2006;118:618-25

Referent: Prof. Dr. O. Steinlein, München



gute experimentelle oder klinische Arbeit

Zusammenfassung Fieberkrämpfe sind der häufigste Anfallstyp im Kindesalter. Etwa 2-5% aller Kinder unter 5 Jahren sind betroffen. Familien- und Zwillingsstudien zeigen eine deutliche genetische Prädisposition, wobei zumeist eine polygene Vererbung zugrunde liegt. Seltener finden sich Familien mit einem monogenen Erbgang. In solchen Familien konnten bisher 5 mögliche Genorte identifiziert werden, FEB1-FEB5, wobei allerdings für die meisten dieser Genorte bisher kein ursächliches Gen identifiziert werden konnte. Der Genort FEB4 wurde ursprünglich in einer großen japanischen Familie mit Fieberkrämpfen und Epilepsie auf Chromosom 5q14.3-q23.1 mittels Kopplungsanalyse entdeckt, allerdings konnte in dieser Familie bisher keine Mutation nachgewiesen werden (Nakayama et al., 2000). Als interessantes Kandidatengen bietet sich in der FEB4-Region MASS1 an, welches Teil des wesentlich größeren VLGR1-Gens ist und beim Frings-Mäusestamm zu Epilepsie sowie bei Menschen zum Usher-Syndrom führt. Die Identifizierung einer Nonsense-Mutation in einer kleinen Familie mit Fieberkrämpfen schien zunächst MASS1 als das Gen für FEB4 zu bestätigen (Nakayama et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit versuchten die Autoren diese Hypothese in einer großen belgischen Familie mit Fieberkrämpfen und afebrilen Anfällen zu bestätigen. Diese Familie zeigte signifikante Kopplung zu FEB4, trotzdem konnten weder in MASS1 noch in VLGR1 Mutationen gefunden werden.

Kommentar: Der fehlende Mutationsnachweis bestärkt die Zweifel an der Rolle von MASS1 als Gen für den Fieberkrampf-Genort FEB4. Diese Zweifel kamen auf, als MASS1/VLGR1 als eines der Gene für das Usher-Syndrom identifiziert wurde. Bei den bei diesen Patienten gefundenen Mutationen handelt es sich ausschließlich um trunkierende Mutationen, welche die Funktion des Gens zerstören und somit zu einer Haploinsuffizienz für MASS1/VLGR1 führen. Die oben erwähnte Nonsense-Mutation in einer kleinen Familie mit Fieberkrämpfen gehört zum gleichen Mutationstyp, auch bei dieser ist davon auszugehen, dass eine Kopie von MASS1/VLGR1 funktionsuntüchtig wird. Es ist schwer nachvollziehbar, warum Haploinsuffizienz für MASS1/VLGR1 bei einem Patienten zum Usher-Syndrom, und bei anderen Patienten zu Fieberkrämpfen führen sollte. Auch gute experimentelle oder führt bei den Frings-Mäusen die zugrunde liegende Mutation nur zu klinische Arbeit einem Defekt von VLGR1, das Leseraster von MASS1 bleibt intakt. Natürlich ist es immer noch möglich, dass in der vorliegenden Arbeit eine Mutation im MASS1/VLGR1 Gen nicht identifiziert wurde, zum Beispiel weil sie im Promotor oder einem der nicht-kodierenden Bereiche liegt. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass ein bisher unbekanntes Gen in der Nachbarschaft von MASS1 für FEB4 verantwortlich ist.

