

Paper of the month, November 2013

Transient compartment-like syndrome and normokalaemic periodic paralysis due to a Cav1.1 mutation.

Fan C, Lehmann-Horn F, Weber MA, Bednarz M, Groome JR, Jonsson MK, Jurkat-Rott K.

Brain. 2013 Nov 15. [Epub ahead of print]

Aktuell sind etwa 7.000 seltene Erkrankungen bekannt, nur bei etwas mehr als der Hälfte davon kennen wir die zu Grunde liegende Mutation. Ein wichtiges Hindernis in der weiteren Entschlüsselung seltener Erkrankungen kann eine komplexe Genotyp-Phänotyp-Korrelation sein. Monogenetische Erkrankungen bieten im Vergleich zu polygenetischen Krankheiten oftmals eine sehr klare Pathophysiologie. Dies muss jedoch nicht zwangsläufig der Fall sein.

Ein interessantes Beispiel für die Entschlüsselung der Komplexität von Phänotyp-Genotyp-Studien bei einer monogenetischen Erkrankung bietet eine aktuelle Arbeit der Gruppe um Karin Jurkat-Rott aus dem IonNeurONet. Diese beschäftigt sich mit sogenannten periodischen Paralysen. Die Klassifikation dieser Gruppe von Erkrankungen erfolgt traditionell nach dem Kalium-Spiegel während der Paralyse. Die Einteilung in hypo-, normo- und hyperkaliämischer periodische Paralyse hat sich bewährt und bedingt u.a. jeweils unterschiedliche Therapien. Pathophysiologisch liegen Mutationen in Kationenkanälen der Skelettmuskulatur zu Grunde, bislang bekannt sind Mutationen in Na⁺- (*SCN4A*) und Ca²⁺- (*CACNA1S*) Kanälen. Erstere finden sich bei hypo-, normo- und hyperkaliämischer periodische Paralyse, letztere bislang nur bei hypokaliämischer Paralyse. Fan *et al.* beschreiben in dieser Arbeit nun erstmals eine *CACNA1S*-Mutation bei komplizierter normokaliämischer periodischer Paralyse. Als Resultat liegt eine komplexe Genotyp-Phänotyp-Korrelation vor: Mutationen in unterschiedlichen Genen führen zu einem ähnlichen klinischen Phänotyp, gleichzeitig zeigen sich bei Mutationen im selben Gen jeweils unterschiedliche klinische Phänotypen.

Eine Erklärung bietet die genaue Lokalisation der neu identifizierten Mutation und die Korrelation mit dem entsprechenden molekularen Phänotyp. *SCN4A* und *CACNA1S* weisen strukturelle Ähnlichkeiten auf und Mutationen in korrespondierenden Domänen äußern sich in einem ähnlichen molekularen Phänotyp. Es kommt jeweils zu einem Kurzschluss zwischen dem intra- und extrazellulären Kompartiment durch sogenannte Omega-Poren. Darüber hinaus ändern sich die Spezifität des Kanals für einzelne Kationen und der Ionenfluss in Abhängigkeit vom jeweiligen Aktionspotential.

Die Gruppe beschreibt somit eine neue genetische Ursache für normokaliämische periodische Paralyse und charakterisiert den Phänotyp von Klinik über klinischer Neurophysiologie und Bildgebung bis hin zur molekularen Elektrophysiologie. Gleichzeitig arbeitet sie molekulare Muster heraus, welche Klarheit in die komplexe Verbindung von Genotyp und klinischem Phänotyp bei dieser Gruppe von Erkrankungen bringt. Nebenbei mussten die Methoden für einen relevanten Teil der Daten erstmals etabliert werden. Für die Zukunft ergeben sich spannenden Möglichkeiten daran anzuknüpfen.

About 7,000 rare diseases are currently known, only in about half of them we know the underlying mutation. A major obstacle in the future understanding of rare diseases can be a complex genotype - phenotype correlation. Compared to polygenic diseases, monogenic diseases often have a very clear-cut pathophysiology. However, this is not always the case.

The group led by Karin Jurkat-Rott from the IonNeurONet presents an interesting example of deciphering the complexity of phenotype - genotype studies in a monogenic disease. This work deals with so-called periodic paralyses. The classification of this group of diseases has traditionally been based on ictal potassium levels: hypo-, normo- and hyperkalaemic periodic paralysis. This classification is widely approved and also affects the particular treatment.

Known causes are mutations in skeletal muscle cation channels, both Na^+ (*SCN4A*) and Ca^{2+} (*CACNA1S*) channels. The former are found in hypo-, normo- and hyperkalaemic periodic paralysis, the latter so far only in hypokalaemic paralysis. For the first time, Fan et al. describe a *CACNA1S* mutation as a cause of complicated normokalaemic periodic paralysis. In a nutshell, there is a complex genotype - phenotype correlation: mutations in different genes lead to a similar clinical phenotype, simultaneously mutations in the same gene cause different diseases.

The exact localization of the newly identified mutation and its correlation with the corresponding molecular phenotype help to resolve this problem. *SCN4A* and *CACNA1S* have structural similarities and mutations in the corresponding domains cause similar molecular phenotypes. There are triggered short circuits between the intra- and extracellular compartment by so-called omega-pores. Additionally, the specificity of the channel for individual cations changes and so does the ion flux in response to the respective action potential.

In summary, the group describes a new genetic cause of normokalaemic periodic paralysis and characterizes the phenotype in great detail (ranging from clinical presentation and clinical neurophysiology to imaging and molecular electrophysiology). At the same time they work out a molecular pattern, which brings clarity to the complex link between genotype and clinical phenotype in this group of diseases. Besides, the methods for a relevant part of the data had to be established for the first time. This work opens up a wide array of exciting possibilities for the future.