

Paper of the month, February 2015

De novo loss- or gain-of-function mutations in KCNA2 cause epileptic encephalopathy

Syrbe S, Hedrich UB, Riesch E, Djémié T, Müller S, Møller RS, Maher B, Hernandez-Hernandez L, Synofzik M, Caglayan HS, Arslan M, Serratoso JM, Nothnagel M, May P, Krause R, Löffler H, Detert K, Dorn T, Vogt H, Krämer G, Schöls L, Mullis PE, Linnankivi T, Lehesjoki AE, Sterbova K, Craiu DC, Hoffman-Zacharska D, Korff CM, Weber YG, Steinlin M, Gallati S, Bertsche A, Bernhard MK, Merckenschlager A, Kiess W; EuroEPINOMICS RES, Gonzalez M, Züchner S, Palotie A, Suls A, De Jonghe P, Helbig I, Biskup S, Wolff M, Maljevic S, Schüle R, Sisodiya SM, Weckhuysen S, Lerche H, Lemke JR.

Nat Genet. 2015 Apr;47(4):393-9. Epub 2015 Mar 9

Mutationen in einem bestimmten Gen können sich phänotypisch ganz unterschiedlich äußern. Dafür ist eine Vielzahl an Mechanismen verantwortlich. Ein wichtiger Punkt ist die Frage, ob die jeweilige Mutation die Funktion des Gens im Sinne eines Funktionsverlustes („loss of function“; LOF) oder – gewinns („Gain of function“; GOF) verändert. Dabei können sich die jeweils betroffenen Organsysteme unterscheiden. Dies ist beispielsweise beim Proto-Onkogen *RET* der Fall, wo es zu Morbus Hirschsprung (LOF) oder aber zur multiplen endokrinen Neoplasie (GOF) kommen kann. In der Regel treten die jeweiligen Phänotypen jedoch im selben Organsystem auf und unterscheiden sich oft nur auf den zweiten Blick. Dies lässt sich am Beispiel der *KCNQ1*- oder *KCNH2*-Mutationen veranschaulichen. Beide Gene kodieren für spannungsabhängige Kaliumkanäle, welche bei der kardialen Repolarisation eine wichtige Rolle spielen. Mutationen führen zu potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen. GOF-Mutationen manifestieren sich dabei als Short QT-Syndrom, LOF-Mutationen als Long QT Syndrom; die funktionelle Testung ist in diesem Fall also denkbar einfach per EKG.

Spannungsabhängige Kaliumkanäle spielen auch bei im Nervensystem eine zentrale Rolle. Die Gruppe um Holger Lerche vom IonNeurONet konnte in der besprochenen Arbeit eine neue seltene Erkrankung aus der Gruppe der Epileptischen Enzephalopathien beschreiben. Bei insgesamt sechs Patienten wurden vier unterschiedliche Mutationen in *KCNA2* identifiziert. In funktionellen elektrophysiologischen Untersuchungen konnten sie zeigen, dass jeweils zwei dieser Mutationen einen LOF verursachen. Bei den anderen beiden Mutationen hingegen kommt es zu einem GOF, die betroffenen Kaliumkanäle sind dauerhaft geöffnet, es resultierten u.a. wesentliche Veränderungen des zellulären Ruhemembranpotentials. Analog zu den funktionellen Daten ist die Klinik der LOF-Mutationen milder mit leichten kognitiven Einbußen, milde Ataxie sowie fokalen Krampfanfällen. Die Patienten mit GOF-Mutationen zeigen demgegenüber einen schwereren Verlauf und zusätzlich generalisierte Anfälle.

In unseren Körpern werden ständig Gene an- und abgeschaltet, hoch- und herunterreguliert. Wie beispielhaft durch die Studie gezeigt, erlaubt die Gegenüberstellung aktivierender und inaktivierender Mutationen wichtige Einblicke in die Funktionsweise der betroffenen Gene und erweitert unser Verständnis der jeweiligen Erkrankungen.

Mutations in a particular gene can lead to very distinct phenotypes. There are several mechanisms involved in this variability. One important factor is whether the mutation causes a gain of function (GOF) or a loss of function (LOF). Sometimes the phenotypes of activating and inactivating mutations of the same gene seem to have little in common. This is the case for mutations of the proto-oncogene *RET* which lead to either Hirschsprung disease (in the case of LOF) or for multiple endocrine neoplasia (GOF). Most of the times, however, the mutations affect the same organ system and often differs only at second glance. This can be illustrated by *KCNQ1* or *KCNH2* mutations. Both genes encode voltage-dependent potassium channels and play a role in cardiac repolarization. Mutations in both genes lead to potentially fatal cardiac arrhythmia. Interestingly GOF mutations present as a Short QT syndrome and LOF mutations as Long QT. In this case, functional testing is extremely easy and requires little more than an ECG.

Voltage-gated potassium channels also play a central role in the nervous system. The group led by Holger Lerche from IonNeurONet could describe a new form of epileptic encephalopathy. In six patients, they identified four different mutations of a gene called *KCNA2*. They showed in functional electrophysiological studies that two of these mutations cause a LOF and the remaining two a GOF. In the latter case, the affected potassium channels are permanently open and cause significant changes in the cellular resting membrane potential. In analogy to the functional data, the clinical presentation of the LOF mutations is milder with only moderate intellectual disability, mild ataxia and focal seizures. In contrast, patients with GOF mutations show a more severe phenotype including generalized seizures.

In our bodies, genes are constantly turned on and off, regulated up and down. As exemplified by this study, the juxtaposition of activating and inactivating mutations allows important insights into the functioning of the affected genes and the understanding of the respective disease.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich
tilmann.schober@med.uni-muenchen.de