

Paper of the month, November 2014

Mutations in *STX1B*, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes.

Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, Muhle H, Suls A, Lemke JR, de Kovel CG, Thiele H, Konrad K, Kawalia A, Toliat MR, Sander T, Rüschenhoff F, Caliebe A, Nagel I, Kohl B, Kecskés A, Jacmin M, Hardies K, Weckhuysen S, Riesch E, Dorn T, Brilstra EH, Baulac S, Møller RS, Hjalgrim H, Koeleman BP; EuroEPINOMICS RES Consortium, Jurkat-Rott K, Lehman-Horn F, Roach JC, Glusman G, Hood L, Galas DJ, Martin B, de Witte PA, Biskup S, De Jonghe P, Helbig I, Balling R, Nürnberg P, Crawford AD, Esguerra CV, Weber YG, Lerche H.

Nat Genet. 2014 Dec;46(12):1327-32. doi: 10.1038/ng.3130. Epub 2014 Nov 2.

Fieberkrämpfe zählen zu den häufigsten Notfällen in Kindesalter. Der Zusammenhang zwischen Fieber und Krampfanfällen ist bereits seit Jahrtausenden bekannt, so schrieb Hippokrates um 400 v. Chr: „Konvulsionen bei Kindern treten bei akutem Fieber auf, meist bis zum 7. Lebensjahr. Ältere Kinder und Erwachsene werden nicht mehr im Fieber von Krämpfen erfasst, außer beim Auftreten sehr schwerer Symptome.“ Leider ist unser Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bislang vollkommen unzureichend. Entsprechend unklar ist beispielsweise auch der Stellenwert einer anti-epileptischen Prophylaxe, dies liegt nicht zuletzt am Fehlen verlässlicher molekularer Biomarker, welche die klinischen Parameter bei der Risikostratifizierung ergänzen könnten.

Es gibt eine genetische Disposition zu Fieberkrämpfen, insofern stellen sich folgende Fragen: Existieren familiäre Subtypen, die Mendelschen Erbgängen folgen? Und wenn ja: welche Rolle spielen die entsprechenden Gene im Kollektiv der sporadischen Fälle? Die Gruppe um Holger Lerche vom Forschungsverbund IonNeurONet hat sich mit dieser Thematik beschäftigt. In einer großen Familie konnten sie bei Patienten mit Fieber-assoziierten Epilepsie-Syndromen heterozygote Mutationen in einem Gen namens *STX1B* identifizieren, welche zu einem vorzeitigen Stoppcodon führt. Bei der Analyse weiterer Patienten fanden sich Mutationen im selben Gen in fünf zusätzlichen Familien. Der kausale Zusammenhang zwischen *STX1B*-Mutationen und Fieber-assoziierten Epilepsien konnte funktionell im Zebrafisch bestätigt werden: Knockdown von *STX1B* führt bei diesen zu Temperatur-abhängigen epileptoformen Ereignissen. Die Ereignisse können durch Expression des vollständigen, aber nicht des mutierten humanen Gens wieder unterdrückt werden. Die Arbeit ist nicht zuletzt wichtig, weil mit *STX1B* erstmals ein Protein mit Fieber-assoziierten Epilepsien assoziiert wurde, welches in der präsynaptische Transmitter-Freisetzung eine Rolle spielt und diese Signalwege so in den Fokus rückt.

Es stellt sich nun natürlich die Frage nach der Relevanz von *STX1B* bei den häufigeren nicht-familiären Fieberkrämpfen. Dies sollte in Zukunft in größeren Kollektiven untersucht werden.



Febrile seizures are among the most common emergencies seen in children. The relationship between fever and seizures has been known for thousands of years. Hippocrates wrote as early as 400 BC: “Convulsions occur to children if acute fever be present. These complaints occur most readily to children, who are very young up to their seventh year; older children and adults are not equally liable to be seized with convulsions.” Unfortunately, our understanding of the underlying mechanisms is only fragmental. Among other things, the role of anti-epileptic prophylaxis is unclear. This is partly due to the lack of reliable molecular biomarkers, which are complimentary to known clinical parameters and could enable proper risk stratification.

There is a genetic predisposition to febrile seizures, which raises the following questions: Are there familiar subtypes which follow the Mendelian inheritance? And if so, what role do these genes play in the more common sporadic cases? The group around Holger Lerche from IonNeurONet has tackled this issue. They were able to identify heterozygous mutations in a gene called *STX1B* in the affected members of a large family with fever-associated epilepsy syndromes. Subsequent analyses yielded patients with *STX1B* mutations in five additional families. On a functional basis, they confirmed the causal relationship between *STX1B* mutations and fever-associated seizures in zebrafish: Knockdown of *STX1B* leads to temperature dependent seizure-like behavior and epileptiform discharges. Wild type but not mutated human protein rescued the effects of *STX1B* knockdown. Interestingly, *STX1B* plays a role in the presynaptic release machinery. These pathways were previously not known to be linked with fever-associated seizures.

The question remains whether *STX1B* also plays a role in more common non-familial febrile convulsions. Although this seems likely, it needs to be tested in the future in larger populations.

Comment by

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