RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QI/2025 – Treat-ION

The severity of SLC1A2-associated neurodevelopmental disorders correlates with transporter dysfunction

EBioMedicine. 2025 Apr. *>>Pubmed-Link<<*

Peter Kovermann, Allan Bayat, Christina D Fenger, Lisette Leeuwen, Artem Borovikov, Artem Sharkov, Virginie Levrat, Gaetan Lesca, Laurence Perrin, Jonathan Levy, Christoph Fahlke, Rikke S Møller, Anders A Jensen

---

EAAT2 ist der wichtigste Glutamattransporter im menschlichen Gehirn und spielt eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung. In der vorliegenden Studie wurden 18 Personen mit 13 verschiedenen Varianten des *SLC1A2*-Gens untersucht, die alle neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen; untersucht wurde, wie diese Genvarianten die Funktion des EAAT2-Transporters beeinflussen.

Dabei zeigte sich, dass 10 der 13 Varianten die EAAT2-Funktion oder -Expression deutlich veränderten. Diese Veränderungen wurden in drei Kategorien eingeteilt: (i) vollständiger Funktionsverlust (F249Sfs∗17, A432D, A439V, c.1421+1G>C), (ii) leichter Funktionsgewinn des Anionenkanals (I276S, G360A) und (iii) gemischter Transportverlust/Funktionsgewinn des Anionenkanals (G82R, L85R, L85P, P289R). Jede Kategorie ist mit unterschiedlichen klinischen Symptomen und Schweregraden verbunden. Im Gegensatz dazu bewirkten die Varianten L37P, H542R und I546T keine signifikanten Veränderungen der EAAT2-Expression oder -Funktion.

Die beobachteten Zusammenhänge zwischen genetischer Veränderung, deren funktionellen Effekten und den klinischen Phänotypen, die durch die verschiedenen Varianten hervorgerufen werden, liefern wertvolle Erkenntnisse für zukünftige Vorhersagen über den Verlauf und den Schweregrad von *SLC1A2*-assoziierten neurologischen Entwicklungsstörungen. Darüber hinaus könnten diese Zusammenhänge zwischen varianteninduzierten Veränderungen der EAAT2-Funktion und phänotypischen Merkmalen dazu beitragen, gezielte und personalisierte Behandlungen für diese Störungen zu entwickeln.

Autor: Christoph Fahlke
Kontakt: c.fahlke@fz-juelich.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QI/2025 – Treat-ION

The severity of SLC1A2-associated neurodevelopmental disorders correlates with transporter dysfunction

EBioMedicine. 2025 Apr. >>Pubmed-Link<<

Peter Kovermann, Allan Bayat, Christina D Fenger, Lisette Leeuwen, Artem Borovikov, Artem Sharkov, Virginie Levrat, Gaetan Lesca, Laurence Perrin, Jonathan Levy, Christoph Fahlke, Rikke S Møller, Anders A Jensen

---

EAAT2 is the most important glutamate transporter in the human brain and plays a central role in signal transmission. In the present study, 18 individuals with 13 different variants of the *SLC1A2* gene, all of whom have neurological developmental disorders, were examined to determine how these gene variants influence the function of the EAAT2 transporter.

The results showed that 10 of the 13 variants significantly altered EAAT2 function or expression. These changes were divided into three categories: (i) complete loss of function (F249Sfs∗17, A432D, A439V, c. 1421+1G>C), (ii) slight gain of anion channel function (I276S, G360A), and (iii) mixed transport loss/gain of anion channel function (G82R, L85R, L85P, P289R). Each category is associated with different clinical symptoms and degrees of severity. In contrast, the variants L37P, H542R, and I546T did not cause significant changes in EAAT2 expression or function.

The observed associations between genetic alteration, its functional effects, and the clinical phenotypes caused by the different variants provide valuable insights for future predictions about the course and severity of *SLC1A2*-associated neurodevelopmental disorders. Furthermore, these associations between variant-induced changes in EAAT2 function and phenotypic traits could contribute to the development of targeted and personalized treatments for these disorders.

Author: Christoph Fahlke
Contact: c.fahlke@fz-juelich.de