

## 5. Zusammenfassung

Studien bei Mäusen mit genetischer Inaktivierung von Selenoprotein P in unserem Labor deuten auf eine bisher unbekannte Rolle von Selenoproteinen für die Funktion des Gehirns hin. Weitere Studien bei transgenen Mäusen mit Inaktivierung der Biosynthese von Selenoproteinen in Nervenzellen sprechen außerdem für spezifische Funktionen von Selenoproteinen bei der Gehirnentwicklung. Zur Auswirkung von Störungen der Selenoproteinsynthese auf das Gehirn und die neuronale Funktion des Menschen gibt es bisher keine Untersuchungen.

Ein Patientenkollektiv aus Kindern mit angeborener, therapieresistenter Epilepsie und veränderten Selenwerten im Blut, zeigte eine erhebliche Besserung der Symptomatik bei adäquater Selensubstitution. Unter der Hypothese, dass ein Defekt in der Selenoproteinbiosynthese für ihre neuronalen Ausfälle verantwortlich sein könnte, war es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Gene dieser Patienten für Selenoprotein P sowie für vier weitere essentielle Faktoren des Selenocystein-Metabolismus auf Mutationen hin zu untersuchen. Es handelte sich dabei um den Selenocystein-spezifischen Elongationsfaktor EFSec, die in die Selenocystein-Insertion involvierten Proteine SBP2 und RPL30, sowie die am Abbau von Selenocystein beteiligte  $\beta$ -Lyase SclY. Die Mutationsanalyse erfolgte anhand der Amplifikation und Sequenzierung der entsprechenden DNA-Abschnitte sowie mittels eines Vergleichs dieser Patientensequenzen mit gesunden Kontrollen und mit veröffentlichten Referenzsequenzen. Diese Arbeit galt der Analyse offener Leseraster; entsprechende Promotorstudien stehen noch aus.

Neben drei stillen Mutationen in EFSEC und mehreren heterozygoten Basenaustauschen in nicht kodierenden Regionen der Exons von EFSEC, SBP2 und RPL30 wurden auch einige Polymorphismen in SEPP und SCLY gefunden, die als SNPs mit erheblicher Heterozygotenfrequenz in der Literatur bereits bekannt sind. Obwohl ein Krankheitswert all dieser Veränderungen unwahrscheinlich ist, bleibt ihre Relevanz in Verbindung mit weiteren Mutationen im Rahmen einer Compound Heterozygotie nicht auszuschließen und sollte bei nachfolgenden Studien berücksichtigt werden.

Daneben wurde eine Reihe bisher unbekannter Polymorphismen gefunden:

Im Gen für EFSEC wurde bei einem der hier untersuchten Patienten ein Basenaustausch entdeckt, der einen Aminosäureaustausch zur Folge hat. Seine Bedeutung für den Phänotyp des betroffenen Patienten sollte Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

Zwei andere zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit unbekannte Polymorphismen wurden in SBP2 festgestellt. Da sie sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollen zu finden waren, stellen sie mit großer Wahrscheinlichkeit Normvarianten dar.

Schließlich konnte bei zwei der untersuchten Patienten eine Deletion von vier Basenpaaren im 3' untranslatierten Bereich von SEPP gefunden werden. Im Gegensatz zu Kontrollen, welche die gleiche Deletion aufwiesen, besaßen diese Patienten ebenfalls im Gen von SEPP einen bzw. zwei weitere Polymorphismen, bei denen es sich um bekannte SNPs handelt. Da bei einer Kombination solcher Veränderungen, auch hier im Sinne einer Compound Heterozygotie, Folgen für den Phänotyp denkbar sind, sollten weitere Experimente ihre Relevanz für die Symptomatik der beschriebenen Patienten klären.