

## Paper of the month, April 2015

Acrofacial Dysostosis, Cincinnati Type, a Mandibulofacial Dysostosis Syndrome with Limb Anomalies, Is Caused by *POLR1A* Dysfunction

Weaver KN, Watt KE, Hufnagel RB, Navajas Acedo J, Linscott LL, Sund KL, Bender PL, König R, Lourenco CM, Hehr U, Hopkin RJ, Lohmann DR, Trainor PA, Wiczorek D, Saal HM.

Am J Hum Genet. 2015 May 7;96(5):765-74. Epub 2015 Apr 23.

---

Ribosomopathien sind faszinierende Erkrankungen. Bei der Bildung der Ribosomen spielen mehrere Hundert Faktoren eine Rolle, unter anderem alle drei RNA-Polymerasen. Bislang sind über ein Dutzend monogenetische Erkrankungen beschrieben, welche auf Veränderungen eines dieser Faktoren beruhen. Dazu gehören u.a. Diamond-Blackfan-Anämie, Shwachman-Diamond-Syndrom oder Treacher-Collins-Syndrom. Diese Erkrankungen weisen oft Auffälligkeiten im Skelettsystem auf, ferner finden sich Störungen in der Blutbildung und im Immunsystem sowie eine Neigung zu Krebserkrankungen. Darüber hinaus zeigen die Patienten jedoch sehr vielfältige und teilweise sehr spezifische Phänotypen für einen so fundamentalen Prozess wie die Proteinsynthese.

Jede neu identifizierte Ribosomopathie führt zu einem besseren Verständnis der Regulation dieses wichtigen biologischen Vorganges. Die wichtigsten bekannten Regulationsmechanismen kann man grundsätzlich in drei Gruppen einteilen: 1.) eine zeitlich und räumlich differenzierte Expression der entsprechenden ribosomalen Proteine. Dies ist interessanterweise ein evolutionär relativ neuer Mechanismus von höheren Organismen mit entsprechend großem Bedarf an zellulärer Spezialisierung. 2.) Extraribosomale Funktionen der entsprechenden ribosomalen Bausteine. 3.) Selektive Translation bestimmter mRNAs.

Eine Gruppe um Dagmar Wiczorek aus dem FACE-Netzwerk beschreibt aktuell eine neue Ribosomopathie. Die drei vorgestellten Patienten weisen ein kranioskelettales Malformationssyndrom auf, eine sog. Akrofaziale Dysostose. Alle Patienten haben heterozygote Mutationen in einem Gen namens *POLR1A*. Dieses kodiert für eine Untereinheit der RNA-Polymerase I und weist funktionelle Ähnlichkeit zu *POLR1C* und *POLR1D* auf. Diese Gene wiederum sind als Ursache des phänotypisch ähnlichen Treacher-Collins-Syndrom bekannt. Im Zebrafisch konnte die Gruppe eine ausgeprägte zeitlich und räumlich differenzierte Expression während der Embryonalentwicklung zeigen. Weitgehender Expressionsverlust durch *POLR1A*-Knockdown resultierte in kranioskelettalen Fehlbildungen, die menschlichem Phänotyp ähneln. Darüber hinaus hat *POLR1A* wichtige extraribosomale Funktionen: Verlust von *POLR1A* verursacht p53-Aktivierung und nachfolgend Zelltod. Die Arbeit erklärt so anschaulich wesentliche Regulationsmechanismen der Ribosomen und zeigt, wie seltene Erkrankungen beim Verständnis fundamentaler biologischer Prozesse helfen können.

Ribosomopathies are fascinating disorders. Several hundred different factors are involved in ribosome biogenesis, including all three RNA polymerases. To date, more than a dozen monogenic diseases have been linked to changes in any of these factors. These disorders include Diamond-Blackfan anemia, Shwachman-Diamond syndrome and Treacher Collins syndrome. Patients with ribosomopathies typically have abnormalities in the skeletal system, moreover they show defective hematopoiesis, immune dysregulation and a predisposition to cancer. At the other hand, the different diseases also have very diverse and very specific phenotypes for such a fundamental process like protein synthesis.

Each newly identified ribosomopathy helps us to better understand the regulation of this important biological process. The major regulatory mechanisms can be divided into three groups: 1) temporally and spatially differentiated expression of the corresponding ribosomal proteins. 2) Extraribosomal functions of the corresponding ribosomal components. 3) Selective translation of specific mRNAs.

Dagmar Wieczorek and colleagues from FACE network currently describe a new ribosomopathy. All three presented patients have a cranioskeletal malformation syndrome, acrofacial dysostosis. Exome sequencing identified heterozygous mutations in a gene called *POLR1A*. This gene encodes for a subunit of RNA polymerase I and shows functional similarity to *POLR1C* and *POLR1D*. Both these genes are known to be the cause of the phenotypically similar Treacher Collins syndrome. In zebrafish, the group was able to show a temporally and spatially differentiated expression during embryonic development. Loss of *POLR1A* expression resulted in cranioskeletal malformations similar to the human phenotype. Moreover *POLR1A* has important extraribosomal functions: loss of *POLR1A* causes p53 activation and subsequently cell death.

The work explains novel basic mechanisms regulating the ribosome function and nicely shows how rare diseases can help us in the understanding of fundamental biological processes.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich  
[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)