

Paper of the month, July 2014

Mutation of POC1B in a Severe Syndromic Retinal Ciliopathy.

Beck BB, Phillips JB, Bartram MP, Wegner J, Thoenes M, Pannes A, Sampson J, Heller R, Göbel H, Koerber F, Neugebauer A, Hedergott A, Nürnberg G, Nürnberg P, Thiele H, Altmüller J, Toliat MR, Staubach S, Boycott KM, Valente EM, Janecke AR, Eisenberger T, Bergmann C, Tebbe L, Wang Y, Wu Y, Fry AM, Westerfield M, Wolfrum U, Bolz HJ.

Hum Mutat. 2014 Jul 17. doi: 10.1002/humu.22618. [Epub ahead of print]

Die systematische Einteilung von Erkrankungen nach ihrem Phänotyp ist eine wesentliche Grundlage der modernen Medizin. Diese Einteilungen können durch ein zunehmendes Verständnis der Pathophysiologie jedoch überholt werden. Aktuell kann dies regelmäßig bei angeborenen Erkrankungen beobachtet werden, bei denen neue genetische Veränderungen traditionelle Entitäten in Frage stellen. Ein gutes aktuelles Beispiel hierfür ist eine interessante Arbeit aus dem Hope2-Netzwerk.

Retinale Dystrophien sind eine wichtige Ursache der Erblindung und mit einer Gesamt-Prävalenz von etwa 1/3000 relativ häufig. Sowohl phänotypisch als auch genotypisch besteht jedoch eine große Heterogenität, kausale Mutationen in über 100 Genen wurden bislang beschreiben. Wichtige klinische Entitäten sind die schwere Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, Retinitis pigmentosa und die kongenitale Leber-Amaurose. Interessanterweise können Mutationen im selben Gen sich klinisch unterschiedlich manifestieren, so kann es beispielsweise bei *RPGRIP1*-Mutationen zu jeder der drei genannten Formen kommen. Darüber hinaus treten retinale Dystrophien regelmäßig im Rahmen von syndromalen Erkrankungen auf.

Beck und Kollegen beschreiben nun eine neue Form der syndromalen retinalen Dystrophie, verursacht durch eine Mutation in *POC1B*. Die Patienten haben eine kongenitale Leber-Amaurose, weiterhin die zentralnervöse Entwicklungsstörung Joubert-Syndrom - sowie eine polyzystische Nierenerkrankung. *POC1B* ist wichtig für Ziliogenese & Zentromer-Integrität, u.a. in der humanen und murinen Retina. Darüber führt ein Knockdown von *POC1B* im Zebrafisch-Modell analog zu den Patienten zu einer polyzystischen Nierenerkrankung.

Interessanterweise beschreibt eine andere Gruppe in einer zeitgleich erschienenen Arbeit die identische Mutation im selben Gen – allerdings zeigen diese Patienten eine nicht-syndromale schwere Zapfen-Stäbchen-Dystrophie.

Der Vergleich der beiden Studien zeigt beispielhaft die Schwierigkeiten einer Definition von Krankheitsentitäten bei komplexen Genotyp-Phänotyp-Beziehungen. Arbeiten wie die vorliegende sollten helfen, diese neu zu definieren, um sowohl dem Phänotyp als auch dem Genotyp gerecht zu werden.

The systematic classification of diseases according to their phenotype plays an important role in modern medicine. However, a growing understanding of the underlying pathophysiology can challenge these classifications. Currently, this can be regularly observed in the case of congenital diseases and newly identified mutations. An interesting work from the Hope2 network provides an appropriate example.

Retinal dystrophies are a major cause of blindness and relatively frequent with an overall prevalence of about 1/3000. They are a very heterogeneous group, both phenotypically and genetically. Until now, causative mutations in over 100 different genes have been described. Important clinical entities are the infantile severe cone-rod dystrophy, retinitis pigmentosa and Leber congenital amaurosis. Interestingly, mutations in the same gene can result in different clinical presentations, e.g. any of the three forms mentioned above can be caused by *RPGRIP1* mutations. In addition, retinal dystrophies appear regularly in the context of syndromic diseases.

Beck and colleagues describe a new form of syndromic retinal dystrophy caused by a mutation in *POC1B*. The patients have a Leber congenital amaurosis, Joubert syndrome and a polycystic kidney disease. *POC1B* is important for ciliogenesis & centromere integrity, among other sites in the human and murine retina. Furthermore knockdown of *POC1B* in zebrafish induces polycystic kidney disease comparable to the patients.

Interestingly, another group describes the identical mutation in the same gene in a simultaneously published paper – however, these patients show a non-syndromic severe cone-rod dystrophy. The comparison of the two studies shows us the difficulty of defining disease entities with complex genotype-phenotype relationships. For the future, such studies should help to define new entities that better integrate both the phenotype and the genotype data.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich