

## Paper of the month, September 2016

Absence of the Autophagy Adaptor SQSTM1/p62 Causes Childhood-Onset Neurodegeneration with Ataxia, Dystonia, and Gaze Palsy

Tobias B. Haack, Erika Ignatius, Javier Calvo-Garrido, Arcangela Iuso, Pirjo Isohanni, Camilla Maffezzini, Tuula Lönnqvist, Anu Suomalainen, Matteo Gorza, Laura S. Kremer, Elisabeth Graf, Monika Hartig, Riccardo Berutti, Martin Paucar, Per Svenningsson, Henrik Stranneheim, Göran Brandberg, Anna Wedell, Manju A. Kurian, Susan A. Hayflick, Paola Venco, Valeria Tiranti, Tim M. Strom, Martin Dichgans, Rita Horvath, Elke Holinski-Feder, Christoph Freyer, Thomas Meitinger, Holger Prokisch, Jan Senderek, Anna Wredenberg, Christopher J. Carroll, and Thomas Klopstock

The American Journal of Human Genetics 99, 16 Sept 01

---

Die diesjährige Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Yoshinori Ōsumi verdeutlicht die Bedeutung der Autophagie in der medizinischen Forschung. Sie ist ein wichtiger Mechanismus für Abbau und Wiederverwertung nicht mehr erforderlicher Zellbestandteile. Störungen der Regulation dieses Mechanismus spielen eine Rolle bei Erkrankungen wie Diabetes, neurodegenerativen Erkrankungen sowie Krebs. Auch bei seltenen Erkrankungen kann Autophagie ein wichtiger Faktor sein. Dies verdeutlicht die Publikation aus dem mitoNET.

Die Forscher zeigen eine Verbindung zwischen dem Autophagie-assoziierten Gen SQSTM1 (auch p62) und neurodegenerativen Erkrankungen. Mithilfe des whole exome sequencing konnten sie bei 9 Patienten mit bislang ungeklärter genetischer Ursache Mutationen im SQSTM1-Gen nachweisen. Die Patienten erkrankten im Kindes- oder Jugendalter an Gangunsicherheiten, Ataxien, Dysarthrie (eine zentral-organische Sprechstörung), Blickparesen und/oder kognitiven Einbußen. Einige der Patienten zeigen Auffälligkeiten der mitochondrialen ATP-Produktion bzw. in der Atmungskette. SQSTM1 wird durch zellulären Stress aktiviert und steuert die selektive Autophagie, zum Beispiel bei Bakterieninfektion, Ansammlung von Proteinaggregaten oder beschädigten Mitochondrien. Für Zellen des Nervensystems scheint dieser Prozess essentiell zu sein, da diese durch ihren postmitotischen Zustand besonders auf die Beseitigung und das Recycling beschädigter Organellen oder missgefalteter Proteine angewiesen sind. Dies spiegelt sich in den vor allem neurologischen Auffälligkeiten der untersuchten Patienten wider.

Die Arbeit zeigt sehr schön, welche vielfältigen Auswirkungen eine Beeinträchtigung eines Autophagie-assoziierten Genes haben kann. Das hier untersuchte Gen konnte bereits mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise ALS, Myopathien, Knochenerkrankungen und Krebs assoziiert werden. Deshalb lohnt es sich, bei Patienten, deren Erkrankung bislang keine bekannte genetische Ursache aufweist, diesen Stoffwechselweg genauer zu untersuchen.

---

## Paper of the month, September 2016

Absence of the Autophagy Adaptor SQSTM1/p62 Causes Childhood-Onset Neurodegeneration with Ataxia, Dystonia, and Gaze Palsy

Tobias B. Haack, Erika Ignatius, Javier Calvo-Garrido, Arcangela Iuso, Pirjo Isohanni, Camilla Maffezzini, Tuula Lönnqvist, Anu Suomalainen, Matteo Gorza, Laura S. Kremer, Elisabeth Graf, Monika Hartig, Riccardo Berutti, Martin Paucar, Per Svenningsson, Henrik Stranneheim, Göran Brandberg, Anna Wedell, Manju A. Kurian, Susan A. Hayflick, Paola Venco, Valeria Tiranti, Tim M. Strom, Martin Dichgans, Rita Horvath, Elke Holinski-Feder, Christoph Freyer, Thomas Meitinger, Holger Prokisch, Jan Senderek, Anna Wredenberg, Christopher J. Carroll, and Thomas Klopstock

The American Journal of Human Genetics 99, 16 Sept 01

---

This year's award of the Nobel prize in medicine to Yoshinori Ōsumi emphasizes the importance of autophagy in medical research. It is an important mechanism in the degradation and recycling of cell parts which are no longer required. Disorders of this process play a role in a variety of diseases such as diabetes, neurodegenerative disorders and cancer. Autophagy can be a crucial factor in rare diseases as well, which is underlined by the publication of the mitoNET network.

The scientists establish a connection between the autophagy-associated gene SQSTM1 (also p62) and neurodegenerative diseases. In 9 patients with different neurodegenerative disorders but without genetic diagnosis they were able to detect a mutation in the SQSTM1 gene by whole exome sequencing. The patients suffer from gait abnormalities, ataxia, dysarthria, oculomotor apraxia and/or cognitive decline since their early childhood or adolescence. Some patients show abnormalities in the mitochondrial ATP production or in the respiratory chain. SQSTM1 is activated upon cellular stress such as bacterial infection, protein aggregation or damaged mitochondria. It selectively regulates autophagy. For cells of the neuronal system this process seems to be essential as these postmitotic cells are especially dependent on the disposal and recycling of damaged cellular organelles or aggregated proteins. This is reflected by the mainly neurological anomalies of the examined patients.

This publication underlines the diverse effects which can be associated with the impairment of an autophagy-associated gene. The gene examined in this publication is already associated with other diseases such as ALS, myopathies, skeletal defects and cancer. Thus it is worthwhile to examine this metabolic pathway in patients who have a disease without known genetic background.

---

Comment by

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

[susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de](mailto:susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de); [tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)