

Paper of the month, September 2019

SSBP1 mutations cause mtDNA depletion underlying a complex optic atrophy disorder

The Journal of Clinical Investigation 2019 Sep 24. doi: 10.1172/JCI128514. [Epub ahead of print]

Del Dotto V, Ullah F, Di Meo I, Magini P, Gusic M, Maresca A, Caporali L, Palombo F, Tagliavini F, Baugh EH, Macao B, Szilagyi Z, Péron C, Gustafson MA, Khan K, La Morgia C, Barboni P, Carbonelli M, Valentino ML, Liguori R, Shashi V, Sullivan JA, Nagaraj S, El-Dairi M, Iannaccone A, Cutcutache I, Bertini E, Carozzo R, Emma F, Diomedi-Camassei F, Zanna C, Armstrong M, Page MJ, Boesch S, Wortmann SB, Kopajtich R, Stong N, Sperl W, Davis E, Copeland WC, Seri M, Falkenberg M, Prokisch H, Katsanis N, Tiranti V, Pippucci T, Carelli V.

Das "Single strand binding protein 1" (SSBP1) ist ein Schlüsselprotein für die Replikation der mitochondrialen DNA (mtDNA). Zusammen mit der DNA-Polymerase POLG und der Helikase Twinkle bildet es das "minimale" Replisom. Die Komponenten des mitochondrialen Replisoms sowie der „salvage pathways“, die eine ausgewogene Verfügbarkeit von Nukleotiden gewährleisten, haben eine zweifache Bedeutung. Erstens sind diese Proteine für die Replikation von mtDNA verantwortlich, eine in den letzten Jahren viel diskutierte Aufgabe, und stellen somit entscheidende Faktoren für die Biologie dieser Organellen dar. Und zweitens hat sich in den letzten 3 Jahrzehnten herausgestellt, dass die meisten dieser Proteine auch humanpathologische Bedeutung haben. Demnach haben Mutationen in diesen Genen das Potenzial die mtDNA-Replikation zu beeinträchtigen, was zur Depletion mitochondrialer DNA führt und meist sehr schwere und tödliche Erkrankungen des Kindesalters hervorruft.

Ebenso können allelische Mutationen in den gleichen Genen mit der Zeit auch zu einer Anhäufung von mtDNA-Fehlern in post-mitotischem Gewebe führen, insbesondere zu multiplen mtDNA-Deletionen in Muskeln und im Gehirn. Bei solchen Erkrankungen handelt es sich um spät einsetzende Phänotypen, die von einer chronisch-progressiven externen Ophthalmoplegie (CPEO) dominiert werden und unter Umständen auch mit einer Multisystembeteiligung verbunden sein können.

Obwohl SSBP1 eines der ersten untersuchten Schlüsselproteine ist, fehlte es seit rund 30 Jahren in der Liste der Gene, die mit den mitochondrialen Erkrankungen aus der Gruppe der „mtDNA maintenance defects“ assoziiert sind. Die vorliegende Arbeit (und weitere Veröffentlichungen in der gleichen Journal-Ausgabe) zeigt, dass eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Optikus-Atrophien sowie eine Transplantations-pflichtige Niereninsuffizienz bei Erwachsenen mit dominanten und bei Kindern mit rezessiven SSBP1-Mutationen auftreten kann.

Die aktuelle Studie wurde in internationaler Zusammenarbeit und mit mitoNET-Partnern durchgeführt. Die Forschungsarbeit umfasste Untersuchungen von Patienten-Geweben und Fibroblasten-Zelllinien, sowie in-vitro-Experimente. Die Autoren verdeutlichen mit den Ergebnissen, dass die identifizierten SSBP1-Mutationen zu einer reduzierten Effizienz der mtDNA-Replikation und einer teilweisen mtDNA-Depletion führen. Dies bedingt in den meisten Fällen eine funktionelle Beeinträchtigung der Mitochondrien.

Kommentar von: Holger Prokisch

Paper of the month, September 2019

SSBP1 mutations cause mtDNA depletion underlying a complex optic atrophy disorder

The Journal Clinical Investigation 2019 Sep 24. pii: 128514. doi: 10.1172/JCI128514. [Epub ahead of print]

Del Dotto V, Ullah F, Di Meo I, Magini P, Gusic M, Maresca A, Caporali L, Palombo F, Tagliavini F, Baugh EH, Macao B, Szilagyi Z, Péron C, Gustafson MA, Khan K, La Morgia C, Barboni P, Carbonelli M, Valentino ML, Liguori R, Shashi V, Sullivan JA, Nagaraj S, El-Dairi M, Iannaccone A, Cutcutache I, Bertini E, Carrozzo R, Emma F, Diomedi-Camassei F, Zanna C, Armstrong M, Page MJ, Boesch S, Wortmann SB, Kopajtich R, Stong N, Sperl W, Davis E, Copeland WC, Seri M, Falkenberg M, Prokisch H, Katsanis N, Tiranti V, Pippucci T, Carelli V.

Single strand binding protein 1 (SSBP1) is a key protein for replication of mitochondrial DNA, which together with the replicative polymerase POLG and the helicase Twinkle constitutes the “minimal” replisome. The components of mitochondrial replisome, as well as of the salvage pathways maintaining a balanced availability of nucleotides, have a two-fold relevance.

First, these proteins are instrumental to replicate mtDNA, a task that has been hotly debated in recent years, key to the biology of these organelles. Second, due to such a crucial role, the large majority of these proteins have been involved in human pathology over the last 3 decades. It is now clear that pathogenic mutations in these genes have the potential to impair mtDNA replication leading to depletion of mitochondrial genomes, usually expressed as very severe and lethal infantile phenotypes. At the same time, allelic mutations in the same genes may also lead to slow accumulation of mtDNA errors over time in post-mitotic tissues, in particular multiple mtDNA deletions in muscle and brain. These disorders are late-onset phenotypes dominated by chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO), which may be associated or not to a wider multisystem involvement.

SSBP1, despite being one of the first candidates to be investigated, has been missing in the list of genes associated with mtDNA maintenance human diseases for about 30 years. Now this report (and more published in the same issue of the Journal) close the full circle by demonstrating that an optic atrophy spectrum disorder, including kidney insufficiency necessitating transplantation, affects adults due to dominant and children due to recessive SSBP1 mutations. The current paper, from an international collaboration including mitoNET partners, by studying patient-derived tissues, fibroblast cell lines and by *in vitro* experiments the authors provide mechanistic evidences that the identified *SSBP1* mutations lead to reduced efficiency of mtDNA replication and partial mtDNA depletion, reflected in most cases in functional mitochondrial impairment.

Comment by: Holger Prokisch