

Paper of the Quarter – Q III / 2020 – TreatHSP.net / mitoNET

Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia

Am J Hum Genet. 2020 Aug 6. [Epub 2020 Jul 23] [PubMed-Link](#)

Ralf A Husain, Mona Grimmel, Matias Wagner, J Christopher Hennings, Christian Marx, René G Feichtinger, Abdelkrim Saadi, Kevin Rostásy, Florentine Radelfahr, Andrea Bevot, Marion Döbler-Neumann, Hans Hartmann, Laurence Colleaux, Isabell Cordts, Xenia Kobeleva, Hossein Darvish, Somayeh Bakhtiari, Michael C Kruer, Arnaud Besse, Andy Cheuk-Him Ng, Diana Chiang, Francois Bolduc, Abbas Tafakhori, Shrikant Mane, Saghar Ghasemi Firouzabadi, Antje K Huebner, Rebecca Buchert, Stefanie Beck-Woedl, Amelie J Müller, Lucia Laugwitz, Thomas Nägele, Zhao-Qi Wang, Tim M Strom, Marc Sturm, Thomas Meitinger, Thomas Klockgether, Olaf Riess, Thomas Klopstock, Ulrich Brandl, Christian A Hübner, Marcus Deschauer, Johannes A Mayr, Penelope E Bonnen, Ingeborg Krägeloh-Mann, Saskia B Wortmann, Tobias B Haack

Humangenetische und neuropädiatrische Arbeitsgruppen aus Jena, Tübingen und München konnten Veränderungen im *HPDL*-Gen als Ursache für eine klinisch heterogene autosomal-rezessive neurologische Erkrankung identifizieren. Exom-Sequenzierungsstudien in 13 Familien ergaben bei insgesamt 17 Patienten bi-allelische Varianten in dem Single-Exon-Gen *HPDL*, welches ein Protein unbekannter Funktion mit Sequenzähnlichkeit zu 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase (*HPD*) kodiert.

Die Symptome reichen von einer bei Neugeborenen auftretenden schweren Entwicklungsverzögerung mit Befunden ähnlich einer mitochondrialen Enzephalopathie bis zu einer mildereren Manifestation bei Jugendlichen mit isolierter Hereditärer Spastischer Paraplegie (HSP). Dabei entwickelten alle Betroffenen im Laufe ihrer Erkrankung eine vornehmlich die Beine betreffende progressive spastische Bewegungsstörung. In Fibroblasten-Zelllinien von schwerer betroffenen Patienten zeigte sich eine signifikante HPDL-Reduktion, was darauf hinweist, dass die identifizierten Varianten in *HPDL* zu einem Verlust des HPDL-Proteins führen. Mittels bioinformatischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass *HPDL* ein mitochondriales Lokalisationssignal aufweist und durch zelluläre in vitro-Studien wurde eine mitochondriale Lokalisation nachgewiesen, wo es mutmaßlich eine Rolle im mitochondrialen Stoffwechsel spielt.

Zusammenfassend konnte durch genetische, bioinformatische und funktionelle Studien gezeigt werden, dass HPDL ein mitochondriales Protein ist, dessen Verlust zu einer klinisch variablen Form einer neurodegenerativen Erkrankung mit spastischer Bewegungsstörung führt.

Durch die diagnostische Exomsequenzierung konnte die gemeinsame genetische Ursache einer Erkrankung aufgedeckt werden, welche interessanterweise Krankheitszeichen von zwei seltenen Erkrankungsgruppen aufweisen kann: Mitochondriopathien und Hereditärer Spastischer Paraplegie. Da es bei anderen genetisch bedingten mitochondrialen Erkrankungen teilweise Ansätze für eine zielgerichtete medikamentöse oder diätetische Therapie gibt, könnten geplante Studien hinsichtlich des betroffenen Stoffwechselwegs und der Reaktionspartner des Proteins unter Umständen eine therapeutische Option aufzeigen.

Autor: Dr. med. Ralf Husain

Kontakt: Dr. med. Ralf Husain, Ralf.Husain@med.uni-jena.de;

Dr. med. Tobias Haack, tobias.haack@med.uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – Q III / 2020 – TreatHSP.net / mitoNET

Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia

Am J Hum Genet. 2020 Aug 6. [Epub 2020 Jul 23] [PubMed-Link](#)

Ralf A Husain, Mona Grimmel, Matias Wagner, J Christopher Hennings, Christian Marx, René G Feichtinger, Abdelkrim Saadi, Kevin Rostásy, Florentine Radelfahr, Andrea Bevot, Marion Döbler-Neumann, Hans Hartmann, Laurence Colleaux, Isabell Cordts, Xenia Kobeleva, Hossein Darvish, Somayeh Bakhtiari, Michael C Kruer, Arnaud Besse, Andy Cheuk-Him Ng, Diana Chiang, Francois Bolduc, Abbas Tafakhori, Shrikant Mane, Saghar Ghasemi Firouzabadi, Antje K Huebner, Rebecca Buchert, Stefanie Beck-Woedl, Amelie J Müller, Lucia Laugwitz, Thomas Nägele, Zhao-Qi Wang, Tim M Strom, Marc Sturm, Thomas Meitingner, Thomas Klockgether, Olaf Riess, Thomas Klopstock, Ulrich Brandl, Christian A Hübner, Marcus Deschauer, Johannes A Mayr, Penelope E Bonnen, Ingeborg Krägeloh-Mann, Saskia B Wortmann, Tobias B Haack

Genetic and neuropaediatric research groups from Jena, Tübingen and Munich have identified changes in the *HPDL* gene as the cause of a clinically heterogeneous autosomal recessive neurological disease. Exome sequencing studies in 13 families revealed bi-allelic variants in 17 patients altogether in the single-exon gene *HPDL*, which encodes a protein of unknown function with sequence similarity to 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (*HPD*).

Clinical presentation ranged from severe developmental delay in neonates with findings similar to mitochondrial encephalopathy, to milder manifestation in adolescents with isolated hereditary spastic paraplegia (HSP). In the course of their illness, all affected individuals developed a progressive spastic movement disorder affecting primarily the legs.

In fibroblast cell lines from more severely affected patients a significant reduction of HPDL could be shown, indicating that the identified variants in *HPDL* lead to a loss of HPDL protein. Bioinformatic studies have shown that *HPDL* has a mitochondrial localisation signal. In vitro cellular studies show that *HPDL* localises to mitochondria, suggesting a role in mitochondrial metabolism.

Taken together, genetic, bioinformatics and functional studies have shown that HPDL is a mitochondrial protein whose loss leads to a clinically variable form of a neurodegenerative disease with spastic movement disorder.

Diagnostic exome sequencing has revealed the common genetic cause of a disease, which interestingly, may show signs of two rare disease groups: mitochondrial disease and Hereditary Spastic Paraplegia. Since there are some approaches for targeted drug or dietary therapy for other genetically determined mitochondrial diseases, planned studies with regard to the affected metabolic pathway and the reaction partners of the protein could possibly reveal a therapeutic option.

Author: Dr. med. Ralf Husain

Contact: Dr. med. Ralf Husain, Ralf.Husain@med.uni-jena.de ;

Dr. med. Tobias Haack, tobias.haack@med.uni-tuebingen.de