

Paper of the Quarter – Q1/2022 – mitoNET

DNAJC30 defect: a frequent cause of recessive Leber hereditary optic neuropathy and Leigh syndrome

Brain. 2022 Feb 10. >>[PubMed-Link](#)<<

Sarah L Stanton, Marketa Tesarova, Natalia L Sheremet, Claudia Catarino, Valerio Carelli, Elzbieta Ciara, Kathryn Curry, Martin Engvall, Leah R Fleming, Peter Freisinger, Katarzyna Iwanicka-Pronicka, Elzbieta Jurkiewicz, Thomas Klopstock, Mary K Koenig, Hana Kolářová, Bohdan Kousal, Tatiana Krylova, Chiara La Morgia, Lenka Nosková, Dorota Piekutowska-Abramczuk, Sam N Russo, Viktor Stránecký, Iveta Tóthová, Frank Träisk, Holger Prokisch

Diese Arbeit unter führender Beteiligung des mitoNET und des europäischen Mitochondrien-Projekts GENOMIT kippt, zusammen mit einer vorangegangenen Arbeit der Autor*innen, das Jahrzehnte alte Dogma, dass die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) eine ausschließlich auf mtDNA-Mutationen beruhende und entsprechend maternal vererbte Erkrankung ist. Stattdessen wurde zusätzlich eine neue, autosomal rezessiv vererbte Form von LHON (arLHON) identifiziert, verursacht durch biallelische *DNAJC30*-Varianten, die phänotypisch praktisch nicht von der klassischen LHON unterscheidbar ist.

In der vorliegenden Arbeit werden 24 neue LHON-Patient*innen beschrieben, die die homozygote p.Tyr51Cys-Mutation im *DNAJC30*-Gen tragen. Damit wird die Zahl berichteter Patienten fast verdoppelt. Die Patienten mit arLHON zeigen im Vergleich zur mütterlich vererbten Krankheit (mtLHON) ein etwas früheres Auftreten der Krankheit und eine höhere Rate von spontaner oder durch Idebenon-Therapie getriggerner Seherholung.

Darüber hinaus belegen zwei weitere Fälle im Kindes- und Erwachsenenalter die Verbindung von *DNAJC30*-Varianten mit dem Leigh-Syndrom. Dies erweitert das genetische Spektrum des Leigh-Syndroms, der häufigsten mitochondrialen Erkrankung im Kindesalter.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse den diagnostischen Nutzen der Sequenzierung von *DNAJC30* in Ergänzung zur mitochondrialen DNA bei klinisch vermuteter LHON und die Bedeutung der Berücksichtigung von *DNAJC30* bei der molekularen Diagnose des Leigh-Syndroms. Die neuen Erkenntnisse sind für die familiäre und prognostische Beratung von wesentlicher Bedeutung.

Autor: Thomas Klopstock, LMU Klinikum

Kontakt: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – Q1/2022 – mitoNET

DNAJC30 defect: a frequent cause of recessive Leber hereditary optic neuropathy and Leigh syndrome

Brain. 2022 Feb 10. >>[PubMed-Link](#)<<

Sarah L Stanton, Marketa Tesarova, Natalia L Sheremet, Claudia Catarino, Valerio Carelli, Elżbieta Ciara, Kathryn Curry, Martin Engvall, Leah R Fleming, Peter Freisinger, Katarzyna Iwanicka-Pronicka, Elżbieta Jurkiewicz, Thomas Klopstock, Mary K Koenig, Hana Kolářová, Bohdan Kousal, Tatiana Krylova, Chiara La Morgia, Lenka Nosková, Dorota Piekutowska-Abramczuk, Sam N Russo, Viktor Stránecký, Iveta Tóthová, Frank Träisk, Holger Prokisch

This work, with leading participation from mitoNET and the European mitochondrial project GENOMIT, together with a previous paper by the authors, overturns the decades-old dogma that Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) is a disease based exclusively on mtDNA mutations and correspondingly only maternally inherited. Instead, a new, autosomal recessive form of LHON (arLHON) was additionally identified, caused by biallelic *DNAJC30* variants, which is phenotypically virtually not distinguishable from classical LHON.

The present paper describes 24 new LHON patients carrying the homozygous p.Tyr51Cys mutation in the *DNAJC30* gene. This almost doubles the number of reported patients. The patients with arLHON show a slightly earlier onset of disease and a higher rate of spontaneous or idebenone-treated visual recovery compared to maternally inherited disease (mtLHON).

In addition, two further cases in child and adult age confirm the association of *DNAJC30* variants with Leigh syndrome. This expands the genetic spectrum of Leigh syndrome, the most common mitochondrial disorder in childhood.

In conclusion, the results highlight the diagnostic utility of sequencing *DNAJC30* in addition to mitochondrial DNA in clinically suspected LHON and the importance of considering *DNAJC30* in the molecular diagnosis of Leigh syndrome. The new findings are essential for familial and prognostic counselling.

Author: Thomas Klopstock, LMU Klinikum
Contact: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de