

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [mitoNET](#)

Pleiotropic effects of MORC2 derive from its epigenetic signature

Brain. 2026 Jan 8. Epub 2025 Apr 30. [>>Pubmed-Link<<](#)

Peymani F, Ebihara T, Smirnov D, Kopajtich R, Ando M, Bertini E, Carrozzo R, Diodato D, Distelmaier F, Fang F, Ghezzi D, Hempel M, Iwanicka-Pronicka K, Klopstock T, Stenton SL, Lamperti C, Liu Z, Murtazina A, Okamoto Y, Okazaki Y, Piekutowska-Abramczuk D, Rötig A, Ryzhkova O, Schlein C, Shagina O, Takashima H, Tsygankova PG, Zech M, Meitinger T, Shimura M, Murayama K, Prokisch H

Heterozygote Missense-Gain-of-Function-Mutationen in MORC2, einem Chromatin-Remodeler, verursachen ein Spektrum neurologischer Störungen. Es reicht von pädiatrischen neurologischen Entwicklungsstörungen wie dem Leigh-Syndrom und dem Cockayne-Syndrom bis hin zu spät auftretenden Neuropathien wie der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT). Die Mechanismen, die der phänotypischen Heterogenität zugrunde liegen, selbst bei Patienten mit denselben Mutationen, sowie die pleiotropen Effekte sind noch unbekannt. In dieser Studie wurde eine Multi-Omics-Analyse durchgeführt, die DNA-Methylierung, Transkriptome, Proteome und klinische Phänotypen von 53 MORC2-Patienten integrierte. Es wurde eine eindeutige MORC2-spezifische DNA-Methylierungs-Epesignatur identifiziert, die in verschiedenen Geweben konserviert und bei allen assoziierten Erkrankungen universell vorhanden ist. Die Epesignatur ist vorwiegend durch eine Promotor-Hypermethylierung gekennzeichnet, die zu einer Transkriptionsrepression der Zielgene führt und eine spezifische RNA-Signatur erzeugt.

Bemerkenswert ist, dass die gleichzeitige Promotor-Hypermethylierung und Herunterregulierung von drei krankheitsassoziierten Genen, ERCC8, NDUFAF2 und FKTN, mehrere biochemische und klinische Anomalien bei MORC2-Patienten erklärte. Das Ausschalten von NDUFAF2 ist für die Manifestation des Leigh-Syndroms verantwortlich, während die Unterdrückung von ERCC8 dysmorphe Merkmale hervorruft. Die Variabilität in der Signatur, sowohl was die Zusammensetzung der unterdrückten Gene als auch ihren Grad der Stilllegung betrifft, ist die Grundlage für die phänotypische Heterogenität und Pleiotropie. Der Grad der Methylierung des bidirektionalen Promotors ERCC8-NDUFAF2 erwies sich als Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung und unterschied CMT vom Leigh-Syndrom.

Wir gehen davon aus, dass epigenetische Variationen zur phänotypischen Heterogenität und Pleiotropie bei anderen Mendelschen Erkrankungen beitragen.

Autorin: Dr. Fatemeh Peymani

Kontakt: fatemeh.peymani@helmholtz-munich.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [mitoNET](#)

Pleiotropic effects of MORC2 derive from its epigenetic signature

Brain. 2026 Jan 8. Epub 2025 Apr 30. [>>Pubmed-Link<<](#)

Peymani F, Ebihara T, Smirnov D, Kopajtich R, Ando M, Bertini E, Carrozzo R, Diodato D, Distelmaier F, Fang F, Ghezzi D, Hempel M, Iwanicka-Pronicka K, Klopstock T, Stenton SL, Lamperti C, Liu Z, Murtazina A, Okamoto Y, Okazaki Y, Piekutowska-Abramczuk D, Rötig A, Ryzhkova O, Schlein C, Shagina O, Takashima H, Tsygankova PG, Zech M, Meitinger T, Shimura M, Murayama K, Prokisch H

Heterozygous missense gain-of-function mutations in MORC2, a chromatin remodeler, cause a spectrum of neurological disorders, ranging from pediatric neurodevelopmental disorders such as Leigh syndrome and Cockayne syndrome to late-onset neuropathies like Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). The mechanisms underlying phenotypic heterogeneity and the pleiotropic effects of MORC2, even among patients with the same mutations, remain unknown.

In this study, multi-omics analysis, integrating DNA methylation, transcriptomes, proteomes, and clinical phenotypes from 53 MORC2 patients, has been performed. A distinct MORC2-specific DNA methylation episinature, conserved across different tissues and universal across all associated disorders, was identified. The episinature is characterized predominantly by promoter hypermethylation, resulting in transcriptional repression of target genes, making a specific RNA-signature. Notably, concurrent promoter hypermethylation and downregulation of three disease-associated genes, ERCC8, NDUFAF2, and FKTN, explained several biochemical and clinical abnormalities in MORC2 patients. Silencing of NDUFAF2 accounts for the manifestation of Leigh syndrome, whereas ERCC8 repression drives dysmorphic features. The variability in both the composition of repressed genes and their level of silencing underlie phenotypic heterogeneity and pleiotropy. The level of methylation of the ERCC8-NDUFAF2 bidirectional promoter emerged as the predictor of the disease severity, distinguishing CMT from Leigh syndrome.

We envisage that epigenetic variations contribute to the phenotypic heterogeneity and pleiotropy in other Mendelian disorders.

Author: Dr. Fatemeh Peymani

Contact: fatemeh.peymani@helmholtz-munich.de