

Session: Neurooftalmologija in mrežnične distrofije / Neuro-ophthalmology and retinal dystrophies

Chairs: Marko Hawlina and Martina Jarc Vidmar

OR-014

Discovery of PHB1 as a novel candidate gene in dominant optic atrophy

Marija Volk¹, Nuša Trošt¹, Tanja Višnjar¹, Aleš Maver¹, Martina Jarc Vidmar², Ana Fakin², Maja Šuštar², Sanja Petrović Pajić³, Marko Hawlina², Borut Peterlin¹

¹Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Slovenia

²Očesna klinika, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Slovenia

³Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Purpose: Hereditary optic neuropathies constitute a genetically diverse group of disorders, arising from pathogenic variants in mitochondrial and nuclear genes. While diagnostic yield has improved, a significant proportion of individuals remain undiagnosed. We report on a heterozygous missense variant in the PHB1 gene, which we propose as a novel candidate gene for dominant optic neuropathy.

Methods: A three-generation family with four individuals affected by optic neuropathy and five unaffected members, was enrolled. Exome sequencing and genome-based linkage mapping were performed to identify possible genetic causes. Protein modelling and in vitro experiments were carried out to provide supporting evidence.

Results: In all four affected members, a heterozygous missense variant c.440C>T (p.Ser147Phe) in the PHB1 gene was identified, while it was absent in five healthy family members. In silico structural modelling predicted that the p.Ser147Phe substitution in the prohibitin most likely disrupts protein stability and function, possibly due to loss of hydrogen bonding. In vitro assays, performed under normal and oxidative stress conditions, including Western blot analysis of proteins involved in mitochondrial fusion, indicated altered mitochondrial dynamics as reported in hereditary optic neuropathies.

Conclusion: This study provides the first evidence implicating PHB1 as a candidate gene in the aetiology of optic atrophy. Further research is warranted to clarify the molecular pathways involved and to determine the causal role of PHB1 in hereditary optic neuropathies and related disorders.

Odkritje PHB1 gena kot novega kandidatnega gena za optično atrofijo

Marija Volk¹, Nuša Trošt¹, Tanja Višnjar¹, Aleš Maver¹, Martina Jarc Vidmar², Ana Fakin², Maja Šuštar², Sanja Petrović Pajić³, Marko Hawlina², Borut Peterlin¹

¹Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Slovenia

²Očesna klinika, Univerzitetni klinični center (UKC) Ljubljana, Slovenia

³Clinic for Eye Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Namen: Dedne optične nevropatije so genetsko raznolika skupina motenj, ki so posledica patogenih različic v mitohondrijskih in jedrnih genih. Čeprav se je diagnostična uspešnost izboljšala, velik delež posameznikov še vedno ostaja nepojasnen. Ugotovili smo heterozigotno različico v genu PHB1, ki ga poročamo kot nov kandidatni gen za dominantno dedno optično nevropatijo.

Metode: V raziskavo smo vključili tri generacijsko družino s štirimi osebami z diagnosticirano optično nevropatijo in petimi zdravimi člani. Opravili smo sekvenciranje eksoma in analizo vezave z genomskim mapiranjem analize vezave, da bi ugotovili morebiten genetski vzrok. Dodatno smo za ugotavljanje vzročnosti različice v genu PHB1 uporabili in silico proteinsko modeliranje in in vitro eksperimente, da bi pridobili dodatne podporne dokaze.

Rezultati: Pri vseh štirih prizadetih članih je bila ugotovljena heterozigotna različica c.440C>T (p.Ser147Phe) v genu PHB1, medtem ko jo pri petih zdravih članih družine nismo potrdili. Strukturno modeliranje proteina je pokazalo, da aminokislinska zamenjava p.Ser147Phe v prohibitinu najverjetneje spremeni stabilnost in delovanje proteina verjetno zaradi izgube vodikovih vezi. In vitro eksperimenti, opravljeni v fizioloških pogojih in pogojih oksidativnega stresa, vključno z Western blot analizo proteinov, ki sodelujejo pri mitohondrijski fuziji, so pokazali spremenjeno mitohondrijsko dinamiko, kar je skladno s poročili pri dednih optičnih nevropatijah.

Zaključek: Naša raziskava je prvi dokaz, da je PHB1 kandidatni gen pri etiologiji optične atrofije. Potrebne so nadaljnje raziskave za razjasnitev vključenih molekularnih poti in opredelitev vzročne vloge PHB1 pri dednih optičnih nevropatijah oziroma sorodnih boleznih.

