

CMT liée à l’X : importance des mutations dans les régions non codantes du gène *GJB1*

Valérie Allamand

Résumé

L’objectif de l’étude [1] est de déterminer la prévalence et les caractéristiques cliniques et génétiques des patients atteints de la forme de maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) liée au chromosome X due à des mutations dans les régions non codantes du gène *GJB1* codant la protéine de « gap jonction » (ou jonction serrée) b-1.

Des mutations ont été identifiées par analyse de séquence bidirectionnelle de type Sanger des 595 bases en amont de la région promotrice, et des 25 et 39 bases des régions non traduites (UTR) chez des patients sans mutation dans la région codante du gène. Les données cliniques et neurophysiologiques ont été collectées rétrospectivement.

Cinq mutations ont été détectées chez 25 individus issus de 10 familles, représentant 11,4 % des cas de CMTX1 diagnostiqués dans le laboratoire de neurogénétique ayant réalisé l’étude, entre 1996 et 2016. Quatre mutations pathogéniques (c.-17G.A, c.-1711G.T, c.-103C.T, and c.-146-90_146-89insT) ont été identifiées dans la région 5’UTR. Une nouvelle mutation, c.*15C.T, a été détectée dans la région 3’UTR du gène *GJB1* dans 2 familles indépendantes, ce qui constitue la 1^{re} mutation pathogénique dans le 3’UTR d’un gène de CMT associé à la myéline. Les mutations ségrègent avec le phénotype, touchent des sites prédits pathogéniques et n’ont pas été trouvées dans la population générale. Les mutations dans l’ADN non codant sont une cause majeure de CMTX1 et soulignent l’importance de ce type de mutations dans les maladies humaines. Il est donc recommandé aux plateformes utilisées pour le séquençage haut débit des neuropathies héréditaires d’inclure une couverture de ces régions.

Commentaire

La « Gene table » 2017 (<http://www.musclegene-table.fr/>) dénombre 64 formes de CMT, associées à des mutations dans 53 gènes différents, avec au moins 4 gènes restant à identifier. Cette importante

hétérogénéité tant clinique que génétique rend le diagnostic moléculaire de ce groupe de neuropathies complexe, et justifie l’utilisation de puces de séquençage haut débit « dédiées », c’est-à-dire contenant tous (ou partie) les gènes impliqués dans ce groupe de maladies. À l’heure actuelle, en France, ce type de puces ne cible que les régions codantes, pouvant ainsi ignorer certaines mutations introniques ou dans les régions régulatrices 5’ et 3’ UTR. L’étude présentée ici illustre très bien l’importance de ces régions puisque des mutations dans les UTRs du gène *GJB1* ont été identifiées chez 25 individus atteints de CMTX1. Ces régions ont été criblées en région du phénotype clinique classique des patients, en l’absence de mutations dans les régions codantes de ce gène. Dans le laboratoire de neurogénétique dont est issue l’étude (Centre for Neuromuscular Diseases, UCL, Londres), près de 200 patients portant des mutations dans les régions codantes du gène *GJB1* ont été diagnostiqués. Des mutations de ce gène, codant le canal transmembranaire connexine 32 (Cx32), sont la cause la plus fréquente de CMT liée au chromosome X, et en deuxième position parmi tous les types de CMT. De façon notable, les mutations des régions non codantes de ce gène affectent 11,4 % des patients atteints de CMTX1 diagnostiqués par les auteurs de l’étude. L’exome (la partie codante) humain représentant moins de 2 % du génome, il n’est pas étonnant que le reste de l’ADN, appelé « junk » jusqu’à peu, mais composé d’éléments régulateurs de l’expression des gènes puisse aussi être impliqué dans des pathologies. À terme et dans un cadre éthique et législatif très bien défini, l’application du séquençage du génome entier dans les services de diagnostic devrait devenir incontournable.

X-linked CMT: importance of mutations in the non-coding regions of the *GJB1* gene

LIENS D’INTÉRÊT

L’auteur déclare n’avoir aucun lien d’intérêt concernant les données publiées dans cet article.

LECTURE RECOMMANDÉE

Scacheri CA, Scacheri PC. Mutations in the noncoding genome. *Curr Opin Pediatr* 2015 ; 27 : 659-64.

RÉFÉRENCE

1. Pedro J. Tomaselli, Alexander M. Rossor, Alejandro Horga, Zane Jaunmuktane, Aisling Carr, Paola Saveri, Giuseppe Piscosquito, Davide Pareyson, Matilde Laura, Julian C. Blake, Roy Poh, James Polke, Henry Houlden, Mary M. Reilly. Mutations in noncoding regions of *GJB1* are a major cause of X-linked CMT. *Neurology* 2017 ; 88 : 1-9.

Valérie Allamand
Centre de Recherche en Myologie, Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS 974, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
v.allamand@institut-myologie.org

Une maladie congénitale du tissu conjonctif unique liée au gène *P4HA1*

Valérie Allamand

Résumé

Les prolyl 4-hydroxylases des collagènes (C-P4Hs) jouent un rôle central dans la formation et la stabilisation du domaine triple hélice des collagènes. Le gène *P4HA1* code la sous-unité catalytique $\alpha(1)$ de l'isoenzyme principale (C-P4H-I). Les auteurs [1] décrivent des mutations bi-alléliques du gène *P4HA1* dans une famille atteinte de maladie congénitale du tissu conjonctif, se manifestant pour une hypermobilité précoce des articulations, des rétractions, une faiblesse musculaire et une dysplasie osseuse, ainsi qu'une forte myopie. Une amélioration clinique des fonctions motrices a été observée avec le temps chez le patient survivant. De façon similaire aux observations réalisées chez des souris invalidées pour le gène *P4ha1*, qui meurent avant la naissance, le tissu musculaire des patients P1 et P2 présente une réduction de l'immuno-réactivité du collagène IV au niveau de la membrane basale. Les patients portent des mutations décalant le cadre de lecture et affectant un site d'épissage à l'état hétérozygote. Ces mutations conduisent à une réduction, et non à une absence, du niveau de protéine P4HA1, et de l'activité C-P4H dans les fibroblastes du derme, comparé à des échantillons contrôles du même âge. Des études de calorimétrie différentielle ont mis en évidence une diminution de la stabilité thermique des collagènes dans les fibroblastes cutanés des patients. Des mutations dans les gènes codant les membres de la famille des C-P4Hs, et en particulier C-P4H-I, doivent donc être considérées chez des patients dont la présentation clinique évoque une maladie du tissu conjonctif, ou une myopathie congénitale, associant une hypermobilité des articulations, des rétractions, une dysplasie squelettique modérée et une forte myopie.

Commentaire

Les collagènes (COL) sont les composants majoritaires des tissus conjonctifs dans lesquels ils exercent des fonctions à la fois de soutien architectural - la matrice extracellulaire entourant les cellules étant souvent considérée comme le « ciment » des tissus - et dans l'adhésion, la migration et les communications entre cellules et matrice extracellulaire (MEC). Dans certains tissus, et notamment dans le muscle squelettique, les COL sont

aussi impliqués dans l'élasticité et la transmission de force. Les COL subissent de nombreuses modifications co- et post-traductionnelles (glycosylation, hydroxylation, formation de ponts di-sulfures...) qui peuvent avoir lieu dans la cellule ou dans la MEC. En particulier, dans le reticulum endoplasmique, l'hydroxylation de résidus proline en 4-hydroxyproline par les enzymes de la famille des prolyl 4-hydroxylases est une modification majeure. En effet, tous les COL possèdent une région centrale (dite triple hélice) constituée de motifs répétés Gly-X-Pro (où Gly est un résidu glycine, et Pro est un résidu proline). Diverses pathologies sont associées à des mutations de gènes de collagènes ou d'enzymes impliqués dans leur maturation ou le remodelage de la MEC, avec des spectres cliniques très variables mais avec comme dénominateur commun des symptômes et signes au niveau des articulations (rétractions et/ou hypermobilité), de la peau (hyper-élasticité ou « texture » anormale) et du muscle squelettique (myopathie). C'est notamment le cas des syndromes d'Ehlers-Danlos impliquant entre autre les COLI, COLIII, COLV, COLXII et les enzymes LH1, ADAMTS-2, CHST14, et des myopathies liées au COLVI et au COLXII.

L'étude présentée ici constitue donc une autre illustration de l'importance des modifications post-traductionnelles subies par les collagènes (et notamment le COLI), et rapporte les premières mutations autosomiques récessives du gène *P4HA1*. La présentation clinique des patients étudiés touche les différents tissus et organes dans lesquels le COLI est majoritairement exprimé : les os, les tendons, le muscle et les yeux.

À l'ère du séquençage haut débit, et même dans le cadre de puces dédiées pour un groupe de pathologies, il semble donc justifié et judicieux d'inclure les gènes codant ces enzymes. Il ne fait pas de doute que d'autres enzymes impliquées dans la synthèse, l'assemblage ou la stabilité des COL sont des candidats intéressants dans d'autres formes de maladies du tissu conjonctif.

A unique congenital disease of connective tissue linked to the *P4HA1* gene

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Zou Y, Donkervoort S, Salo AM, et al. P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye. *Hum Mol Genet* 2017 Apr 13. doi : 10.1093/hmg/ddx110.

Valérie Allamand
Centre de Recherche en
Myologie, Sorbonne
Universités, UPMC -
Inserm UMRS 974,
Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France
v.allamand@
institut-myologie.org