

Des variants récessifs du gène *COL25A1* comme nouvelle cause d'arthrogrypose multiple congénitale avec dysinnervation des nerfs crâniens oculaires

Valérie Allamand

Résumé

Une interaction correcte entre le collagène musculaire de type XXV (COLXXV) et ses récepteurs dérivés des motoneurons, les protéines tyrosine phosphatases σ et δ (PTP σ/δ), est indispensable à l'innervation intramusculaire. Cependant, à ce jour, des variants récessifs pathogéniques du gène *COL25A1* n'ont été détectés que chez quelques patients avec des maladies impliquant, de manière isolée, une dysinnervation des nerfs crâniens oculaires. L'article commenté ici [1] rapporte des variants récessifs faux-sens ou d'épissage dans le gène *COL25A1* identifiés chez cinq patients issus de trois familles non apparentées et présentant un phénotype d'arthrogrypose multiple congénitale avec ou sans dysinnervation des nerfs crâniens oculaires. Les manifestations cliniques des patients les plus âgés sont restées stables au fil du temps, sans atteinte du système nerveux central. Cette étude élargit ainsi le spectre phénotypique et génotypique des pathologies liées au gène *COL25A1*. Elle apporte de nouvelles informations quant à la compréhension du processus très complexe qu'est l'innervation intramusculaire. Le COLXXV jouerait un rôle dans la régulation de l'innervation, non seulement des muscles extraoculaires, mais aussi des muscles bulbares, axiaux et segmentaires chez l'homme.

Commentaire

Les maladies liées à une dysinnervation des nerfs crâniens oculaires (CCDD pour *Congenital cranial dysinnervation disorders*, terme consacré lors d'un atelier de l'European Neuromuscular Centre (ENMC) en 2002, regroupent plusieurs affections causées par des mutations dans différents gènes : le syndrome de Duane (gènes *MAFB*, *HOXA1*, *SALL4* et *CHN1*), la fibrose congénitale des muscles oculaires externes (gènes *PHOX2A*, *KIF21A*, *TUBB3*, *TUBB2B* et *COL25A1*), le syndrome de Möbius (gènes *PLXND1* et *REV3L*), le ptosis congénital (gène *COL25A1*) et la parésie faciale congénitale héréditaire. Ces maladies congénitales, initialement considérées comme étant dues à une anomalie primitivement musculaire des muscles oculaires, sont en fait causées par des anomalies

développementales des nerfs crâniens et de leurs noyaux, selon un mécanisme de dysinnervation primaire ou secondaire.

Le collagène de type XXV, impliqué dans plusieurs formes de CCDD, est un homotrimère formé par l'association de trois chaînes $\alpha 1$ (XXV). Il fait partie des collagènes membranaires avec triple hélice interrompue (MACIT pour *membrane-associated collagen with interrupted triple helix*). Le gène *COL25A1* qui le code est principalement exprimé dans le cerveau, plus précisément au niveau de l'hippocampe et du lobe occipital. Le COLXXV, aussi connu sous le nom de précurseur de CLAC (pour *collagenous Alzheimer amyloid plaque component*), son produit de clivage par la convertase furine, a initialement été décrit comme un composant des plaques séniles dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer [2]. Au cours du développement, il est aussi exprimé dans les muscles squelettiques [3, 4], lors de la myogenèse primaire, lorsque les myotubes sont formés. L'inactivation du gène *Col25a1* dans un modèle murin entraîne une létalité néonatale à cause d'anomalies sévères de la croissance des axones moteurs au cours du développement [3].

L'étude de Natera-de Benito et collaborateurs [1] étend donc, d'une part l'éventail clinique des maladies dues à des variants pathogéniques du gène *COL25A1*, et d'autre part le spectre génétique des gènes impliqués dans des phénotypes d'arthrogrypose multiple congénitale. De façon intéressante, les biopsies musculaires des patients de cette étude présentaient des caractéristiques myopathiques semblables à celles observées chez les patients atteints d'arthrogrypose multiplex congénitale liée au gène *ECEL1*, majoritairement exprimé dans les cellules neurales et jouant un rôle important dans l'arborisation axonale finale des nerfs moteurs vers la plaque motrice des muscles squelettiques.

Recessive variants of the *COL25A1* gene as novel cause of arthrogryposis multiplex congenita with ocular cranial dysinnervation disorder

LIENS D'INTÉRÊT

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

Valérie Allamand
Sorbonne Université,
Inserm, Institut
de Myologie,
Centre de Recherche
en Myologie,
F-75013 Paris, France

Contact
valerie.
allamand@inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Natera-de Benito D, Jurgens JA, Yeung A, *et al.* Recessive variants in *COL25A1* gene as novel cause of arthrogryposis multiplex congenita with ocular congenital cranial dysinnervation disorder. *Hum Mutat* 2022 ; 43 : 487-98.
2. Hashimoto T, Wakabayashi T, Watanabe A, *et al.* CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J* 2002 2 ; 21 : 1524-34.
3. Tanaka T, Wakabayashi T, Oizumi H, *et al.* CLAC-P/collagen type XXV is required for the intramuscular innervation of motoneurons during neuromuscular development. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 1370-9.
4. Gonçalves TJM, Boutillon F, Lefebvre S, *et al.* Collagen XXV promotes myoblast fusion during myogenic differentiation and muscle formation. *Sci Rep* 2019 10 ; 9 : 5878.

LE BILLET DU LUNDI



Un nouveau service
de la Filière de Santé FILNEMUS
est disponible depuis début 2020

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient
informés :

- de l'actualité de la filière
- des publications du domaine
- des webinars programmés
- des appels à collaboration en cours
- et d'un agenda événementiel régulièrement mis à jour

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus
<http://www.filnemus.fr/>