

Identification d'un nouveau gène par cartographie par homozygotie et analyses *in silico*

Acronyme du Projet: Bardet-Biedl / Programme: Maladies Rares / 2006

BIOLOGIE & SANTÉ 2011



SDCCAG8, un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Bardet-Biedl augmentant le spectre phénotypique des ciliopathies

Stoetzel C¹, Bel X², Schaefer E¹, Zaloszyk A¹, Perdomo Y², Aliferis K², Toutain A⁴, Gérard M⁵, Perrin L⁵, Fischbach M⁶, Mandel JL⁷, Hildebrandt F⁹, Katsanis N³, Marion V¹, Dollfus H^{1,2}

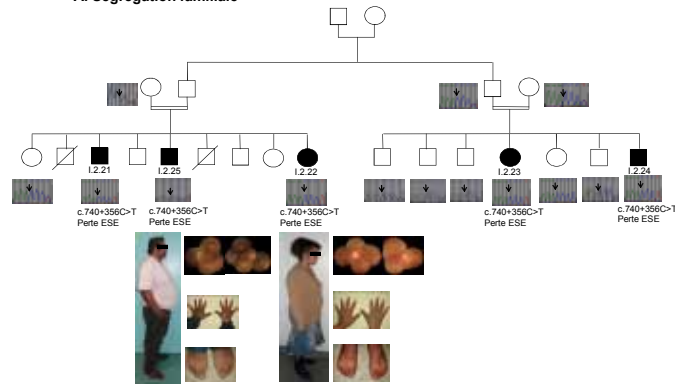
⁽¹⁾ Laboratoire de Génétique Médicale EA 3949, Equipe Avenir-Inserm, Faculté de Médecine de Strasbourg, Université De Strasbourg, Strasbourg, France ⁽²⁾ Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ⁽³⁾ Center for Human Disease Modeling, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA ⁽⁴⁾ Service de Génétique, Hôpitaux Universitaires de Tours, Tours, France ⁽⁵⁾ Département de génétique, APHP-CHU Robert Debré, Paris, France ⁽⁶⁾ Service de Pédiatrie 1, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ⁽⁷⁾ Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France and Chaire de Génétique Humaine, Illkirch, France ⁽⁸⁾ Departments of Pediatrics and of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA.

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) (OMIM 209900) est une maladie autosomique récessive caractérisée cliniquement par l'association variable d'une rétinopathie pigmentaire, d'une obésité, d'une polydactylie, d'anomalies rénales, d'un hypogonadisme et de troubles des apprentissages. Ce syndrome est hétérogène sur le plan génétique puisqu'à ce jour, 15 gènes BBS (*BBS1* à *BBS15*) ont été identifiés. Nous rapportons ici l'identification du gène *SDCCAG8* comme étant le 16^{ème} locus associé au syndrome de Bardet-Biedl. A ce jour, environ 75% des familles BBS sont caractérisées sur le plan moléculaire. L'identification de nouveaux gènes BBS pour les 25% des familles restantes est rendue difficile par la petite taille des échantillons et/ou l'absence de consanguinité. Une étude par puce SNP (Affymetrix 6.0) nous a permis d'identifier, dans une grande famille consanguine d'origine tzigane, une petite zone d'homozygotie sur le chromosome 1 (240-242.38Mb) partagée par les individus atteints et contenant 5 gènes candidats (*PLD5*, *CEP170*, *SDCCAG8*, *AKT3*, *ZNF238*). Le séquençage de l'ADN génomique de ces différents gènes n'a pas révélé de mutation. Par contre, l'étude de l'ARN extrait de cellules de fibroblastes a identifié, chez 4 individus atteints, une mutation intronique profonde (c.740+356C>T) à l'état homozygote prédisant pour causer la perte d'un site ESE (exonic splice enhancer). Des études en RT-PCR quantitative et en Western blot ont permis de valider la pathogénicité de la mutation.

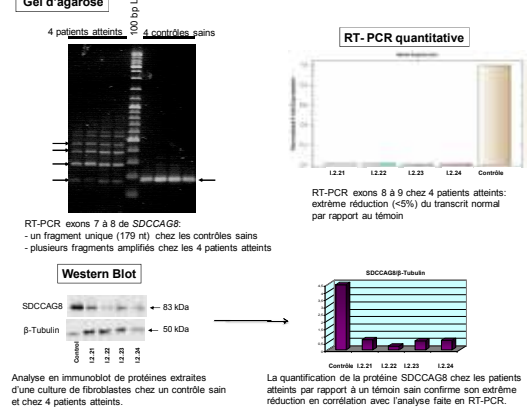
Deux autres familles BBS consanguines du laboratoire présentaient elles aussi une zone d'homozygotie comprenant *SDCCAG8*. Le séquençage du gène a détecté deux nouvelles mutations: p.K227X/K227X pour la première famille et p.R374X/R374X pour la seconde. L'analyse parallèle d'une autre cohorte de patient BBS a identifié deux autres familles mutées dans *SDCCAG8* à l'état hétérozygote composite: p.Y232X/R247fsX250 et p.T482fsX493/D543fsX566.

1. Identification d'une mutation intronique profonde (c.740+356 C>T) dans le gène *SDCCAG8* pour la famille I.2

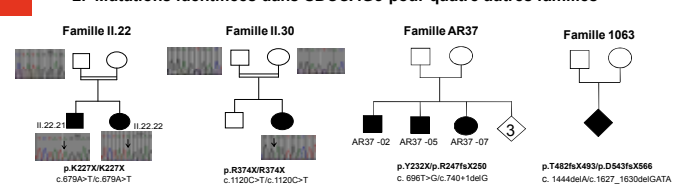
A. Ségrégation familiale



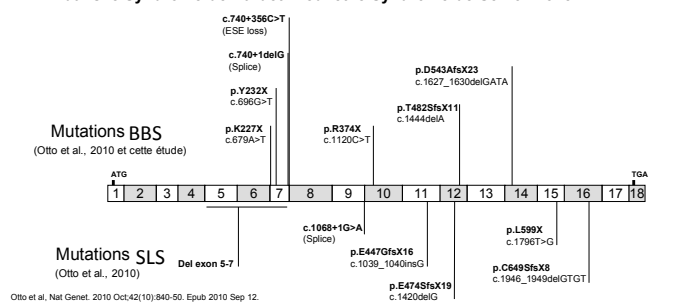
B. Validation de la mutation



2. Mutations identifiées dans *SDCCAG8* pour quatre autres familles



3. Mutations décrites dans le gène *SDCCAG8* (Otto et al., 2010 et cette étude) dans le Syndrome de Bardet-Biedl et le Syndrome de Senior-Löken



4. Phénotype des familles mutées *SDCCAG8* au sein du spectre des ciliopathies avec obésité

Critères cliniques	Syndrome Bardet-Biedl	Phénotype <i>SDCCAG8</i>	Syndrome Alström	Syndrome MORM	Syndrome Senior Løken
Obésité	++	++	++	++	-
Rétinopathie pigmentaire	++	++	++	++	++
Anomalies rénales	++	++	++	++	++
Insuffisance rénale	rare	++	+	++	++
Polydactylie	++	+	-	-	-
Hypogonadisme	++	+	+	++	-
Troubles des apprentissages	++	++	+	++	-
Surdité de transmission	+	+	+	++	-
Surdité de perception	rare	-	++	++	-
Diabète	rare	-	++	++	-
Cardiomyopathie	-	-	+	+	-

++ : critère majeur + : critère mineur

Discussion: Nous avons démontré dans cette étude que *SDCCAG8* est un nouveau gène impliqué dans le syndrome de Bardet-Biedl. En effet, les patients mutés présentent des signes cliniques majeurs de BBS: rétinopathie pigmentaire, obésité, insuffisance rénale, troubles des apprentissages et hypogonadisme. De façon intéressante, l'atteinte rénale dans le phénotype *SDCCAG8* est précoce et sévère, tous les patients ont développé une insuffisance rénale terminale entre l'âge de 5 et 31 ans. De plus, aucun des patients n'a de polydactylie, critère non obligatoire mais fréquemment retrouvé dans le syndrome de Bardet-Biedl. Enfin, les patients de la cohorte française ont une atteinte ORL et respiratoire qui se caractérise par des infections à répétition entraînant une surdité de transmission. Ces 3 signes cliniques représentent la première corrélation génotype-phénotype forte dans le syndrome de Bardet-Biedl. Le séquençage du gène *SDCCAG8* devrait donc être réalisé chez des patients présentant ces signes cliniques après séquençage des mutations les plus fréquentes dans *BBS1*, *BBS10* et *BBS12*. Parallèlement à ce travail, des mutations dans *SDCCAG8* (NPHP10) ont été identifiées par une autre équipe grâce à une approche de capture d'exons chez des patients présentant un syndrome de Senior-Løken (Otto et al., 2010). *SDCCAG8* serait donc impliqué dans le phénotype d'au moins 2 ciliopathies: SLS et BBS. **Conclusion:** Des mutations dans *SDCCAG8* sont retrouvées dans un petit nombre de familles BBS (environ 1%) mais sont responsables d'un phénotype particuliers orientant le conseil génétique et permettant de déchiffrer l'implication biologique des gènes BBS dans les multiples manifestations cliniques (Schaefer et al., sous-pressé, Mai 2011).

CONTACT :

helene.dollfus@medecine.u-strasbg.fr
cstoetzel@unistra.fr

