

Ciliopathies – syndrome de Bardet-Biedl



Noëlle COGNARD

Les ciliopathies sont des pathologies génétiques caractérisées par une grande hétérogénéité clinique (malformations cérébrales, dystrophie rétinienne, maladie rénale kystique, fibrose hépatique et anomalies squelettiques...) et génétique. Les différents gènes décrits dans ces pathologies codent pour des protéines impliquées dans la structure et le fonctionnement du cil primaire. Le cil primaire est un organite cellulaire ubiquitaire, très conservé, indispensable à la transduction de voies de signalisation intracellulaire.

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une des plus fréquente ciliopathie, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins quatre des critères suivants, dont au moins un des deux premiers : dystrophie rétinienne (rétinopathie pigmentaire), polydactylie, obésité, anomalies rénales, parfois de révélation anténatale (reins hyperéchogènes), troubles de l'apprentissage, hypogonadisme (sujets masculins). Cependant, on note une grande hétérogénéité clinique intra- et inter-familiale, notamment concernant l'atteinte rénale.

Article 1 : Characterizing the morbid genome of ciliopathies.

Shaheen R. et al. Genome Biology. 2016.

Il s'agit d'une étude menée en Arabie Saoudite, les auteurs rappellent que les ciliopathies représentent les maladies autosomiques récessives les plus fréquentes dans leur population. Les auteurs ont inclus tous les patients référés dans leur centre de diagnostic génétique et présentant un phénotype compatible avec une ciliopathie, ce qui représente 265 familles. Les atteintes cliniques étaient précisément décrites, et le cas index ainsi que les parents, et apparentés bénéficiaient d'une prise de sang. Dans certains cas, des biopsies de peau étaient réalisées pour culture de fibroblastes.

Les analyses génétiques étaient réalisées selon plusieurs étapes : tous les prélèvements étaient testés pour un panel de gènes de ciliopathies connus, si cette 1ère étape était négative, des analyses de Whole Exome Sequencing étaient réalisées, puis si cette étape était négative, des analyses de RT-PCR étaient menées, à la recherche de mutations cryptogéniques.

Au total 265 familles étaient incluses, le syndrome de Bardet-Biedl représentait 31% des cas, le syndrome de Meckel 23.8%, et le syndrome de Joubert 17.4% des cas ; 9% des familles présentaient un phénotype qui ne correspondait pas complètement à une ciliopathie particulière. Un variant causal a été identifié dans 85 % des familles étudiées, couvrant 54 gènes connus et associés à des ciliopathies. Les auteurs estiment que le séquençage d'exome « conventionnel » aurait manqué 10% des variants identifiés dans leur étude. Parmi les 15% de

familles chez qui aucun variant connu n'a été identifié, les auteurs observent dans 22.5% des cas des variants dans des nouveaux gènes candidats pour les ciliopathies. L'un de ces gènes candidat est TXNDC15, et est retrouvé muté dans 2 familles présentant un phénotype proche du syndrome de Meckel. Les études sur fibroblastes des patients montrent que les mutations de ce gène entraînent un défaut de ciliogénèse.

Les ciliopathies sont caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et les auteurs observent que, dans leur cohorte, les mutations dans le gène TCTN1 entraînent 4 syndromes différents mais aussi que 16 mutations différentes dans le gène BBS1 entraînent 1 seul phénotype. Ils observent également que les gènes qui s'expriment dans le même compartiment ciliaire tendent à avoir un phénotype similaire. Leurs résultats suggèrent par ailleurs que le phénotype clinique est finalement principalement allèle-spécifique et que la variabilité phénotypique est plus due à l'effet stochastique qu'à l'effet d'allèles modificateurs.

Les nouveaux gènes candidats proposés devront être validés dans de futures études, mais s'ils sont confirmés comme étant des authentiques gènes de ciliopathie, le pourcentage de ciliopathies avec diagnostic moléculaire serait augmenté à 88% dans cette cohorte.

Article 2 : Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet–Biedl Syndrome.

Forsythe E. et al. J Am Soc Nephrol. 2017.

Cette étude est une étude anglaise, menée dans une large population de patients atteints de BBS et a pour but de décrire l'atteinte rénale survenant dans le cadre du BBS.

Au total, 350 patients (enfants et adultes) ont été inclus. Le diagnostic de BBS était posé selon les critères cliniques et tous les patients avaient un prélèvement à visée génétique. Grâce à leur panel de gènes, le diagnostic moléculaire a permis la confirmation diagnostique dans 80% des familles et chez 77% des patients. Le gène BBS1 était impliqué dans 51% des cas et BBS10 dans 20% des cas.

Cette étude suggère que la maladie rénale chronique (MRC) liée au BBS apparaît tôt dans l'enfance et que soit les patients développent une MRC dans l'enfance soit ils restent complètement ou relativement préservés de la MRC (mais le risque de MRC à l'âge adulte n'a pas pu être évalué en raison d'un faible nombre de patients de plus de 30 ans).

Dans la population pédiatrique, tous les patients avec une MRC de stades 4 et 5 avaient moins de 5 ans (le plus souvent moins de 1 an), et la fréquence de la MRC de stades 4 et 5 dans la population pédiatrique et adulte était similaire (8 et 6% respectivement). La MRC (stades 2 à 5) est présente dans 42% et 31% des cas chez les adultes et les enfants respectivement. Parmi les patients ayant évolué vers la MRC de stade 5, l'âge auquel les patients atteignent ce stade est inférieur à 20 ans dans 70% des cas.

De façon intéressante, les auteurs notent que les patients avec une mutation dans le gène BBS1 consultent plus tard que ceux avec une mutation dans BBS10, ceci pouvant être expliqué par un phénotype moins sévère avec une dégénérescence rétinienne plus tardive. Cette étude montre également la corrélation entre le gène atteint et le type de mutation et la MRC sévère (définie par les stades 3b et 5).

Les mutations dans les gènes BBS2, BBS10 et BBS12 étaient plus souvent associées à une MRC sévère que celles dans BBS1 et les mutations tronquantes et l'association de mutation tronquante avec un faux-sens étaient également statistiquement plus associées à une MRC sévère, que dans le cas de 2 mutations faux-sens.

Les auteurs rappellent que les patients devraient bénéficier d'une imagerie rénale au diagnostic et que la présence d'anomalies à l'imagerie doit alerter le clinicien qui doit surveiller de façon rapprochée la fonction rénale.

L'imagerie rénale était anormale dans 51% des cas, retrouvant des anomalies structurales, il est noté une forte corrélation dans la population adulte entre la présence d'anomalies structurales rénales et des voies urinaires et la MRC sévère.

Au total, les auteurs divisent les patients en 2 groupes, qui doivent être pris en charge différemment :

Patients adultes avec mutations faux-sens dans BBS1 et imagerie rénale normale : peu de risque de développer une MRC stades 3b-5

Patients avec mutations tronquantes dans BBS10, hypertendus, et anomalies morphologiques rénales : risque augmenté de développer une MRC stades 3b-5

Article 3 : Identification of a novel mutation confirms the implication of IFT172 (BBS20) in Bardet-Biedl syndrome.

Schaefer E. et al. J Hum Genet. 2016.

La plupart des gènes impliqués dans le BBS codent pour des protéines appartenant au BBSome, mais des mutations dans des gènes codant pour des protéines du transport intra-flagellaire ont été également décrites dans quelques familles.

Les auteurs décrivent une nouvelle mutation identifiée par « Whole Exome Sequencing » chez 2 garçons issus d'un couple apparenté originaire de Mélanésie, présentant un spectre clinique typique de BBS (anomalies des doigts, rétinopathie pigmentaire, retard développemental et obésité). Cette mutation homozygote (c.4428+3A>G) est située dans l'intron 40 du gène IFT172, et entraîne des anomalies de l'épissage variable avec un saut de l'exon 40.

D'autres mutations localisées dans le gène IFT172 sont à l'origine d'autres ciliopathies avec un spectre clinique différent, notamment avec une atteinte sévère du squelette : syndrome de Saldino-Mainzer, syndrome de Jeune et syndrome de Sensenbrenner. Cependant, en 2015, Bujakowska et coll. rapporte l'association de mutations dans ce gène avec un tableau de rétinopathie pigmentaire isolée et avec un tableau de BBS.

Cette 2ème description de mutations dans le gène IFT172 associées à un phénotype clinique de Bardet-Biedl permet aux auteurs de proposer ce gène comme le 20ème gène BBS : BBS20.

Article 4 : Mutations in C8ORF37 cause Bardet Biedl syndrome (BBS21).

Heon E. et al. Hum Mol Genet. 2016.

Le gène C8ORF37 code pour une protéine exprimée de façon ubiquitaire chez l'homme, et dont la fonction à ce jour est inconnue. On recense 9 mutations décrites dans ce gène, associées à des dystrophies rétiniennes héréditaires mais jamais avec un BBS.

Les auteurs décrivent le phénotype d'une jeune patiente de 12 ans issue d'un mariage consanguin, présentant une rétinopathie pigmentaire, associée à une polydactylie post-axiale, un surpoids, un rein en fer-à-cheval (sans insuffisance rénale) et des difficultés d'apprentissage.

L'analyse de « Whole Exome Sequencing » met en évidence un nouveau variant non-sens homozygote c.304A>T/p.K102* dans le gène C8ORF37, les auteurs valident cette mutation et montrent qu'elle active la voie de dégradation des ARNm non-sens.

L'étude in vivo de cette mutation chez le poisson zèbre par knock-down du gène par Morpholino montre que le poisson zèbre reproduit le phénotype BBS classique, notamment des anomalies des fonctions visuelles. Les auteurs étudient également dans le modèle du poisson zèbre la pathogénicité de 2 autres mutations (faux sens) déjà décrites et associées chez l'homme à une dégénérescence rétinienne.

Cette étude met en évidence une interaction entre le gène C8ORF37 et les gènes impliqués dans BBS, qui doit encore être précisée. Les mutations dans le gène C8ORF37 sont associées à une dégénérescence rétinienne syndromique et non syndromique, mais représentent probablement une cause rare de BBS.