



Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

Description d'un nouveau syndrome Oto-Ostéo-Hépat-Entérique associé à des mutations perte de fonction du gène UNC45-A

APHM - Timone - Marseille – Pédiatrie : de Leusse Cécile, Esteve Clothilde, Marinier Evelyne, Bourgeois Patrice, Delarue Arnould, Dugelay Emmanuelle

Contexte : Nous présentons 3 enfants avec une atteinte syndromique à type de cholestase, de fragilité osseuse, de surdité et de diarrhée. Les mutations des gènes classiquement impliqués dans la survenue de ces anomalies ayant été écartées, nous avons réalisé une analyse d'exomes.

Objectif : Notre but était de mettre en évidence, grâce au séquençage haut débit, un ou des gènes candidats pertinents pouvant être impliqués dans ce syndrome. Des analyses bio-informatiques ont permis de sélectionner des variants géniques qui ont ensuite été étudiés par des études fonctionnelles.

Methodes: Nous avons fait réaliser des exomes par la technique Illumina pour 3 patientes issues de 2 familles. Les résultats de ces exomes ont été analysés grâce au logiciel Varaft selon l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive. Les variants ont été priorisés selon des filtres portant sur la fréquence et la prédiction de pathogénicité. L'analyse a été réalisée en trio avec les exomes des parents pour les 2 sœurs atteintes, et en analyse individuelle pour la troisième patiente. Nous avons mis en évidence un gène candidat commun à ces 3 patientes, dont nous avons prouvé l'implication dans la pathologie en nous intéressant à son expression protéique par Western Blot.

Résultats : L'analyse d'exomes et l'application des filtres de sélection nous a permis d'identifier le gène candidat UNC45-A. Il code une protéine de la famille des protéines UCS (UNC45/CRO1/She4p) connue pour être une chaperonne, mais dont la fonction précise est mal connue. Nous avons ensuite étudié l'impact de ces mutations sur la protéine grâce à des Western Blots qui nous ont permis d'objectiver une diminution entre 85 et 95% de l'expression de la protéine UNC45-A dans les cellules lymphoïdes des patientes comparativement aux témoins, et pour une des sœurs une diminution de 95% par rapport aux contrôles dans des fibroblastes. Des études par immunohistochimie sur les biopsies hépatiques des patientes ont montré une absence de MDR3, une forte diminution de GGT1 et des anomalies de CD13 et ABCB11; MRP2 étant normal. On note qu'une autre patiente présentant une mutation d'UNC45-A a été rapportée au congrès du GFHGNP en 2016, avec un tableau clinique similaire.

Conclusion: Nous décrivons un nouveau syndrome Oto-Ostéo- Hépat-Entérique (OOHE) lié à des mutations du gène UNC45-A. Les principaux symptômes associés sont : une diarrhée (2/3), une cholestase (3/3), une fragilité osseuse constitutionnelle (3/3) et une surdité (2/3). La description d'autres patients et la poursuite des études fonctionnelles permettra d'affiner la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu.