



# Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

## Identification de nouvelles mutations dans le gène YARS codant la Tyrosyl t-RNA Synthétase, impliquées dans une pathologie multisystémique

UMR\_S910, Aix Marseille Université : Esteve Clothilde, Roman Céline, Delafoulhouze Cécile, Lacoste Caroline, Bourgeois Patrice, Carsin Ania

**Contexte :** Nous décrivons ici le cas d'une jeune patiente présentant une atteinte multiviscérale à type de cirrhose, fibrose pulmonaire, retard de croissance staturopondéral nécessitant une nutrition parentérale, sans diagnostic.

**Objectif :** Le but de notre travail était d'identifier une cause génétique à l'origine de cette pathologie par séquençage d'exome. Mais également de réaliser des études fonctionnelles afin collecter des arguments en faveur de la pathogénicité de ces mutations et d'en explorer la physiopathologie.

**Méthodes:** Nous avons séquençé l'exome de cette patiente avec une séquençage type Illumina. Les résultats ont été analysés grâce au logiciel Varaft en émettant l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive. Nous avons ainsi mis en évidence un gène candidat, le gène YARS, dont nous avons prouvé l'implication dans la pathologie. Dans un premier temps nous avons validé ces mutations et leur ségrégation familiale par séquençage Sanger, puis nous nous sommes intéressés à leur impact sur l'expression protéique par Western Blot.

**Résultats :** L'analyse de l'exome de notre patiente ainsi que l'application de filtres de sélection nous a permis d'identifier le gène candidat : YARS . L'étude de l'impact de ces mutations sur la protéine par Western Blot nous a permis de mettre en évidence une diminution de l'expression de la protéine YARS d'environ 80% dans les cellules lymphoïdes et de 90% dans les fibroblastes de la patientes par rapport aux individus contrôles. La protéine YARS impliquée dans la pathologie que nous décrivons ici est une Tyrosyl ARNt synthétase dont la fonction la plus connues est d'assurer le chargement des acides aminés tyrosines au niveau des ARNs de transfert.

**Conclusion:** Nous décrivons ici un syndrome multisystémique lié à des mutations du gène YARS. Notre étude a permis de valider l'implication de ces mutations dans la pathologie. La description récente d'une nouvelle famille présentant deux enfants présentant un syndrome similaire porteur de mutations dans ce même gène vient appuyer nos résultats.