



# Groupe Francophone d'Hépatologie - Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

## Recherche de gènes modificateurs des complications hépatiques chez l'enfant déficitaire en alpha-1 antitrypsine ZZ

JOLY Philippe, BOUCHECAREILH Marion, RUIZ Mathias, RENOUX Céline, GARIN Romain, ABOU Norma : CHU Lyon

**Contexte** : 15% des enfants déficients sévères en alpha-1 antitrypsine (A1AT) de génotype ZZ développent une hypertension portale (HTP), ce qui fait soupçonner l'existence de gènes modificateurs.

**Objectif** : Identifier ces facteurs génétiques et les valider par des études fonctionnelles.

**Méthodes**: A partir de 99 enfants (82 familles) de phénotype ZZ ou SZ issus de la cohorte DEFI-ALPHA, nous avons employé 2 stratégies complémentaires : (i) séquençage d'exome sur 5 couples de frères/sœurs dont un membre présentait une complication hépatique (HTP ou autre) et l'autre pas ; (ii) génotypage systématique de polymorphismes (SNPs) connus sur les gènes-candidats SERPINA1, MAN1B1 et SORL1.

**Résultats** : Dix-huit HTP ont été recensés parmi ces 99 enfants : 16 ZZ et 2 SZ. L'étude d'exome sur les 5 familles informatives retenues suggérait une augmentation du risque hépatique en cas de double-hétérozygotie sur un gène de l'ERAD (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation) et autre gène impliqué dans des hépatopathies. La stratégie gènes-candidats n'a rien donné sur les gènes SERPINA1 et MAN1B1. En revanche, un micro-haplotype «TTC» de 3 SNPs consécutifs sur le gène SORL1 du récepteur de la sortiline était associé à un risque accru d'HTP. Dans un modèle multivarié de Cox sur l'ensemble de la cohorte, les gènes mis en évidence par ces deux méthodes d'étude sont tous associés indépendamment au risque d'HTP.

**Conclusion**: Dans un modèle cellulaire de déficit en A1AT, la double hétérozygotie associée au mutant Z augmente la toxicité et la mort cellulaire. L'étude fonctionnelle reste à faire pour le gène SORL1. Au niveau clinique, ces résultats seraient à confirmer sur un plus grand nombre de cas d'HTP.