



Diminution de l'expression des protéines TTC37 et SKIV2L du complexe SKI chez des patients atteints du Syndrome Tricho-Hépto-Entérique

Clothilde Esteve, Marine Juzaud, Cécile De Leusse, Patrice Bourgeois, Catherine Badens, Alexandre Fabre ; INSERM, MMG, CHU Marseille

Contexte : Le syndrome Tricho-Hépto-Entérique est une maladie génétique rare associant une diarrhée rebelle, des anomalies de cheveux, un retard de croissance intra-utérin, des anomalies immunologiques et une maladie hépatique. Ce syndrome est causé par des mutations des gènes SKIV2L ou TTC37 appartenant au complexe Ski, impliqué dans la dégradation et le contrôle qualité des ARNs chez la levure.

Objectif : Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie du syndrome THE, conduisant à des atteintes cliniques aussi spécifiques reste mystérieux. C'est pourquoi nous avons voulu étudier l'impact des mutations retrouvées chez les patients atteints de syndrome THE au niveau protéique.

Méthodes : Nous avons donc étudié l'impact de différentes mutations des gènes SKIV2L et TTC37 par western blot (anticorps polyclonaux anti-SKIV2L et anti-TTC37 produits chez le lapin) dans les lignées lymphoïdes de sept patients atteints de Syndrome THE : 4 patients porteurs de mutations dans le gène SKIV2L et 4 dans le gène TTC37. Dans un premier temps nous avons étudié l'expression de la protéine mutée puis celle de son partenaire afin de vérifier si les mutations avaient un impact plus global sur le complexe Ski.

Résultats : Nous avons pu mettre en évidence une diminution moyenne de 77% (de 70 à 86%) de la protéine TTC37 chez les patients mutés dans TTC37 mais également une diminution de 86% (de 75 à 96%) chez les patients mutés dans SKIV2L. Nous avons également observé une diminution moyenne de 90% (de 82% à 100%) de la protéine SKIV2L chez les patients mutés dans SKIV2L ainsi qu'une diminution de 94 % (de 90 à 96%) chez les patients mutés dans TTC37. Quel que soit le gène muté l'impact sur l'expression protéique de ces deux protéines du complexe Ski est similaire et suggère une co-régulation de TTC37 et SKIV2L.

Conclusion : Ces données sont en accord avec les données cliniques puisqu'à ce jour aucune différence d'atteinte n'a pu être mise en évidence entre les patients mutés dans SKIV2L ou TTC37. La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie du syndrome THE permettra d'optimiser la prise en charge des patients.