



## Des variants de l'isoforme 3 d'HBS1L ne sont pas retrouvés chez des patients présentant une diarrhée syndromique/syndrome tricho-hépto-enterique sans mutation de SKIV2L ou de TTC37.

*Marine Juzaud, Clothilde Esteve, Patrice, CHU Marseille*

**Contexte** : Les diarrhées syndromiques/ Syndrome tricho-hépto-entérique (DS/THE) sont une entéropathie congénitale rare et grave. Les 2 gènes incriminés sont TTC37 et SKIV2L codant pour des sous-unités du complexe Ski. Ce complexe est le cofacteur obligatoire de l'exosome permettant la dégradation des ARNs messagers aberrants dans le cadre du contrôle qualité.

**Objectif** : Chez 10% des patients présentant un phénotype évocateur il n'est pas mis en évidence de mutations. L'identification récente de l'isoforme V3 d'HBS1L comme protéine permettant l'interaction entre le complexe Ski et l'exosome font de ce gène un candidat intéressant. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que des mutations dans HBS1LV3 pourraient être à l'origine des DS/THE chez ces patients.

**Méthodes**: Afin d'améliorer le diagnostic moléculaire de cette pathologie nous nous sommes intéressé à 2 types de patients présentant un phénotype typique de DS/THE (6 patients au total) : Les patients n'ayant qu'une seule mutation identifiée dans TTC37 ou SKIV2L ainsi que ceux n'en ayant aucune. Il a été réalisé un séquençage direct de l'exon 5 de l'isoforme 3 d'HBS1L qui est la partie différenciant des autres isoformes. Des Westerns Blots ont également été réalisés afin d'étudier l'impact des mutations sur l'expression protéique de TTC37 et de SKIV2L.

**Résultats** : Le séquençage de l'exon 5 d'HBS1LV3 chez ces 6 patients nous a permis d'identifier 2 variations faux- sens. Ces variants étant des polymorphismes non pathogènes, ces données ne nous permettent pas de conclure sur l'implication du gène HBS1LV3 dans les DS/THE. Cependant, HBS1LV3 reste une piste intéressante et son séquençage pourrait être inclus en deuxième ligne pour certains patients négatifs pour TTC37 et SKIV2L. Nous avons par ailleurs pu mettre en évidence une diminution de l'expression de TTC37 et SKIV2L chez les patients porteurs d'une seule mutation similaire à celle observée chez les patients DS/THE confirmé par le diagnostic moléculaire.

**Conclusion** : Il n'a pas été retrouvé de variant pathogène de l'isoforme 3 d'HBS1L chez 6 patients ayant un phénotype évocateur de DS/THE. Cependant du fait de son rôle dans la constitution du super complexe Exosome-Complexe Ski, il reste un gène candidat pertinent. L'analyse de l'expression protéique permet de s'orienter vers une atteinte du complexe SKI pour certains patients au diagnostic moléculaire incertain.