

Lu pour Vous

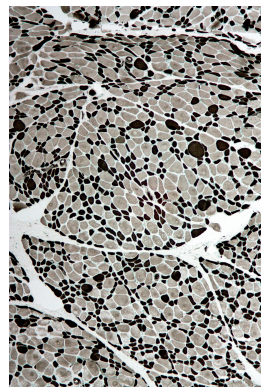
Génétique

Valérie Allamand

Une insertion de 78 kb du chromosome 8 au locus CMTX3 à l'origine d'une forme de neuropathie de type Charcot-Marie-Tooth

Résumé

Grâce aux progrès du séquençage d'exome, des cas pour lesquels aucune mutation pathogénique ne peut être identifiée sont de plus en plus rapportés dans différentes maladies. Dans deux grandes familles ayant des liens de parenté reculés, et qui étaient liées au locus CMTX3 de la neuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth sur le chromosome Xq26.3-q27.3, toutes les mutations codantes ont été exclues. En utilisant le séquençage du génome entier, les auteurs de l'étude ont identifié une grande insertion d'ADN interchromosomique au sein du locus CMTX3. Cette insertion de 78 kb provient du chromosome 8q24.3, ségrège parfaitement avec la maladie dans les 2 familles, et est absente de la population générale ainsi que dans 627 chromosomes contrôles (neurologiquement normaux). De grandes insertions en Xq27.1 sont responsables de diverses maladies, et cette étude rapporte le premier phénotype de neuropathie dû à une insertion inter-chromosomique à ce locus. Cette insertion CMTX3 représente un mécanisme de variation structurelle pathogénique sous-étudié dans le cas de neuropathies périphériques. Les résultats de ce papier mettent en avant l'importance de prendre en compte tous types de variations de structure du génome non codant pour les études de cas non résolus de neuropathies périphériques héréditaires sans mutations pathogéniques identifiées.



Centre de Recherche en Myologie,
Sorbonne Universités, UPMC –
Inserm UMRS 974, CNRS FRE 3617,
Institut de Myologie, Groupe
Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
Paris, France.
v.allamand@institut-myologie.org

Commentaire

Avec plus de 80 gènes associés à des phénotypes de maladie de Charcot-Marie-Tooth, le diagnostic moléculaire est complexe et l'étude présentée ici révèle bien une des limitations du séquençage à haut débit (en l'occurrence ici, le WES pour *whole exome sequencing*). Comme dans de nombreux cas associés à d'autres phénotypes, le WES n'a pas permis d'identifier de mutation dans deux familles caractérisées cliniquement et génétiquement liées au locus CMTX3, localisé en Xq27.1. Les auteurs ont dû recourir au séquençage du génome entier (WGS pour *whole genome sequencing*) afin de mettre en évidence une insertion inter-chromosomique de 78kb provenant du bras long du chromosome 8. Un des intérêts de cette étude est le gros travail fourni par les auteurs afin de comprendre comment cette insertion pouvait être responsable du phénotype clinique, validant ainsi un nouveau mécanisme pathogénique dans les CMT. Les auteurs démontrent ainsi que ce n'est vraisemblablement pas un effet de dosage d'un gène inséré (*ARHGAP39*) qui est impliqué, mais plutôt une dérégulation de l'expression du gène *FGF13* localisé à proximité de la région d'insertion en Xq27.1.

Un message important à retenir de cette étude est qu'il n'existe pas une méthode universelle pouvant apporter toutes les réponses diagnostiques à toutes ces maladies hétérogènes, et que la validation de mécanismes pathogéniques aussi complexes que les variations de structures comme celle décrite ici reste un vrai défi. ♦

A 78 kb insertion from chromosome 8 at the CMTX3 locus causes a form of Charcot-Marie-Tooth neuropathy

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCE

1. Brewer MH, Chaudhry R, Qi J, Kidambi A, et al. Whole genome sequencing identifies a 78 kb insertion from chromosome 8 as the cause of Charcot-Marie-Tooth neuropathy CMTX3. *PLoS Genet* 2016 ; 12 : e1006177.