

Lu pour Vous Génétique

Valérie Allamand



Vers une meilleure détection des variants introniques et autres anomalies d'épissage complexes dans les dystrophinopathies

Résumé

Les dystrophinopathies sont causées par des altérations du gène *DMD*. Environ 1 % des patients restent toutefois sans diagnostic génétique de certitude, car les méthodes standard ne détectent pas les variants introniques. Dans l'étude citée en référence [1], les auteurs ont combiné des analyses expérimentales et *in silico* afin d'identifier ces variants pathogéniques rares chez des patients atteints de dystrophinopathie sans diagnostic moléculaire. Ils ont aussi déterminé les mécanismes de régulation entraînant la production de transcrits anormaux du gène *DMD*. Grâce au séquençage du transcriptome (RNA-seq), les chercheurs ont analysé les transcrits *DMD* de 20 patients présentant tous un déficit en dystrophine sur la biopsie musculaire mais chez qui aucun variant exonique n'avait été détecté. Le séquençage du génome entier a par ailleurs révélé des variants introniques dont les conséquences fonctionnelles ont été interprétées grâce à des outils bio-informatiques. Un séquençage ciblé de longs fragments d'ADN a été réalisé dans les cas avec suspicion d'anomalies génomiques structurelles. Des transcrits *DMD* anormaux ont ainsi pu être identifiés dans 19 des 20 cas, répartis ainsi : quinze cas avec un pseudo-exon par rétention de séquences introniques, un cas avec saut d'exon, deux cas dus à un épissage et polyadénylation aberrants, et un cas avec terminaison prématurée de la traduction. Des variations nucléotidiques uniques (ou SNV pour *single nucleotide variation*) dans des introns, des réarrangements chromosomiques et une expansion répétée de nucléotides ont aussi été détectés comme cause de transcrit altéré. Ces approches combinées ont donc permis de détecter



© médecine/science

Sorbonne Université-Inserm,
Centre de Recherche en Myologie,
Institut de Myologie,
Paris, France.
valerie.allamand@inserm.fr

des événements pathologiques causant la maladie, ce qui constitue un pré-requis pour envisager des interventions thérapeutiques ciblées.

Commentaire

L'errance diagnostique est une problématique réelle, malgré les énormes avancées technologiques de ces dernières années, notamment concernant les techniques de séquençage à haut débit (ou NGS pour *next-generation sequencing*). L'étude présentée ici est un exemple élégant de stratégie combinatoire permettant d'identifier des variants difficilement accessibles par les techniques classiques. Par ailleurs, l'approche reposait aussi sur l'étude immunohistochimique des biopsies musculaires de patients, afin de n'inclure que des patients avec un déficit avéré en dystrophine. C'est la complémentarité des expertises (clinique, histopathologique, chercheurs) qui a fait le succès de cette étude. À n'en pas douter, la combinaison des études de transcrits (RNA-seq), du génome (WGS pour *whole genome sequencing*) et l'utilisation des outils de prédiction informatiques sera aussi très utile pour d'autres cas de patients en errance diagnostique.

Cette étude a permis non seulement d'apporter un diagnostic génétique de certitude aux 20 patients inclus, mais elle a aussi mis en évidence des mécanismes pathologiques complexes, dont certains, comme les rétentions d'introns qui deviennent exoniques, peuvent être ciblés par des thérapies d'*exon skipping*. À noter que la pertinence de l'étude présentée a été saluée par la *World Muscle Society* qui l'a mise en valeur en tant que *Publication Highlights* sur son site web [2]. ♦

Towards a better detection of intronic variants and other complex splicing abnormalities in dystrophinopathies

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Okubo M, Noguchi S, Awaya T, et al. RNA-seq analysis, targeted long-read sequencing and in silico prediction to unravel pathogenic intronic events and complicated splicing abnormalities in dystrophinopathy. *Hum Genet* 2022 Sep 1. Epub ahead of print.
2. <https://www.worldmusclesociety.org/news/publication-highlights>