

## RAPPORT SCIENTIFIQUE 2014-2015

### IDENTIFICATION DE NOUVEAUX GENES RESPONSABLES DE DYSGENESIES OCULAIRES.

JM. ROZET, [jean-michel.rozet@inserm.fr](mailto:jean-michel.rozet@inserm.fr); P. CALVAS, [calvasp@chu-toulouse.fr](mailto:calvasp@chu-toulouse.fr)

Les anomalies du développement oculaire sont des affections qui ont été longtemps ignorées et dont l'évaluation de la fréquence est malaisée, vraisemblablement sous estimée, du simple fait de leur démembrement clinique relativement récent. Elles surviennent aux premières étapes de mise en place des structures oculaires. Le plus souvent, le défaut se situe entre 3 et 7 semaines de vie intra-utérine conduisant à des anomalies de sévérité variable, corrélée à la précocité de l'atteinte anatomique; Elles peuvent être responsables de cécité néonatale si le globe oculaire n'est pas fonctionnel ou de malvoyance plus ou moins sévère selon l'atteinte précise de la structure incriminée. Plusieurs gènes sont connus dont les mutations rendent compte de dysgénésies oculaires. Les tableaux cliniques associés à ces mutations sont multiples et chevauchants, peu concordants avec la classification anatomo-clinique des anomalies visuelles et des syndromes décrits par les ophtalmologistes et les fœtopathologistes.

En 2013, le Laboratoire de Génétique Ophtalmologique de l'institut *Imagine* à Paris et le Laboratoire de Génétique des Troubles de la Réfraction et des Anomalies du Développement de l'œil à Toulouse ont choisi d'unir leurs forces pour démembler les bases cliniques, génétiques et moléculaires de ces affections. Les premiers travaux collaboratifs menés dans ce cadre ont été couronnés de succès puisqu'ils ont permis, l'identification d'un gène majeur de microanophtalmie (*ALDH1A3*, Fares Taie et al. Am J Hum Genet 2013).

Depuis ces tout premiers travaux, nous avons identifiés deux nouveaux gènes impliqués dans le développement irien humain.

#### **1. Identification du gène de la microcorie congénitale dominante autosomique**

La microcorie congénitale désigne une incapacité de la pupille à se dilater à la pénombre, même sous l'effet de collyres mydriatiques. Ce défaut relève d'une anomalie du développement irien caractérisé par une absence totale ou partielle des muscles dilatateurs de l'iris à laquelle est associée une dysgénésie de l'angle iridocornéen. Il s'agit d'une affection génétique rare de transmission dominante autosomique à pénétrance complète, dont la gravité tient au développement d'un glaucome fréquent mais non constant qui conduit à une malvoyance sévère, d'apparition souvent brutale et de traitement malaisé. En 1998, le gène responsable de la microcorie congénitale a été localisé en 13q31-32 dans une très grande famille multiplex de plusieurs générations mais le criblage systématique des gènes de la région n'avait pas permis l'identification de la mutation responsable. Entre 2013 et 2015, les travaux d'identification du gène responsable de la microcorie congénitale, réalisés dans un échantillon agrandi à 6 familles, nous ont permis de démontrer que des délétions submicroscopiques de la région 13q32.1 altérant les gènes *TGDS* et *GPR180* sont toujours en cause. L'identification de mutations du gène *TGDS* à l'origine syndrome de Catel-Manske, une affection caractérisée par une séquence de Pierre Robin associée à une hyperphalangie bilatérale sans atteinte ophtalmologique, rend peu crédible son implication dans la microcorie. Le gène *GPR180*, impliqué dans la régénération des fibres musculaires lisses était en revanche un excellent candidat. Le criblage de ce gène dans une cohorte de patients souffrant de diverses anomalies développementales du segment antérieur de l'œil a permis l'identification d'une mutation non sens hétérozygote chez un père et quatre de ses enfants. Tous étaient porteurs d'une anomalie de l'angle irido-cornéen en tout points semblable à celle retrouvée constamment chez les individus atteints de microcorie congénitale, mais aucune autre anomalie oculaire n'était présente. Cette découverte pose la question de savoir si la délétion hétérozygote du gène *GPR180* –potentiellement plus grave que la mutation non sens- est à elle seule la cause de la microcorie ou si celle-ci contribue en partie au phénotype. Ces travaux ont été publiés dans la prestigieuse revue *American Journal of Human Genetics*

Fares-Taie L, Gerber S, Tawara A, Ramirez-Miranda A, Douet JY, Verdin H, Guilloux A, Zenteno JC, Kondo H, Moisset H, Passet B, Yamamoto K, Iwai M, Tanaka T, Nakamura Y, Kimura W, Bole-Feysot C, Vilotte M, Odent S,

Vilotte JL, Munnich A, Regnier A, Chassaing N, De Baere E, Raymond-Letron I, Kaplan J, Calvas P, Roche O, Rozet JM. Submicroscopic deletions at 13q32.1 cause congenital microcoria. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr 2;96(4):631-9.

Les travaux visant à déterminer si la perte totale du gène *GPR180* seule ou avec d'autres séquences avoisinantes est la cause de la microcorie, nous avons récemment reproduit la délétion minimale (35 kb) à l'origine de la maladie, dans une lignée cellulaire et chez la souris par la méthode CRISPR/Cas9. La présence de la délétion vient d'être validée dans la lignée cellulaire et chez la souris. Ces modèles sont actuellement à l'étude.

## 2. Identification du gène responsable du syndrome de Gillespie

Ce syndrome désigne une association rare d'aniridie, d'une ataxie cérébelleuse et d'un déficit intellectuel. Un peu plus de vingt familles ont été décrites dans le monde décrivant un mode de transmission tantôt récessif, tantôt dominant. Nous avons rassemblé cinq trios père-mère-enfant atteint et soumis leur ADN au séquençage de l'exome. L'analyse des variants identifiés a été réalisée sans privilégier un mode de transmission permettant la mise en lumière de résultats inattendus. En effet, dans les cinq familles des mutations d'un même gène ont été identifiées suggérant l'homogénéité génétique de ce syndrome. Dans trois des cinq familles des mutations bialléliques homozygotes conduisant toutes à l'apparition d'un codon stop prématuré ont été identifiées. Des mutations hétérozygotes simples de ce gène, différentes dans leur nature de celles identifiées par nos travaux, étaient déjà connues pour rendre compte d'une ataxie cérébelleuse sans atteinte ophtalmologique. C'est la raison pour laquelle, les parents porteurs hétérozygotes de mutations retrouvées à l'état homozygote chez leur enfant atteint d'un syndrome de Gillespie ont été examinés. Tous étaient tous exempts d'une atteinte neurologique, même à silencieuse suggérant l'existence de corrélations génotype-phénotype. S'agissant des deux dernières familles, des mutations faux sens hétérozygote survenues de novo ont été identifiées. Le gène identifié code une protéine impliquée dans la signalisation calcique. Des travaux de validation fonctionnelle ont été réalisés démontrant un mécanisme «perte de fonction» pour les mutations récessives et «dominant négatif» pour les mutations hétérozygote *de novo*.

Au total ces travaux ont permis l'identification formelle du gène responsable du syndrome de Gillespie et la mise en évidence de la coexistence des modes de transmission récessifs et dominant autosomiques, en rapport avec la nature et la localisation des mutations responsables. Enfin, nos résultats suggèrent l'homogénéité génétique de cette affection et établissent un lien entre la signalisation calcique intracellulaire et le développement irien

Sylvie Gerber, Kamil J. Alzayady, Lydie Burglen, Dominique Brémond-Gignac, Valentina Marchesin, Olivier Roche, Marlène Rio, Benoît Funalot, Ramon Calmon, Alexandra Durr, Vera Lucia Gil-da-Silva-Lopes, Maria Fernanda Ribeiro Bittar, Christophe Orssaud, Bénédicte Héron, Edward Ayoub, Patrick Berquin, Nadia Bahi-Buisson, Christine Bole, Cécile Masson, Arnold Munnich, Matias Simons, Nathalie Boddaert, Stanislas Lyonnet, Josseline Kaplan, Patrick Calvas, David I. Yule, Jean-Michel Rozet, Lucas Fares Taie. Recessive and dominant *de novo* mutations in XXXX cause Gillespie syndrome. *Am J Hum Genet* 2016, sous presse.



JEAN-MICHEL ROZET  
INSTITUT IMAGINE  
RETINA

2014-2015

IDENTIFICATION DE NOUVEAUX GENES RESPONSABLES DE DYSGENESIES OCULAIRES

DATES	INTITULES	RECETTES	DEPENSES	N° BONS	VENTILATION DES DEPENSES		
31/07/2014	FARES		3896,70				3896,70
31/07/2014	CO		33,55				33,55
31/08/2014	FARES		3896,70				3896,70
31/08/2014	CO		33,55				33,55
30/09/2014	FARES		3896,70				3896,70
30/09/2014	CO		33,55				33,55
31/10/2014	FARES		3896,70				3896,70
31/10/2014	CO		33,55				33,55
24/11/2014	TRANSCOURRIER		258,37	14/		258,37	
30/11/2014	FARES		3896,70				3896,70
30/11/2014	CO		33,55				33,55
02/12/2014	CLINISCIENCES		248,16	14/64	248,16		
04/12/2014	RETINA	12000,00					
04/12/2014	GESTION		864,00			864,00	
04/12/2014	PERRAULT		56,30	14/75		56,30	
04/12/2014	KAPLAN		27,14	14/78		27,14	
04/12/2014	PERRAULT		26,80	14/79		26,80	
16/12/2014	NE BIOLABS		695,52	14/76	695,52		
16/12/2014	LIFE TECHNOL		1296,18	14/83	1296,18		
29/12/2014	RETINA	12000,00					
29/12/2014	GESTION		864,00			864,00	
30/12/2014	DOM.DUTSCHER		269,06	14/82	269,06		
31/12/2014	FARES		3896,70				3896,70
31/12/2014	CO		33,55				33,55
15/01/2015	FR BANC		315,00			315,00	
30/01/2015	LIFE TECHNOL		3037,20	15/07	3037,20		
30/01/2015	SIGMA		817,26	15/08	817,26		
11/05/2015	RETINA	9000,00					
11/05/2014	GESTION		648,00			648,00	
		33000,00	33004,49	0,00	6363,38	3059,61	23581,50

-4,49

**INSTITUT NECKER**

156, rue de Vaugirard  
75015 PARIS

Tél. : 01 40 61 55 66 - 01 40 61 55 76 - 01 45 66 50 90 - Fax : 01 45 66 71 47

**INSTITUT NECKER**  
156, rue de Vaugirard  
75015 PARIS

*H. Herb*