

LES 20 ANS DU CRML

VENDREDI 22 NOVEMBRE 2024

Didier LACOMBE,
CCMR Bordeaux



CONFLITS D'INTÉRÊT (ARIAL)

Participation à Boards et invitation à des congrès par :
Amicus, Chiesi, Sanofi

Empreinte génomique parentale dans les maladies métaboliques : A propos de l'ASMD

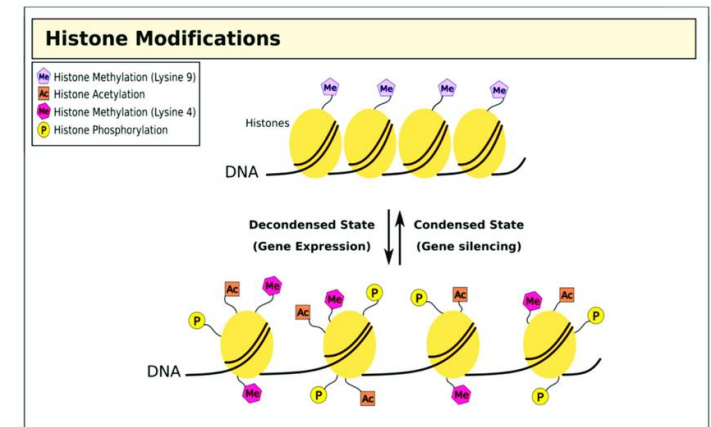
ASMD = maladie autosomique récessive

- Gène ***SMPD1***
- **Corrélations phénotype génotype :**
 - Hétérogénéité phénotypique pour la même mutation
 - Facteurs épigénétiques
 - Gènes modificateurs
 - Empreinte génomique parentale (paternelle):
Phénotype dépend de héritabilité parentale

Empreinte génomique parentale dans les maladies métaboliques : A propos de l'ASMD

Empreinte génomique parentale : se traduit par une expression différente d'un gène selon son origine maternelle ou paternelle.

- Méthylation des cytosines de l'ADN
- Acétylation des histones
- Influence sur ouverture/fermeture (compaction) de la chromatine
- Régulation de la transcription
- Expression (décondensation)/Répression (compaction) des gènes



Empreinte génomique parentale :

Région génomique 11p15

- Cluster de gènes soumis à **empreinte génomique parentale**
- Région génomique 11p15 connue pour réguler la **croissance foetale** via l'empreinte génomique
 - Syndrome de Beckwith-Widemann (excès de croissance): hyperméthylation H19/IGF2, disomie uniparentale (DUP) allèle paternel
 - Syndrome de Silver-Russel (RCIU): hypométhylation H19/IGF2, DUP allèle maternel

Empreinte génomique parentale :

Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- 2 sœurs NPB + 1 cousine côté paternel NPA (sévère)
- Partage allèle paternel
- Allèle maternel différent
- Expression préférentielle de allèle maternel
- Empreinte génomique allèle paternel ?

Simorano et al. Imprinting at the SMPD1 locus: Implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. Am J Hum Genet 2006, 78: 865-70.

Empreinte génomique parentale :

Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- Confirmation par transfection dans cellules COS-1:
 - Variant maternel 2 sœurs p.Pro184Leu 8% activité normale
 - Variant maternel cousine sévère p.Ser248Arg 0% activité résiduelle
 - Expression allèle paternel : 20% activité allèle maternel

Empreinte génomique parentale :

Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- Patient ASMD avec une seule mutation rapporté
- Patient splénomégalie hétérozygote
- Dosage enzymatique ASM 15% (hétérozygote)
- Une seule mutation
- Ségrégation familiale non possible (hérité mère ?)
- 2 enfants dont un porteur: pas de signe ASMD

Empreinte génomique parentale : Gène SMPD1

- Maladie de la chromatine (désordre de machinerie épigénétique)
- Gène soumis à **empreinte génomique paternelle**
- Méthylation des cytosines des ilots CpG allèle paternel
- Mutation maternelle :
Influence prédominante (expression préférentielle) dans la présentation