

15/5/23 11h30 – 12h30

Ioanna Pyromali.

NeurIT UR20218 - Université de Limoges

Identification et caractérisation de nouveaux variants de structure pathogènes chez des patients présentant des neuropathies périphériques héréditaires.

Au sein de l'équipe de recherche UR20218-NeurIT, nous travaillons sur les neuropathies périphériques héréditaires (IPNs). Elles sont caractérisées par des lésions des nerfs périphériques moteurs et/ou sensitifs et actuellement plus de 100 gènes sont connus pour être responsables de ces IPNs. A ce jour, des mutations ponctuelles ou de petites indels ont majoritairement été identifiées, et peu de variants de structure (SVs) ont été rapportés. Nos objectifs étaient l'identification et la caractérisation de nouveaux SVs déséquilibrés, tels que les CNVs (Copy Number Variations) responsables de ces IPNs. L'ADN de 919 patients présentant des IPNs a été séquencé par NGS (Next Generation Sequencing) ciblé, puis analysé par des outils bio-informatiques développés au sein de notre laboratoire (Cov'Cop et CovCopCan) afin de pister des CNVs. Pour caractériser plus précisément les CNVs détectés, des expériences de qPCR, CGH et/ou de séquençage Sanger ont été réalisées. Des CNVs ont été identifiés chez 130 des 919 patients (~14,1%) : 87 duplications et 43 délétions. Les premiers résultats ont permis d'identifier des CNVs pathogènes : une grande délétion dans SACS chez des patients atteints de l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, deux grandes délétions de KIF5A de respectivement 5 et 14 exons, mais aussi la délétion d'un seul exon dans SH3TC2 chez des patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT). En outre, d'autres CNVs se sont avérés non-pathogènes (duplication partielle de REEP1 par exemple). L'analyse des autres CNVs est en cours. Nos travaux ont donc permis d'identifier des CNVs chez 14,1% de nos patients, dont certains sont des CNVs pathogènes qui peuvent expliquer les symptômes des patients. Cette approche a permis d'augmenter le taux de diagnostic positif de nos patients présentant des IPNs et nous suggérons aux biologistes moléculaires et aux généticiens d'utiliser cette stratégie pour toutes les maladies héréditaires afin d'améliorer le diagnostic.