
CARACTERISATION FONCTIONNELLE DU GENE TCF4 : UN PHENOTYPE MODERE ASSOCIE A DES REMANIEMENTS EN DEBUT DE GENE

Julie Masson^{*†1,2}, Linda Pons¹, Flavie Diguët^{1,2}, Pierre-Antoine Rollat-Farnier¹, Matthew Lines³, Tiffany Busa⁴, Hélène Tevissen⁵, Damien Sanlaville^{1,2}, and Caroline Schluth-Bolard^{‡1,2}

¹Service de Génétique, Laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle, Centre de Biologie et de Pathologie Est – Hospices Civils de Lyon – France

²Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Equipe GENDEV – Université Claude Bernard-Lyon I - UCBL (FRANCE) – France

³Division of Metabolics, Children’s Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario – Canada

⁴Département de génétique médicale et biologie moléculaire – Assistance publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) – France

⁵Service de Génétique – Centre hospitalier de Valence – France

Résumé

Le syndrome de Pitt Hopkins associe une déficience intellectuelle sévère et une dysmorphie caractéristique. Il est souvent accompagné de crises d’épilepsie sévères et de troubles de la respiration à type d’accès d’hyperventilation.

Ce syndrome est dû à des anomalies du gène *TCF4*, comprenant 20 exons et ayant de nombreuses isoformes de taille courte (exons 9 -20), intermédiaire (exons 7-20) ou longue (exons 1-20), codant pour une protéine ” basic helix-loop-helix ” (bHLH) qui est un facteur de transcription. La majorité des cas décrits sont des mutations hétérozygotes de la région critique du gène (exons 7-19) ou des délétions plus larges.

Nous rapportons ici le cas de deux patients présentant un remaniement en début de gène, une interruption de l’intron 1 et une délétion de l’exon 1, qui n’ont pas un phénotype classique. Ils ont un déficit intellectuel modéré, pas de dysmorphie particulière, ni de crises d’épilepsie ou d’accès d’hyperventilation.

Nous avons réalisé une caractérisation fonctionnelle par RT-qPCR (PCR quantitative réalisée après une reverse transcription à partir d’un prélèvement sanguin) chez ces deux patients ainsi que chez un patient avec un syndrome de Pitt Hopkins typique et chez des témoins sains. Plusieurs couples d’amorces, situées en partie proximale ou distale du gène, ont été utilisés afin de différencier les formes longues de l’ensemble des isoformes (forme totale).

*Intervenant

†Auteur correspondant: julie.masson@chu-lyon.fr

‡Auteur correspondant: caroline.schluth-bolard@chu-lyon.fr

Nous observons une diminution d'environ 50% de l'expression de la forme totale du gène *TCF4* chez l'ensemble des patients par rapport aux témoins. L'expression de la forme courte est également diminuée chez l'ensemble des patients, mais plus fortement chez les patients avec un phénotype modéré.

Quelques rares cas de délétions et de point de cassures ont été décrits en début de gène, et sont associé à un phénotype modéré. Les patients avec un remaniement en début de gène ont certainement une augmentation de l'expression de la forme courte, avec une transcription résiduelle à partir d'un promoteur alternatif et donc une compensation de la diminution de la forme longue. La forme courte ne présente pas le signal d'adressage au noyau (NLS), reste dans le cytoplasme et ne se substitue donc pas entièrement à la forme longue.

Mots-Clés: TCF4, Pitt Hopkins, déficience intellectuelle, interruption