

CEP290 dans LCA (Amaurose Congénitale de Leber) et autres ciliopathies - un entretien avec Dr. Erica Davis

Par: Laura Steinbusch

Les mutations dans le gène CEP290 causent des ciliopathies (maladies des cils cellulaires) qui peuvent varier dans leur gravité de la cécité de naissance à la mort périnatale. Dr. Erica Davis du centre de Modélisation des Maladies humaines à l'université de Duke aux Etats-Unis, est une experte reconnue dans le domaine des ciliopathies. Au cours de sa visite au Centre Intégré de Génomique à Lausanne le 21 mars 2016, elle a eu la gentillesse de répondre à quelques questions sur son travail et pourquoi des mutations dans un gène, CEP290, peuvent conduire à un large éventail de pathologies. Mais, d'abord un bref résumé sur les cils et CEP290 dans la fonction de l'œil.

Qu'est-ce que sont les cils cellulaires et leur fonction dans l'œil ?

Les cils (ou cilium, plural cilia) sont des saillies épaisses trouvées sur presque chaque cellule de notre corps. Ces projections cellulaires sont composées de plusieurs centaines de protéines dans les différents complexes moléculaires. Les cils ont de nombreuses fonctions qui dépendent du type de cellule où ils sont localisés; ils contribuent à la perception de la lumière, du son, de l'odorat, de la pression, du débit, des hormones et de la position dans un tissu. Dans l'œil et plus précisément dans la rétine, les cils capturent les photons lumineux et contrôlent la signalisation de la transformation de ces photons lumineux en signaux électriques pour une transduction visuelle efficace.

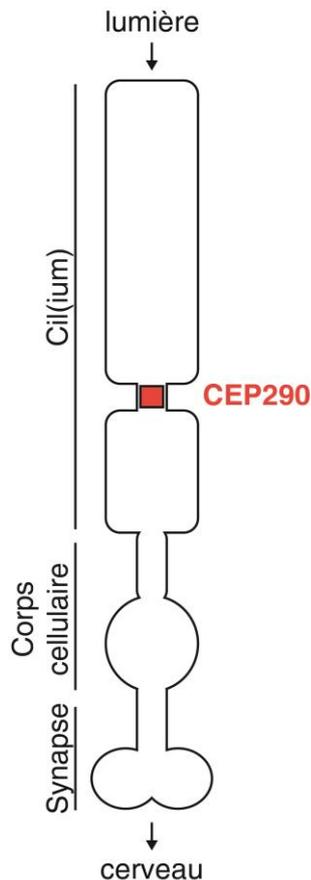


Figure 1: une cellule de la rétine consistant en cil, corps cellulaire et synapse. CEP290 est situé dans la zone de transition entre cil et le corps de la cellule.

Quel est le rôle du CEP290 dans la fonction des cils rétiens ?

Les cellules rétiennes peuvent être décrites comme un corps (cellulaire) avec deux bras, créant le lien entre le monde extérieur qui reçoit des informations lumineuses (cil) et la transduction visuelle à l'intérieur (zone synaptique). Le CEP290 est une composante structurelle intégrale de la zone de transition entre le cil et le corps de la cellule.

Plus précisément pour les mutations CEP290 : Quelles ciliopathies sont causées par des mutations dans CEP290 et pourquoi leur gravité est si étendue? Ces mutations spécifiques sont-elles liées à une maladie spécifique ou est-ce que les mêmes mutations apparaissent dans plusieurs maladies?

Des mutations du gène CEP290 sont liées à des ciliopathies tels que le syndrome néonatal létale Meckel, le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Joubert, la cécité congénitale Amaurose Congénitale de Leber (ACL, en anglais LCA) et les maladies rénales (MRD). Certaines de ces maladies peuvent être attribuées à une mutation spécifique dans le CEP290 comme dans l'ACL (intron 26), mais d'autres sont des troubles génétiquement hétérogènes dans lesquels la mutation CEP290 est l'une des nombreuses causes génétiques possibles. Les mutations dans CEP290 se trouvent dans 15-30% des patients avec ACL.

Dr. Davis fait remarquer que « Les troubles ciliaires sont principalement causés par des mutations récessives dans les gènes ciliaires. Cela signifie qu'une personne doit avoir une mutation dans les deux copies d'un gène pour avoir la maladie. Cependant, nous savons que près de 1000 gènes sont importants pour la fonction du cil cellulaire et que nous avons des preuves croissantes que des mutations dans d'autres gènes de cils peuvent soit aggraver ou réduire la gravité

de la maladie causée par la mutation récessive primaire. Par conséquent, un médecin ne peut jamais compter sur les symptômes associés au gène récessif seul (par exemple, comme la rétine chez les enfants présentant des mutations CEP290) et doit surveiller les enfants et le développement des symptômes qui peuvent affecter les systèmes d'organes multiples ».

«Mon défi est maintenant de comprendre pourquoi les patients atteints de la même mutation dans CEP290 montrent un large éventail de maladies. Je suis en train de démêler cela en enquêtant sur toutes les variantes des gènes chez les patients et l'étude de leur fonction dans le poisson zèbre. »

Qu'est-ce que les lecteurs devraient savoir sur les ciliopathies?

"Bien que chaque ciliopathie reste une maladie rare, collectivement leur fréquence dans la population est similaire à celle des défauts communs, tels que le syndrome de Down (incidence collective de ~ 1: 1000 => 100 ciliopathies × incidence moyenne de 1: 100.000)," explique le Dr Davis.

L'ACL est une maladie dégénérative. Cependant, les essais cliniques ne comprennent souvent pas les jeunes patients. Si les chercheurs trouvaient un traitement ne serait-il pas préférable de tenter leur traitement chez les jeunes patients pour les aider au moment où ils en bénéficieraient le plus?



Figure 2: Dr. Erica Davis.

"Excellent question. La réponse est oui», dit le Dr Davis. «Nous essayons de surmonter ces problèmes en recherchant des moyens non invasifs pour tester nos idées de traitement pour améliorer la fonction des cils. Dans le cas de l'ACL c'est assez difficile."

En abordant cette question avec toutes les parties prenantes nous devons trouver une solution pour les traitements de l'ACL qui peuvent être donnés aux patients au moment de leur vie où ils pourraient en bénéficier le plus.

La prochaine fois, j'en dirais plus sur un traitement qui est à venir pour une mutation dans CEP290 qui provoque l'ACL.

Sources:

- EE Davis and N Katsanis, The ciliopathies: a transitional model in systems biology of human genetic disease, Curr Opin Genet Dev 2012.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Ciliopathy>
- Rivka A Rachel. Tiansen Li and Anand Swaroop, Photoreceptor sensory cilia and ciliopathies: focus on CEP290, RPGR and their interacting proteins, Cilia20121:22.
- Rockefeller University Press. "Researchers define role of CEP290 in maintaining ciliary function." ScienceDaily. ScienceDaily, 6 September 2010. <www.sciencedaily.com/releases/2010/09/100906141212.htm>.
- den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, Lopez I, Arends ML, Voeselek KE, Zonneveld MN, Strom TM, Meitinger T, Brunner HG, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. Am J Hum Genet. 2006;79:556–561.

JUST BLIND
NOT SHY

(YOU CAN TALK TO ME)

A propos de l'auteure : mon nom est Laura Steinbusch et ensemble avec Merlijn et Enzo nous vivons à Lausanne. Enzo est né en août 2014 et est aveugle à cause de l'Amaurose Congénitale de Leber (ACL).