

C'est avec un grand plaisir que l'équipe projet de la filière de santé maladies rares FAVA-Multi vous présente son 13ème bulletin recherche.

Dans ce bulletin, nous vous présentons une **étude sur un nouveau hotspot mutationnel du gène SKI dans le contexte du diagnostic moléculaire du syndrome de Marfan (MFS) et des anévrismes de l'aorte ascendante (TAA).**

Bonne lecture !



Un **hotspot mutationnel** est un site d'une molécule d'ADN où la fréquence de mutation est beaucoup plus élevée que celle des autres sites.

Le syndrome de Marfan (MFS) est une maladie autosomique dominante, (1/5000 sujets), principalement dû à des mutations dans le gène codant pour la fibrilline 1 (FBN1), situé sur le chromosome 15. L'atteinte est plurisystémique touchant, entre autre, le système cardio-vasculaire (anévrisme de l'aorte thoracique ascendante avec risque de dissection aortique). D'autres formes sont reconnues qui sont notamment secondaires aux mutations du gène TGFBR2 localisé sur le chromosome 3.

Le syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS) est généralement caractérisé par un habitus marfanoïde, avec des anomalies squelettiques, cardiovasculaires et crâniofaciales (cranosynostose, dysmorphie du visage caractéristique), et par des difficultés d'apprentissage. C'est une maladie extrêmement rare puisque moins de 50 cas ont été rapportés à travers le monde.

FOCUS |

L'étude a été réalisée dans le cadre d'une collaboration au sein de la filière, plusieurs généticiens biologistes et cliniciens y ont participé. Elle a été coordonnée conjointement par les laboratoires de diagnostic moléculaire de Paris et de Dijon.

L'objectif de l'étude est d'étendre le spectre phénotypique des variants génétiques identifiés dans le gène *SKI* en décrivant un nouveau hotspot mutationnel associé à un syndrome marfanoïde sans déficience intellectuelle notable.

La méthodologie : c'est une étude réalisée à partir des données cliniques et génétiques de patients vus dans les centres de référence ou de compétences pour le Syndrome de Marfan et Maladies Apparentées. Un séquençage d'ADN des patients concernés (exome entier ou panel de gène comprenant le gène *SKI*) a été réalisé. Par la suite, une analyse des variants a été effectuée *in silico* afin de prédire leur pathogénicité.

En quelques chiffres :

- **9 Patients**: 2 à 47 ans
 - **2 laboratoires en France** : Paris, Dijon
-



Comment est né le projet de cette étude ?

Les variations pathogènes du gène *SKI* sont habituellement associées au syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS), qui est une maladie systémique rare du tissu conjonctif, caractérisée par des atteintes cranio-faciales, squelettiques et cardiovasculaires. Dans la littérature, certains signes cliniques comme la déficience intellectuelle et la craniosynostose sont presque systématiquement retrouvés chez les porteurs de variants pathogènes dans ce gène. Jusqu'alors, la description clinique de ces patients était plutôt homogène, et les variants pathogènes connus étaient situés dans deux *hotspots* particuliers du gène *SKI*. L'existence d'un chevauchement clinique avec un syndrome marfanoïde nous a poussé à chercher d'autres phénotypes qui seraient liés à des mutations dans le gène *SKI*.

Comment décririez-vous cette étude*?

Nous avons réalisé un séquençage du gène *SKI* chez des patients avec une suspicion de syndrome de Marfan (MFS), pathologie apparentée ou anévrisme de l'aorte thoracique (TAA). Après une analyse bioinformatique, le séquençage a permis d'identifier neuf cas (4 femmes et 5 hommes) qui portent un variant pathogène dans un nouveau hotspot mutationnel du gène *SKI*. Ces 9 patients portent trois variants pathogènes différents affectant le même acide aminé (Thr180). L'étude a confirmé que sept de ces événements moléculaires sont survenus *de novo*. Aucun d'entre eux n'avaient d'éléments faciaux évocateurs d'un SGS ou une craniosynostose et aucun patient n'avait de déficience intellectuelle, mais trois d'entre eux présentaient des difficultés d'apprentissage. Nous avons également constaté qu'il existe chez ces patients des signes squelettiques modérés à majeurs. Sur le plan cardiovasculaire, sept sur neuf sujets présentaient un TAA ou un prolapsus de la valve mitrale, le patient le plus âgé (47 ans) a subi une chirurgie (Bentall) pour son anévrisme de l'aorte ascendante (TAA).

Quelles sont les applications de votre recherche ?

L'étude de ce nouveau *hotspot* mutationnel dans le gène *SKI* nous a conduit à une extension du spectre phénotypique associé aux variants pathogènes de ce gène initialement connu pour son implication dans le syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS). Cela nous permet également de l'associer à l'atteinte apparentée au syndrome de Marfan, sans déficience intellectuelle. Suite au constat d'une atteinte cardiovasculaire significative, une adaptation du traitement et du suivi de ces patients peut s'imposer.

*A new mutational hotspot in the *SKI* gene in the context of MFS/TAA molecular diagnosis. Arnaud P et al. Hum Genet. 2020 Jan 24. doi: 10.1007/s00439-019-02102-9

	Titre	Investigateur/ Coordonnateur	Statut/ N° ClinicalTrials ou financement
SYNDROME DE MAFAN & MALADIES APPARENTES	Facteurs modificateurs de l'expression de la fibrilline-1 dans le syndrome de Marfan	Pr Guillaume Jondeau Pr Catherine Boileau	Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012
	Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice pour des patients atteints du syndrome de Marfan ou formes apparentées	Dr Laurence Bal-Theoleyre	En cours/Recrutement NCT02018835
	Atteinte neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique.	Dr Mélodie Aubart	Appel à projets Asso MAFANS 2017
	Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le Syndrome de Marfan et syndromes apparentés.	Pr Sylvie Odent	Appel à projets Asso MAFANS 2017
	MarfanPower : Réhabilitation cardiorespiratoire et musculaire à l'effort des enfants et jeunes adultes présentant un syndrome de Marfan : une étude interventionnelle, prospective, monocentrique.	Dr Thomas Edouard	Appel à projets Asso MAFANS 2017
	Recherche des bases moléculaires des syndromes marfanoides avec déficience intellectuelle	Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE	Financement par le conseil régional de Bourgogne
	Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan : Apport de l'OCT (Optical Coherence Tomography)	Dr Sophie Dupuis-Girod	Appel à projets Asso MAFANS 2017
	DADI : Dissection of Descending Aorta : Imaging	Pr Guillaume Jondeau	Recrutement terminé, suivi en cours / NCT01648881 CRC 2011
MALADIE DE RENDU-OSLER	Recherche des gènes modificateurs de l'atteinte hépatique dans la maladie de Rendu-Osler	Dr Sophie Giraud	Recherche fondamentale PHRC I 2009
	Efficacité du Timolol en administration nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de RO. Essai randomisé en double aveugle contre placebo : PHRC TEMPO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions terminées en juin 2017 NCT02484716
	Elaboration d'une échelle de qualité de vie dans la maladie de Rendu-Osler	Sylvie Fourdrinoy	En cours, AAP AMRO 2017, Phase qualitative publiée : 2020 Qual Life Res
	Recherche d'une nouvelle Thérapie pour la maladie de Rendu-Osler ciblant la voie de signalisation BMP9/ALK1/ENG : Etude RETRO	Sabine Bailly	Recherche fondamentale Appel à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Tacrolimus en pommade nasale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo : TACRO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Inclusions en cours NCT03152019 Appels à projets AMRO 2017
	Efficacité et tolérance du Bévacicumab pour le traitement des hémorragies sévères chez les patients porteurs de la maladie Rendu-Osler. Etude nationale, randomisée, multicentrique de phase III. PHRC N BABH	Dr Sophie Dupuis-Girod	En cours. Inclusions terminées NCT 03227263
	Evaluation des complications obstétricales et néonatales dans la maladie de Rendu-Osler – Etude CONCERTO	Dr Sophie Dupuis-Girod	Terminée, en cours de publication, NCT03691142

(suite)	<p>Efficacité du Nintedanib par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la maladie de Rendu-Osler. Etude multicentrique, randomisée, en double insu versus placebo. PHRCN 2018 - EPICURE</p>	<p>Dr Sophie Dupuis-Girod</p>	<p>Etude en cours NCT03954782</p>
	<p>Etude prospective de la population lymphocytaire T angiogénique chez les sujets atteints de la maladie de Rendu-Osler.</p>	<p>Alexandre Ghuilhem</p>	<p>En cours NCT03572556 AAP AMRO 2017 + AAP CHU Dijon</p>
	<p>Etude EPERO : Efficacité du Propranolol par voie orale pour le traitement des épistaxis dans la MRO</p>	<p>Anne Contis</p>	<p>En cours AOI CHU Bordeaux + Appel à projets AMRO 2017</p>
MALADIES VASCULAIRES RARES	<p>Souris Col3A1 KI : un modèle d'étude du SED vasculaire</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/Recherche fondamentale ANR-14-CE15-0012 Appel à projets AFSED 2013</p>
	<p>Atteinte vasculaire périphérique dans le syndrome de Turner : PHRC AVAST</p>	<p>Dr Sébastien Gaertner</p>	<p>En cours/Recrutement NCT02250456</p>
	<p>Etude REPERE : Retentissement Professionnel, Psychologique, et de l'ERrance diagnostique dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire</p>	<p>Dr Juliette Albuison</p>	<p>Recrutement terminé Appel à projets AFSED 2015</p>
	<p>Intérêt de l'ajout d'un sartan dans le SED vasculaire : PHRC ARCADE</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Recrutement terminé NCT02597361</p>
	<p>Cohorte nationale sur le SED vasculaire : RADICO SEDVasc</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours RaDiCo</p>
	<p>Etude génétique de la Dysplasie fibromusculaire (FMD)</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>En cours/ ANR jeune chercheur / ERC, starting grant</p>
	<p>Identification de nouveaux gènes et axes thérapeutiques dans 2 maladies artérielles rares</p>	<p>Pr Xavier Jeunemaître</p>	<p>Appel à projet annuel "Equipe FRM"</p>
ANOMALIES VASCULAIRES NEUROLOGIQUES ET CRANIOFACIALES	<p>Intérêt des nouvelles séquences IRM dans le suivi des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV-IRM)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02896881</p>
	<p>Suivi à long terme des MAV traitées par voie endovasculaire (MAV endovas)</p>	<p>Dr Raphaël Blanc</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT02879071</p>
	<p>Etude sur le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (TOBAS)</p>	<p>Pr Jean Raymond</p>	<p>CHU de Montréal NCT02098252</p>
	<p>Evaluation de l'ONYX dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT02180958</p>
	<p>Evaluation du PHIL dans le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03341039</p>
	<p>Evaluation de l'agent embolique SQUID pour le traitement endovasculaire des MAV cérébrales</p>	<p>Promotion industrielle</p>	<p>NCT03413852</p>
	<p>Biologie des Malformations Artério-Veineuses cérébrales : Étude du lien entre des biomarqueurs sanguins et le pronostic hémorragique des MAV cérébrales (BIOMAV)</p>	<p>Dr Jean-Philippe Desilles</p>	<p>Fondation A. de Rothschild NCT03676868</p>
	<p>Histoire naturelle, classification et devenir des malformations artérioveineuses de la moëlle et de ses enveloppes, de l'enfant à l'adulte</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH</p>
	<p>Malformations vasculaires intracrâniennes dures pédiatriques. Types lésionnels, histoire naturelle et prise en charge adaptée</p>	<p>Dr Georges Rodesch</p>	<p>Hôpital FOCH, Fondation Rothschild</p>

APPELS A PROJETS | ECHEANCES

16
Avril

Le programme « Espoirs de la recherche 2020 » pour les aides individuelles est lancé par la Fondation pour la Recherche Médicale (FMR). Pour plus d'informations, [cliquez ici](#).

13
Mai

La Fondation de France lance son appel à projets : soigner, soulager, accompagner. Cette appel à projet s'adresse aux équipes cliniques, médicales ou paramédicales. Les demandes faisant état d'une collaboration entre chercheurs et équipes cliniques seront privilégiées. [cliquez ici](#).

02
Juin

Dans le cadre du programme européen conjoint sur les Maladies Rares (European Joint Programme on Rare Diseases), l'Agence Nationale de la Recherche lance, en collaboration avec 23 pays, le 2ème appel à projets sur « La recherche préclinique afin de développer des traitements efficaces pour lutter contre les maladies rares », [cliquez ici](#).