



Par le Professeur Isabelle TOUITOU (Mars 2018)

## Résumé

### *Cas clinique*

### **Séquençage de l'Exome entier et modélisation moléculaire d'un variant faux-sens dans *TNFAIP3* qui ségrége dans une famille avec urticaire chronique et œdème de Quincke**

Cet article décrit un homme hispanique de 47 ans présentant une longue histoire d'urticaire chronique et œdème de Quincke, que diverses modalités de traitement n'ont pu améliorer, y compris les anti-histaminiques. Les corticoïdes relativement efficaces, ont dû être arrêtés en raison d'une intolérance. L'urticaire est déclenchée par l'exposition au chaud, au froid ou à la pression.

À 37 ans, le patient a commencé à avoir des crises environ toutes les deux semaines, incluant urticaire, fièvre, faiblesse et diarrhée. Le patient a également connu des épisodes de vertige en position debout après une courte marche.

Il a d'abord été suggéré que le patient pourrait avoir une mastocytose ou une urticaire auto-immune en raison de niveaux élevés de tryptase et d'IgE, respectivement. Une biopsie de la moelle osseuse et une tomographie ont exclu ces diagnostics.

Une cause génétique de son urticaire chronique a été recherchée car il s'agissait d'une forme familiale (sœur et fille présentant les mêmes symptômes). Un séquençage de l'exome entier (WES) a été réalisé à partir de l'ADN génomique extrait du proband, sa mère, sa sœur et fille. Un nouveau variant a été identifié dans le gène *TNFAIP3* (Chr6(GRCh38) : g.137871292G > A ; NM\_001270507.1 : c.65G>A ; p.(Arg22Gln)), responsable de l'haploinsuffisance en A20 (HA20).

Des indicateurs de pathogénicité de ce variant ont été recherchés :

#### Ségrégation familiale :

Plutôt en faveur car parmi les personnes testées, la mutation n'est présente que chez les 3 individus symptomatiques. Néanmoins, le père asymptotique du proband décédé n'a pu être testé, et il est difficile de conclure définitivement.

#### Études *in silico* :

Prédictions : p.R22Q est absent d'ExAC, a été observée chez 1/30936 génomes entiers séquencés en gnomAD et 1/838 génomes de Latinos. Le résidu Arg22 est conservé dans l'ensemble des espèces et les algorithmes de prédiction prédisent que le variant peut être délétère.

### Modélisation moléculaire :

Ce variant se traduit par une substitution d'acides aminés semi conservative qui peut avoir un impact sur la structure secondaire de la protéine. La stabilité énergétique de la forme sauvage et variante est à peu près comparable. Une cartographie électrostatique a été réalisée à l'aide du calcul de Poisson-Boltzmann. Le changement introduit un effet prononcé sur la distribution électrostatique.

**En résumé**, les auteurs rapportent un nouveau variant de séquence dans le gène *TNFAIP3* chez trois membres d'une famille présentant urticaire chronique et œdème. Ce variant est de signification inconnu (classé comme un VUS).

Les auteurs reconnaissent qu'actuellement, il n'y a pas d'association connue entre des variants faux-sens dans *TNFAIP3* et l'urticaire chronique familiale avec œdème de Quincke. Une limite est qu'il est possible que ces patients portent d'autres variants de séquences non détectés par le WES. Enfin, l'urticaire chronique est une manifestation cutanée relativement commune et qui peut avoir une étiologie non génétique.

Toutefois, *TNFAIP3* est connu pour être impliqué dans des réactions immunitaires et inflammatoires, sous la dépendance de cytokines, telles que TNF-alpha et interleukine-1 bêta. En outre, plusieurs variants du gène ont été associés avec les maladies auto-immunes, la susceptibilité à l'allergie et l'asthme, et le syndrome de fièvre périodique. Au total, des études supplémentaires, y compris des analyses fonctionnelles, sont nécessaires pour déterminer le rôle de *TNFAIP3* dans l'urticaire chronique.

Antoneicka L. Harris, Patrick R. Blackburn et al. Whole Exome Sequencing and Molecular Modeling of a Missense Variant in *TNFAIP3* That Segregates with Disease in a Family with Chronic Urticaria and Angioedema, *Hindawi Case Reports in Genetics* Volume 2018, Article ID 6968395 ([Article](#))

---