



Par le Docteur Caroline GALEOTTI (Août 2018)

Résumé

Une analyse multiomique a révélé STAT1 comme un potentiel gène modificateur du déficit en mévalonate kinase

Objectif

L'objectif de cette étude était d'expliquer pourquoi deux soeurs portant les mêmes mutations homozygotes pathogènes (p.V377I) pour le déficit en mévalonate kinase avaient des phénotypes opposés. En effet, la première était asymptomatique, et la deuxième présentait les caractéristiques classiques de cette maladie, à savoir des polyarthralgies, des lymphadénopathies cervicales infracentimétriques, une névrite optique et des douleurs abdominales.

Méthode

Dans cette étude ont été combinées des études de l'exome, du transcriptome et du protéome pour décrypter à un niveau moléculaire les différences phénotypiques de ces soeurs de 42 et 45 ans.

Résultats

Cette approche multiomique a permis d'identifier un seul gène-STAT1-qui contient un variant rare faux-sens, p.R241Q et a montré une surexpression de l'ARNm et de la protéine chez la sœur symptomatique (S2) par rapport à la sœur asymptomatique (S1). Ce variant est un variant gain de fonction impliqué dans l'activation augmentée de la voie de signalisation JAK/STAT, connue pour jouer un rôle critique dans les maladies inflammatoires et pour lequel des biothérapies spécifiques existent. Les analyses des voies de signalisation basées sur les informations des protéines et des transcrits exprimés de façon différentielle chez ces deux sœurs ont confirmé le rôle central de STAT1 dans le phénotype inflammatoire d'une des deux sœurs. Le variant de STAT1 était hérité du père sain, suggérant que la présence de mutations homozygotes dans le gène MVK et d'une mutation hétérozygote de STAT1 est requise pour induire les symptômes.

Conclusions

Cette étude a montré le pouvoir de l'approche multiomique pour découvrir les cibles cliniques potentielles pour une thérapie personnalisée.

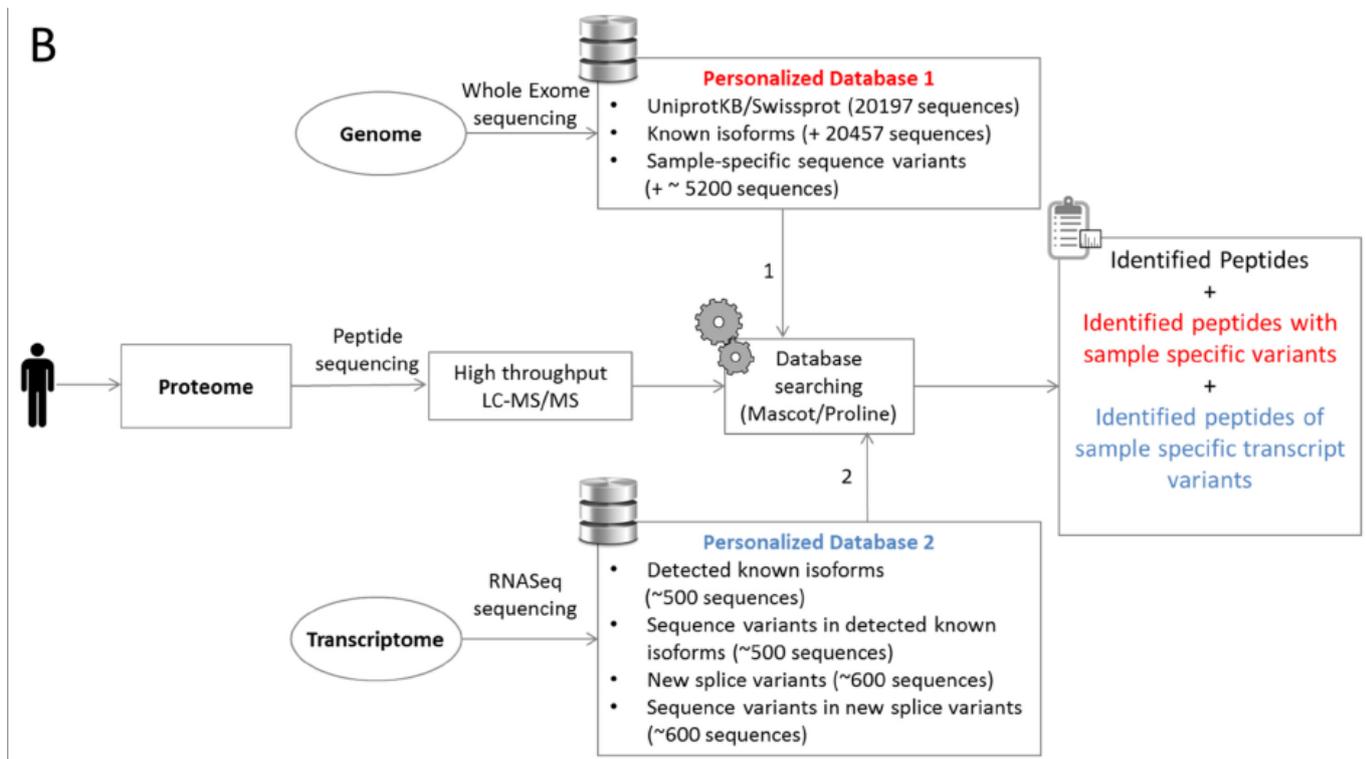


Figure 1: Stratégie expérimentale multiomique. (B) Stratégie détaillée de l'interprétation des données protéomiques, faisant utiliser les informations de l'analyse du génome (personalized database 1) et du transcriptome (personalized database 2)

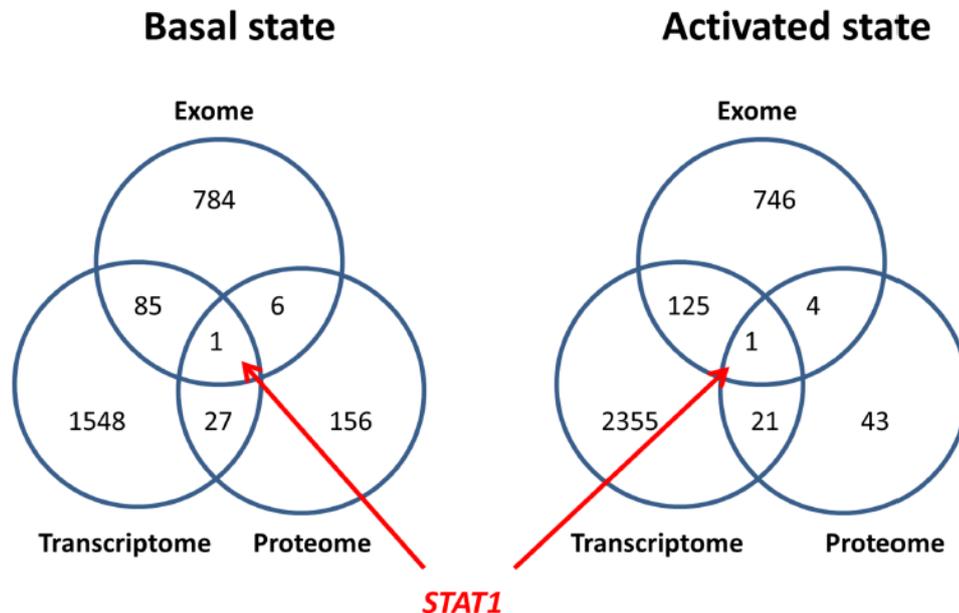


Figure 2: Analyse combinée de l'ensemble des données de l'exome, du transcriptome et du protéome. La figure représente des diagrammes de Venn avec les variants spécifiques de S2 et les gènes qui étaient régulés positivement chez S2 au niveau de l'ARNm (transcriptome) et de la protéine (protéome).