

8. Laëtitia Michou^{1,2}

Ajlil Yassine^{1*}, Gauvreau Andréa^{2*}, Moulin Véronique³, Maaroufi Halim⁴, Fournier Frédéric¹, Ratelle Lucie¹, Keyaert Delphine², Gagnon Edith¹, Beaudreuil Johann⁵, Petit-Teixeira Elisabeth⁶, Droit Arnaud¹.

¹Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, QC; ²Département de médecine, Université Laval, Québec, QC; ³Département de médecine, faculté de médecine, Université Laval, Québec, QC; ⁴Laboratoire d'organogénèse expérimentale, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Québec, QC; ⁵Institut de biologie intégrative et des systèmes (IBIS), Université Laval, Québec, QC; ⁶CHU Lariboisière, AP-HP, Paris, France; ⁶GenHotel, Université d'Évry, Université Paris Saclay, France.

*Les deux auteurs ont contribué de manière égale à ce travail.

Identification de variants génétiques rares dans les formes familiales de la Maladie de Dupuytren.

La maladie de Dupuytren (MD) est la maladie héréditaire la plus fréquente du tissu conjonctif, mais peu d'études génétiques familiales ont été réalisées à ce jour. Ce projet visait à identifier des variants génétiques rares dans les formes familiales de la MD.

Des familles informatives avec ≥ 3 participants atteints de la MD ont été recrutées. Des échantillons salivaires ont été collectés et une extraction d'ADN a été réalisée. L'exome entier a été capturé chez quatre à cinq individus par famille dans trois familles différentes. Le séquençage a été réalisé avec la technique « paired-end » sur le système de séquençage Illumina HiSeq 2000. Les données brutes ont été assemblées et alignées, puis filtrées selon la fréquence de l'allèle mineur $\leq 0,03$ et la prédiction in silico des effets fonctionnels dommageables. L'analyse de ségrégation intrafamiliale des variants d'intérêt a été étudiée chez 48 individus, atteints ou non de la MD, provenant de 28 familles élargies, par séquençage ciblé dans 77 gènes identifiés par l'analyse de l'exome entier. Seuls les variants génétiques validés par séquençage de Sanger et ségrégeant parfaitement avec le phénotype de la maladie au sein des familles ont été considérés comme des variants génétiques potentiels de la MD. Le modèle 3D du variant sélectionné a été construit par AlphaFold 2 et RoseTTAFold.

Parmi les 77 échantillons salivaires collectés dans 28 familles différentes, 48 échantillons ont été analysés. L'analyse de l'exome complet a été réalisée chez 14 participants issus de 3 familles distinctes, qui présentaient un mode de transmission autosomique dominant. Trente-quatre, 27 et 39 variants rares et prédits dommageables ont été identifiés dans chacune des familles respectivement. Plusieurs de ces variants d'intérêt, impliqués dans la fonction des cellules musculaires, dans la synthèse de la kératine ou dans la fonction mitochondriale, se sont révélés récurrents dans d'autres familles lors du séquençage ciblé. Le séquençage Sanger a confirmé la ségrégation intrafamiliale de deux variants rares et dommageables dans un locus précédemment associé à la MD dans des études pangénomique d'association : le locus C8ORF34-SULF1. Nos modèles 3D suggèrent que C8ORF34 interagit probablement avec les acides nucléiques et leurs partenaires protéiques et est donc impliqué dans la régulation de la transcription des gènes.

Le séquençage de l'exome entier dans trois formes familiales de la MD a permis d'identifier des variants génétiques rares d'intérêt pour la pathogénie de la MD.