



## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE DU DOCTEUR FANNY MORICE-PICARD**



Sous la direction du Pr. Arveiler

Laboratoire Maladies Rares : Génétique et Métabolisme (MRGM)

Université de Bordeaux

Thèse soutenue le 11 décembre 2013.

### **Préambule**

Genespoir soutient financièrement le laboratoire du Pr. Arveiler depuis 2007. Fort de ce soutien, celui-ci a pu développer une compétence unique en Europe pour le diagnostic de l'albinisme. Dans son travail de thèse commencé en 2010, le Dr. Fanny Morice-Picard a cherché à mettre en évidence de nouveaux gènes impliqués dans les formes d'albinisme oculo-cutané restées sans diagnostic à ce jour.

Suite à cette thèse, un poste de Praticien Hospitalier a pu être ouvert au CHU de Bordeaux pour le Dr. Fanny Morice-Picard ce qui permet de renforcer l'équipe dans le sens de la pérennisation de son action médicale et scientifique sur l'albinisme.

Le Dr. Fanny Morice-Picard est chargée de la partie génétique de la consultation pluridisciplinaire en albinisme ouverte par le CHU de Bordeaux depuis le début 2014.

### **Résumé**

L'albinisme oculocutané est une affection universelle, la plus fréquente des hypopigmentations généralisées héréditaires. Au cours des albinismes, la fabrication du pigment de la peau, la mélanine, est bloquée à différents niveaux définissant les différents types de la maladie. Ce déficit en mélanine est à l'origine de la dépigmentation de la peau et des cheveux, qui rend ces patients très sensibles au soleil et peut prédisposer à des cancers cutanés. Le défaut de synthèse de mélanine est également à l'origine de l'anomalie de développement des voies optiques et du déficit visuel. L'albinisme oculocutané (AOC) est une maladie autosomique récessive atteignant 1/17000 personnes. Quatre gènes (*TYR*, *OCA2*, *TYRP1*, *SLC45A2*) impliqués dans les OCA de type 1 à 4 sont connus depuis plusieurs années. Un gène d'albinisme oculaire (GPR143) et plusieurs gènes responsables de formes syndromiques d'albinisme ont aussi été identifiés (Hermansky Pudlak, Waardenburg, Chediak-Higashi, ...).

Récemment un nouveau locus en 4q25 a été associé à l'AOC5, et deux nouveaux gènes, *SLC24A5* (OCA6) et *C10ORF11* (OCA7) ont été découverts.

Malgré une analyse exhaustive des gènes connus réalisée au sein de notre laboratoire, environ 17,5% des patients restent sans diagnostic moléculaire. Nous avons 2 hypothèses pour l'expliquer : soit nos techniques d'analyse moléculaire sont insuffisamment résolutive, les mutations pouvant se trouver dans des régions inexplorées des gènes (introns, régions régulatrices) soit les mutations sont dans un ou d'autre(s) gène(s).

Nous avons ainsi choisi de développer les outils de diagnostic avec la mise au point d'une puce à façon à haute résolution permettant d'identifier des micro-anomalies dans les gènes incluant les introns et les régions régulatrices. Nous avons également utilisé les techniques de séquençage nouvelle-génération afin de rechercher de nouveaux gènes

Une base de données clinico-biologiques décrivant les caractéristiques de plus de 400 patients analysés a été développée afin de mieux décrire les signes cliniques de chacun de ces patients. Nous avons étudié les six gènes d'OCA, *OA1* et *HPS1* (Hermansky-Pudlak type 1) chez ces 400 patients d'origines diverses (Europe, Afrique, Moyen Orient, Extrême Orient, Amérique du Sud) et montré que 36 % sont OCA1, 25% OCA2, 2 % OCA3, 11% OCA4, 1.25% OCA6, 0% OCA7, 6% *OA1* et 1% *HPS1* (voir Figure 1 à la fin du document).

Les délétions - perte d'un morceau de gène - recherchées par la puce à façon haute résolution ciblée sur ces 6 gènes, représentent 5,6% des anomalies. Chez 3 patients d'origine polonaise la même anomalie correspondant à la perte d'un fragment du gène *OCA2* s'étendant de l'exon 2 à l'exon 19 était identifiée. Nous avons également caractérisé un réarrangement complexe d'*OCA2* chez deux patients. Par technique de séquençage nouvelle-génération, nous avons montré que ce réarrangement était très complexe et n'aurait pas été identifié par les techniques classiques de génétique moléculaire.

L'analyse de nouveaux gènes candidats nous a permis de mettre en évidence des mutations dans le gène *SLC24A5* chez 6 patients présentant un AOC non syndromique. Ces patients présentent une atteinte ophtalmologique caractéristique de l'AOC avec une baisse d'acuité visuelle, un nystagmus, une dépigmentation rétinienne et une hypoplasie fovéale. La dépigmentation cutanéophanéarienne est variable allant de cheveux blanc-platine à bruns (voir Figure 2 à la fin du document). La photosensibilité semble être marquée avec des réactions de brûlures marquées au soleil.

Le séquençage de l'[exome](#) de 6 patients a mis en évidence des gènes candidats pour lesquels des analyses complémentaires sont poursuivies afin de confirmer leur implication dans le développement de l'AOC.

Les résultats de ce travail contribuent à redéfinir les aspects cliniques et moléculaires de l'AOC et à identifier de nouveaux mécanismes moléculaires à l'origine de l'AOC ainsi que des gènes candidats dont la fonction dans le développement pigmentaire reste à élucider. L'identification de nouveaux gènes impliqués dans l'AOC pourrait permettre de mieux comprendre la

pigmentation cutanée, le développement visuel et la physiopathologie de l'AOC ainsi que de mieux prendre en charge les patients avec un AOC.

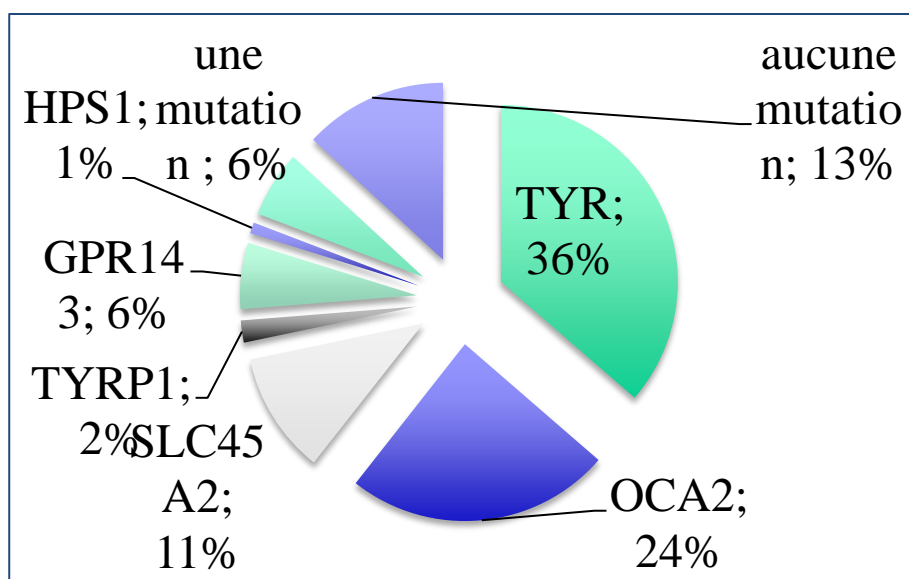


Figure 1 : Répartition des mutations dans les gènes analysés chez plus de 400 patients

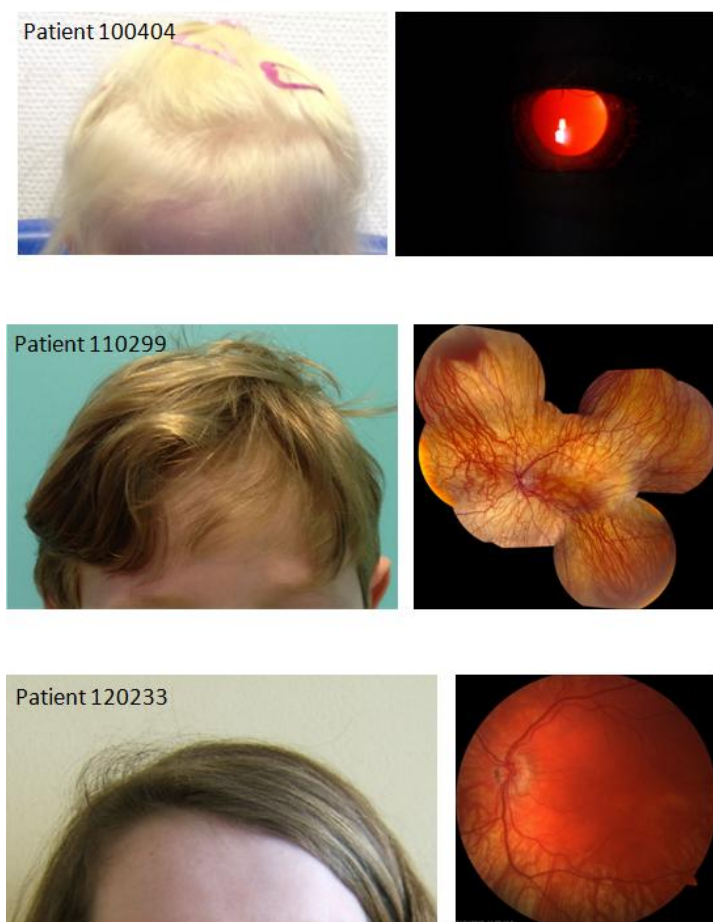


Figure 2 : Dépigmentation variable des cheveux et de l'iris et de la rétine chez 3 patients présentant un albinisme oculocutané de type 6 associé à des mutations du gène SLC24A5