



La déficience en enzyme 17βHSD3 n'est plus une rare étiologie des 46, XY DSD dans la population tunisienne



B. Ben Rhouma^a, R. Engeli^b, F. Fakhfakh^a, M. Mnif^c, T. Kamoun^d, A. Odermatt^b, H. Kamoun^e, L. Keskes^a, N. Belguith^a

^a Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine de Sfax, Sfax, TUNISIE ; ^b Swiss Center for Applied Human Toxicology and Division of Molecular and Systems Toxicology, Basel, SUISSE ; ^c Service d'endocrinologie, hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE ; ^d Service de Pédiatrie, hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE ; ^e Service de génétique, hôpital Hédi Chaker, Sfax, TUNISIE

Introduction

L'enzyme 17βHSD3 est responsable de la conversion de la delta 4 androstenidione en testostérone au niveau des cellules de Leydig testiculaire et par la suite un développement sexuel normal chez les sujets de caryotype 46 XY. Toute anomalie touchant le gène 17βHSD3 codant cet enzyme est responsable d'une déficience de sécrétion de testostérone et anomalie de développement sexuel chez l'homme ou 46, XY DSD. La déficience en 17βHSD3 est toujours considérée comme rare par rapport aux autres étiologies des 46, XY DSD et les symptômes cliniques miment celles de la résistance aux androgènes au cours de l'enfance et la déficience en enzyme 5 alpha réductase au cours de la puberté; donc la déficience en 17βHSD3 est généralement mal diagnostiquée, notamment en absence d'un profil hormonal montrant un ratio Testostérone/delta 4 androstenidione < 0.8.

Objectifs

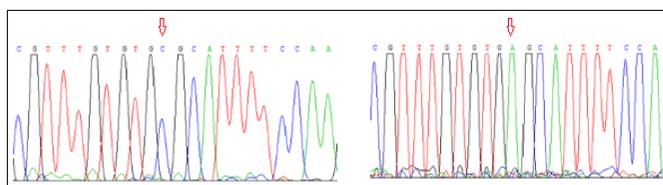
Séquençage du gène HSD17B3 à la recherche des mutations responsable de 46, XY DSD chez des patientes Tunisiennes. Recherche d'un effet fondateur de la nouvelle mutation p.C206X dans la population tunisienne.

Matériels et méthodes

- I) Séquençage automatique du gène HSD17B3 chez des patientes tunisiennes ayant un caryotype 46, XY;
- II) étude fonctionnelle de la mutation p.G133R et modélisation tridimensionnelle par Pr. Christoph P. Sager (Département des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bâle, Suisse);
- III) construction des haplotypes moyennant trois marqueurs flanquant le gène HSD17B3.

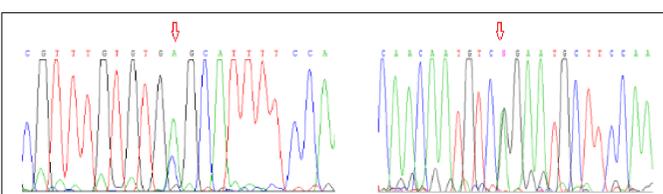
Résultats et Discussion

- I) Identification d'une nouvelle mutation p.C206X (exon 9) à l'état homozygote chez trois patientes.



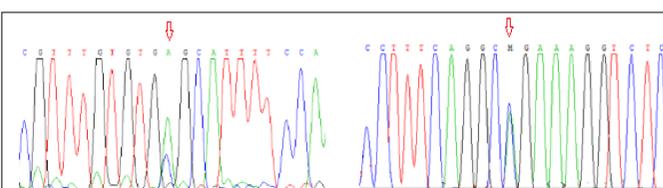
c.618C>A; Exon 9 c.618C; Exon 9

- Identification d'une nouvelle mutation hétérozygote composite p.C206X et p.G133R (exon 5) chez trois patientes



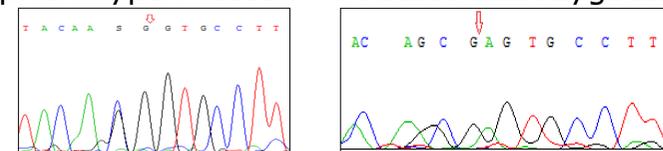
c.618C>A; Exon 9 c. 397G>A; Exon 5

- Identification d'une nouvelle mutation hétérozygote composite p.C206X et p.Gln176Pro (exon 8) chez une patiente.



c.618C>A; Exon 9 c.527A>C; Exon 8

- Identification du polymorphisme p.gly289Ser chez deux patients de phénotype masculin à l'état hétérozygote.



c.865G; Exon 11 c.865G>A; Exon 11

➔ Une très grande variabilité des mutations identifiées au sein du gène HSD17B3 faisant augmenter le nombre de patients avec déficience en 17βHSD3.

- II) Etude fonctionnelle de la forme mutée p.G133R:

- Une activité enzymatique presque nulle (Fig A);
- Une conservation de la structure tridimensionnelle et du niveau d'expression cellulaire (Fig B);
- Une conservation de la localisation cellulaire (Fig C);

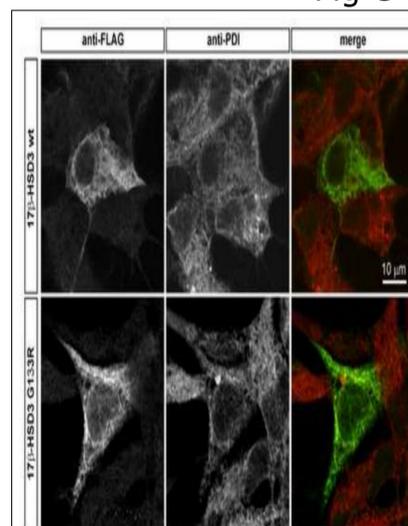
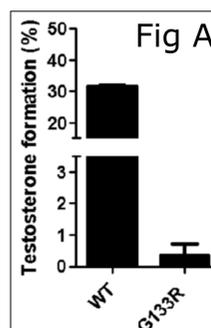
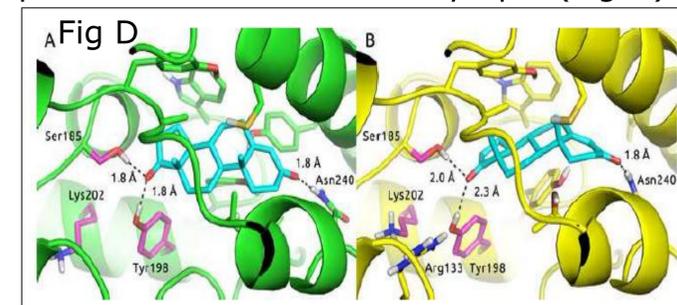


Fig C

La modélisation tridimensionnelle de la protéine mutée p.G133R:

- Une conservation de l'environnement à proximité de la triade catalytique (Fig D)



- Un encombrement stérique au niveau du poche de fixation du cofacteur NADPH due à la grande chaîne latérale de l'arginine : la cause la perte de l'activité enzymatique (Fig E).

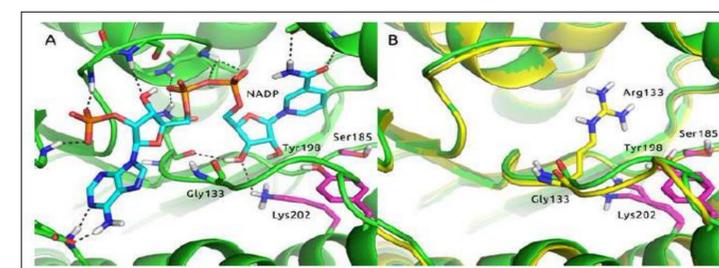
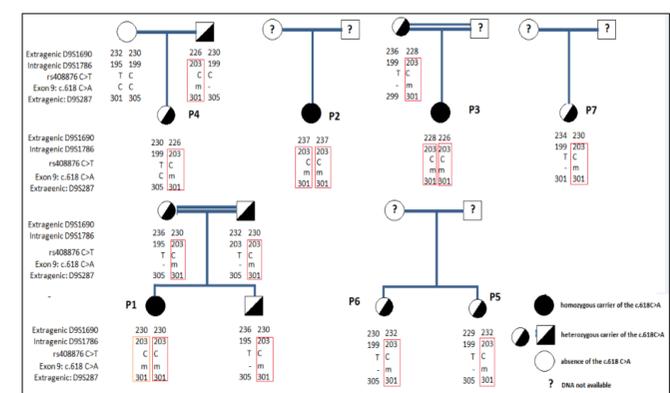


Fig E

- III) Le génotypage de trois marqueurs flanquant le gène HSD17B3, ainsi qu'un SNP exonique a montré un haplotype commun, qui co-ségrège avec la mutation p.C206X témoignant de l'existence d'un effet fondateur de cette mutation au sein de la population tunisienne.



- ➔ L'identification d'un effet fondateur pour la mutation p.C206X témoigne un très grand nombre de porteurs de cette mutation au sein de la population tunisienne.

Conclusions

- ➔ La grande variabilité des mutations identifiées et la révélation d'un effet fondateur pour la mutation p.C206X montrent que la déficience en 17βHSD3 ne peut plus être considérée comme rare dans la population tunisienne et doit être prise en considération lors du diagnostic moléculaire.