



Découverte par Exome ciblé d'une nouvelle mutation homozygote de *MCM8* chez des femmes insuffisance ovarienne prématurée membres d'une famille consanguine. Caractérisation fonctionnelle

Nouha Bouali^{a*}, Bruno Francou^{b,c}, Jérôme Bouligand^{b,c}, Dilek Imanci^c, Sarra Dimassi^a, Lucie Tosca^d, Monia Zaouali^e, Soumaya Mougou^a, Jacques Young^{b,f}, Ali Saad^a, Anne Guiochon-Mantel^{b,c}

- a. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique moléculaire et Biologie de la Reproduction CHU Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisie
- b. Inserm UMRS_1185, faculté de médecine Paris Sud, Université Paris-Sud, Université Paris Saclay, 63, rue Gabriel-Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France
- c. Service de Génétique moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
- d. Service d'histologie, embryologie et cytogénétique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France.
- e. Laboratoire de Physiologie et d'exploration fonctionnelle, CHU Farhat Hached, 4000 Sousse, Tunisie
- f. Service d'Endocrinologie et des maladies de la Reproduction, hôpital Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

INTRODUCTION :

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une déplétion folliculaire précoce survenant avant l'âge de 40 ans. L'IOP reste idiopathique dans plus de 50% des cas mais la génétique joue un rôle déterminant au plan étiologique.

OBJECTIF :

Identification du gène responsable d'IOP chez 4 sœurs atteintes issues d'une grande famille tunisienne fortement consanguine. Cette étude a été autorisée par le comité d'éthique de l'hôpital Farhat Hached et tous les sujets ont donné leur consentement éclairé. Pas de conflits d'intérêt.

MATERIEL ET METHODES :

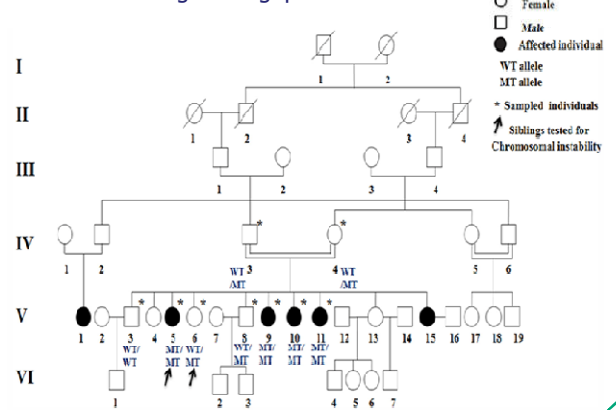
Présentations cliniques de la famille F :

- Les parents (IV-3 et IV-4) sont des cousins au second degré
- Les 4 sœurs atteintes (V-5, V-9, V-10 et V-11) présentent un retard pubertaire, une aménorrhée I, un taux de FSH supérieur à 30 UI/L et des petits ovaires et utérus invisible.
- Une sœur non atteinte (V-6) a un développement pubertaire spontané normal. 2 frères (V-3 et V-8) sont fertiles.

Méthodes:

Séquençage nouvelle génération (NGS) type exome ciblé d'un panel de 36 gènes (FMR1, NOBOX, LHCGR, FSHR, GDF9, POF1B, FIGLA, GJA4, FOXL2, GALT, ESR1, LATS1, DIAPH2, STAG3, HFM1, RICTOR, RPTOR, PGRMC1, INHA, INHBB, EIF2S2, ATM, NR5A1, BMP15, BHLHB9, DMC1, FOXA1, FOXA3, LHX8, GPR3, MSH5, NBN, XPNPEP2, MCM9, MCM8, SOHLH2) impliqués dans la physiopathologie de l'IOP. Validation des variations par séquençage Sanger

Arbre généalogique de la famille

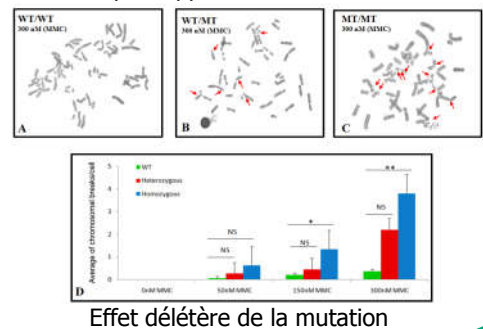
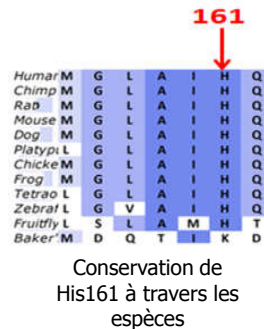
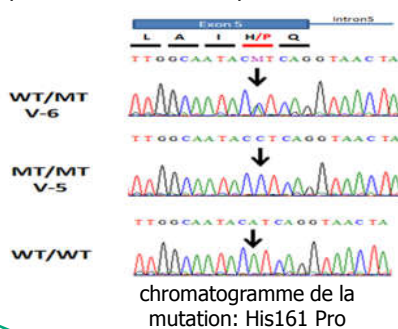


RESULTATS :

L'analyse des données NGS a révélé une nouvelle mutation non décrite homozygote faux sens dans le gène *MCM8* (c. 482A > C; p.His161Pro) qui coségrège avec la pathologie dans la famille. Cette mutation touche un acide-aminé hautement conservé du domaine de liaison à l'ADN, côté N-terminal et est prédite comme délétère. Nous avons par ailleurs retrouvé chez le cas index (V-5) une mutation hétérozygote faux sens non décrite de *GDF9* (c.621G>T; p.Lys207Asn) et un variant récurrent de *NOBOX* (c.349C>T; p.Arg117Trp). Ces deux variants ne ségrégent pas avec la pathologie.

Impact fonctionnel de la mutation: L'hélicase codé par *MCM8* joue un rôle important dans le déroulement des crossing-overs pendant la méiose et dans la réparation par recombinaison homologue de l'ADN.

Pour démontrer son caractère délétère, nous avons évalué l'effet de la mutation p.His161Pro sur la capacité de réparation de l'ADN sur les lymphocytes du sang périphérique de patients mutés à l'état homozygote ou hétérozygote et exposés à une concentration croissante de mitomycine C. Nous avons mis en évidence une **augmentation de l'instabilité chromosomique** et un défaut significatif de réparation chromosomique dans les cellules provenant des individus homozygotes atteints par rapport à un contrôle sain.



CONCLUSION :

Nous avons identifié **une nouvelle mutation homozygote faux sens dans le gène *MCM8*** dans une famille tunisienne très consanguine. **La coségrégation et la perte de fonction de *MCM8* démontrent le rôle causal de cette mutation dans le phénotype IOP de cette famille et le rôle important de ce gène dans la physiopathologie de l'IOP** (Bouali et al., *Fertil Steril*, 2017, sous presse; doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.015)

Étant donné que le gène *MCM8* joue un rôle important dans le développement et la maintenance des ovaires chez les souris femelles, notre étude fournit un soutien supplémentaire à l'implication des mutations de la voie *MCM8* / *MCM9* dans l'IOP. Une analyse plus poussée des gènes méiotiques est nécessaire pour élucider les mécanismes fonctionnels exacts impliqués dans la pathogenèse de cette affection.