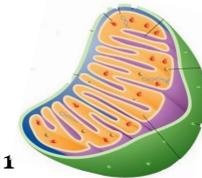


# Etude du gène nucléaire *POLG* à fonction mitochondriale dans le diabète mitochondrial



Mariem Fourati <sup>1</sup>, Najla Mezghani <sup>1</sup>, Mouna Mnif <sup>2</sup>, Mohamed Abid <sup>2</sup>, Faiza Fakhfakh <sup>1</sup>

<sup>1</sup> : Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine de Sfax Université de Sfax

<sup>2</sup> : Service d'endocrinologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax

## INTRODUCTION

Les maladies mitochondriales sont très variables, elles peuvent toucher plusieurs organes comme le cœur en cas de cardiomyopathie le cerveau en cas de maladies neurodégénératives et le pancréas en cas de diabète... Le diabète mitochondrial est une maladie due à une perturbation et à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire, jouant un rôle essentiel dans la stimulation de la sécrétion d'insuline et la régulation du taux du glucose sanguin..

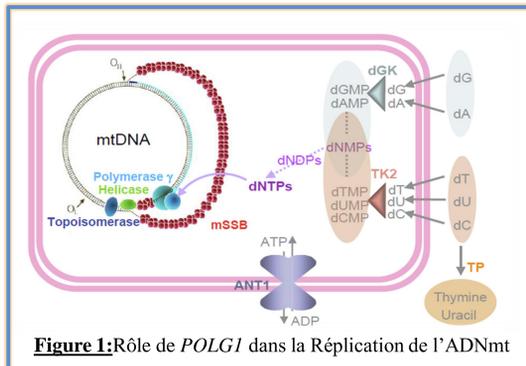


Figure 1: Rôle de *POLG1* dans la Réplication de l'ADNmt

Ce déficit causant le diabète mitochondrial peut être due à des anomalies liées à l'ADN mitochondrial et ou à l'ADN nucléaire. En effet, la mitochondrie est semi autonome dont 20% des protéines sont codées par l'ADN mitochondrial (ADNmt) et 80% par l'ADN nucléaire. De ce fait, plusieurs gènes nucléaires sont responsables de plusieurs maladies mitochondriales. On note par exemple les gènes *POLG* ou *POLG1* (ADN polymérase gamma) qui est impliqué dans la réplication de l'ADNmt. (Figure1)

## OBJECTIFS

Nous nous sommes intéressés à rechercher des mutats ou oymorphismes dans le gène *PolG1* chez un patient Tunisien atteint de diabète mitochondrial et présentant des délétions au niveau de son ADN mitochondrial.

## PATIENTS ET METHODES

**Patients:** L'exploration clinique du patient P1 a été réalisée (Tableau 1)

Tableau 1: Patients à étudier et leur signes cliniques

P1	-Sexe: masculin
	-Âge d'apparition du diabète: 34ans
	-Présente: un <b>Diabète mitochondrial</b> associé à une steppage à la marche et une cardiomyopathie dilatée.

**Méthodes:**

- 1)Extraction de l'ADN génomique totale à partir du sang selon le protocole standard au phénol/chloroforme.
  - 2)Recherche des mutations et des polymorphismes par PCR/séquencage moyennent des amorces spécifiques
- Séquencage automatique par: BigDye terminator CycleSequencingn Ready Reaction Kit (ABI PRISM/Biosystems)

Une étude moléculaire précédente a montré que P1porte des délétions de l'ADNmt.

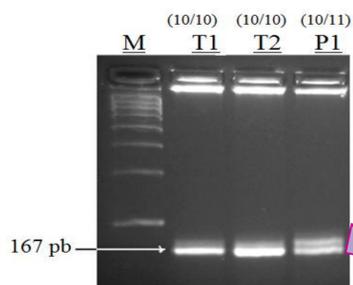
## RESULTATS

### Recherche des mutations et des polymorphismes dans le gène nucléaire *POLG* :

Les résultats de séquencage ont montré la présence des polymorphismes dans le gène *POLG1*.(Tableau 2) et (Figure 2, 3 et 4)

Tableau 2: Résultats du séquencage du gène *POLG1*

	Exon 2	Intron 17	Exon 23
P1	CAG repeat (10/11)	2734+37 – 2734+ 38 ins AGGT (Homozygote)	c.3708G>T rs3087374 (Hétérozygote) p.Q1236H



P1 possède dans un allèle 10 CAG et dans l'autre 11 CAG. Cette augmentation du nombre de CAG par rapport au normale va donner une polyglutamination (un nombre élevé de glutamine) qui peut être endommageant.

Figure 2 : La répétition CAG (10/11) dans l'exon 2 / CAG normale (10/10) avec 167pb

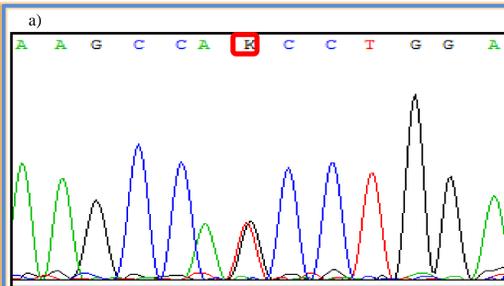


Figure 3 : a) La variation c.3708G>T dans l'exon23 chez P1etP2 / b) Prédiction de l'effet de c.3708G>T par les logicielles Polyphéne et SIFT

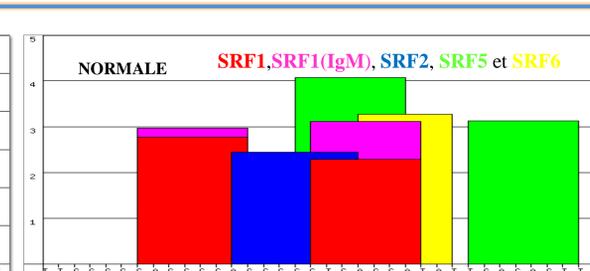
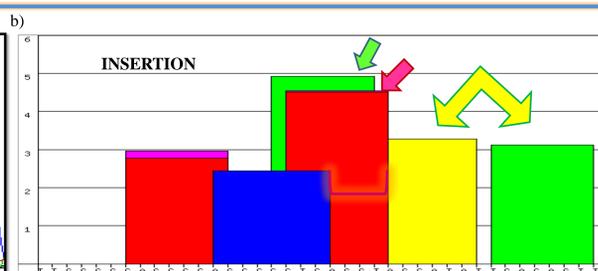
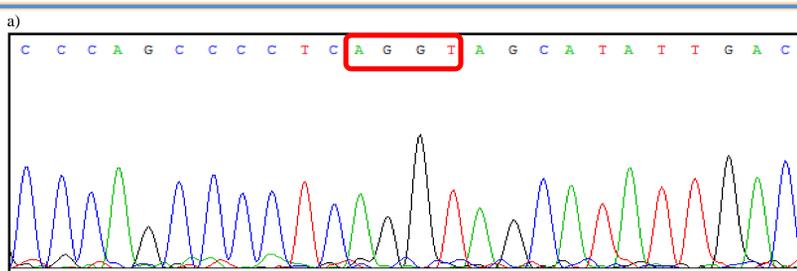


Figure 4 : a) L'insertion 2734+37-2734+38 AGGT dans l'intron 17 chez P1 / b) Prédiction de l'effet de 2734+37-2734+38AGGT par le logicielle ESE Finder

## CONCLUSION

L'ensemble des résultats ont montré chez le patient dans le gène *POLG1*: une répétition CAG (10/11) , une insertion à l'état homozygote dans l'intron 17 (2734+37 – 2734+ 38 ins AGGT ) et une variation hétérozygote c.3708G>T (p.Q1236H) au niveau de l'exon 23.