

La première détection simultanée de la mutation 3243A>G , délétion et déplétion au niveau de l'ADN mitochondrial dans une famille atteinte de diabète mitochondrial

M. Tabeji^{*a} (Dr), W. Sefi^b (Dr), R. Felhi^a (Mlle), O. Alila-Fersi^a (Dr), L. Keskes^c (Dr), M. Abid^b (Dr), M. Mnif^b (Dr), F. Fakhfakh^a (Pr)

^a Laboratoire de génétique moléculaire et fonctionnelle, Faculté des sciences de Sfax, Université de Sfax, Sfax, TUNISIE ; ^b Service d'endocrinologie, C.H.U. Hedi Chaker de Sfax, Tunisia, Sfax, TUNISIE ; ^c Laboratoire de génétique moléculaire humaine, Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie, Sfax, TUNISIE

* mounamouna62@yahoo.fr

Introduction: Le diabète mitochondrial (DM) est une forme monogénique rare de diabète et également divisé en type 1 et type 2. Il se caractérise par un fort regroupement familial de diabète avec une présence de transmission maternelle associée à une déficience auditive bilatérale dans la plupart des cas. La forme la plus courante de DM est associée à la mutation m.3243A>G dans le gène mitochondrial MT-TL1, mais il existe également une association avec une gamme d'autres mutations ponctuelles, délétion et déplétion au niveau de l'ADNmt.

Méthodes: Les anomalies du génome mitochondrial ont été étudiées dans une famille présentant des caractéristiques cliniques de DM, l'une des patients est une jeune fille présentant un DM sévère, y compris la cardiomyopathie, la rétinopathie et le retard psychomoteur.

Résultats: En étudiant les leucocytes sanguins et le muscle squelettique du patiente, nous avons identifié la mutation m.3243A>G à l'état hétéroplasmique. Cette mutation était absente chez les autres membres de la famille. De plus, notre analyse a révélé chez la même patiente une large délétion hétéroplasmique d'ADNmt (~ 1kb) et une réduction du nombre de copies d'ADNmt (deplétion mitochondriale).

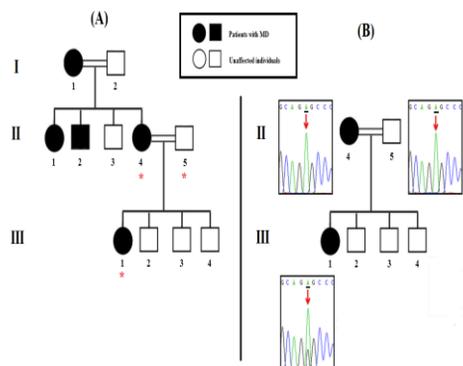


Figure 1: (A) Pedigree de la famille atteinte de diabète mitochondrial. (B) Chromatogramme de 1 séquence mitochondriale présentant la mutation m.3243A>G MT-TL1 gene chez le patient III.1

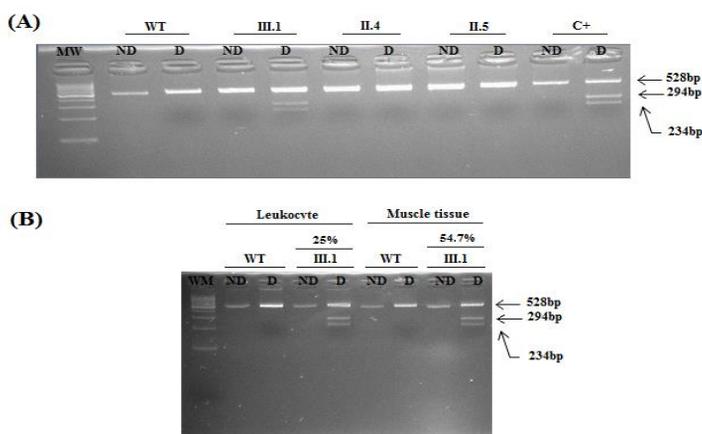


Figure 2: Screening de la mutation m.3243A>G par la PCR-RFLP: produit PCR contenant la mutation m.3243A>G est clivé en deux fragments 234 et 294pb. (A) au niveau des leucocytes de tous les patients (B) au niveau des leucocytes et muscle du patient III.1

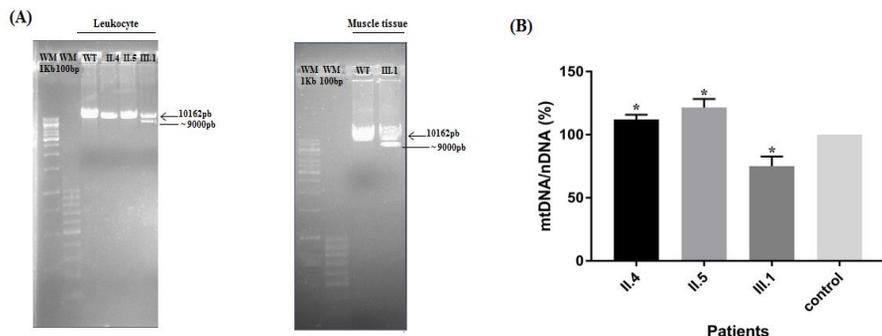


Figure 3: (A) PCR Long-range amplifie un fragment de 10.162kb (B) Quantification relative de nombre de copie d'ADN mitochondrial (ADNmt/ADNn) au niveau des leucocytes. (* $p < 0.05$).

Table 1: Un aperçu des rapports présentant la mutation m.3243A>G a l'état de novo

Phenotype	Sexe / âge d'apparition (ans)	Niveau hétéroplasmique (%)			Caractéristiques	Référence
		Muscle	Leucocytes	Salive		
MELAS	M/21	89	36	-	Surdité, faiblesse	Yamamoto, 1996
MD	-	79	10	-	-	
MELAS	M/2	70	30	-	Épilepsie, faiblesse, retard psychomoteur	Campos et al., 1996
MELAS	M/54	39	6	-	Faiblesse, surdité, diabète	Deschauer et al., 1999
MD	F/8	-	18	55	Surdité, hypertension, protéinurie	Maasen et al., 2002
MELAS	M/34	82	-	40	Encéphalopathie, surdité, épilepsie, myopathie	De laet et al., 2016
MD	F/32	54.7	25	-	Surdité, cardiomyopathie, encéphalopathie, rétinopathie, retard psychomoteur	Notre étude

Conclusion: Notre étude met en évidence, pour la première fois, une expression phénotypique sévère de la mutation ponctuelle m.3243A>G en association avec une délétion et une déplétion de l'ADNmt