

Une maladie congénitale du tissu conjonctif unique liée au gène *P4HA1*

Valérie Allamand

Résumé

Les prolyl 4-hydroxylases des collagènes (C-P4Hs) jouent un rôle central dans la formation et la stabilisation du domaine triple hélice des collagènes. Le gène *P4HA1* code la sous-unité catalytique $\alpha(1)$ de l'isoenzyme principale (C-P4H-I). Les auteurs [1] décrivent des mutations bi-alléliques du gène *P4HA1* dans une famille atteinte de maladie congénitale du tissu conjonctif, se manifestant pour une hypermobilité précoce des articulations, des rétractions, une faiblesse musculaire et une dysplasie osseuse, ainsi qu'une forte myopie. Une amélioration clinique des fonctions motrices a été observée avec le temps chez le patient survivant. De façon similaire aux observations réalisées chez des souris invalidées pour le gène *P4ha1*, qui meurent avant la naissance, le tissu musculaire des patients P1 et P2 présente une réduction de l'immuno-réactivité du collagène IV au niveau de la membrane basale. Les patients portent des mutations décalant le cadre de lecture et affectant un site d'épissage à l'état hétérozygote. Ces mutations conduisent à une réduction, et non à une absence, du niveau de protéine P4HA1, et de l'activité C-P4H dans les fibroblastes du derme, comparé à des échantillons contrôles du même âge. Des études de calorimétrie différentielle ont mis en évidence une diminution de la stabilité thermique des collagènes dans les fibroblastes cutanés des patients. Des mutations dans les gènes codant les membres de la famille des C-P4Hs, et en particulier C-P4H-I, doivent donc être considérées chez des patients dont la présentation clinique évoque une maladie du tissu conjonctif, ou une myopathie congénitale, associant une hypermobilité des articulations, des rétractions, une dysplasie squelettique modérée et une forte myopie.

Commentaire

Les collagènes (COL) sont les composants majoritaires des tissus conjonctifs dans lesquels ils exercent des fonctions à la fois de soutien architectural - la matrice extracellulaire entourant les cellules étant souvent considérée comme le « ciment » des tissus - et dans l'adhésion, la migration et les communications entre cellules et matrice extracellulaire (MEC). Dans certains tissus, et notamment dans le muscle squelettique, les COL sont

aussi impliqués dans l'élasticité et la transmission de force. Les COL subissent de nombreuses modifications co- et post-traductionnelles (glycosylation, hydroxylation, formation de ponts di-sulfures...) qui peuvent avoir lieu dans la cellule ou dans la MEC. En particulier, dans le reticulum endoplasmique, l'hydroxylation de résidus proline en 4-hydroxyproline par les enzymes de la famille des prolyl 4-hydroxylases est une modification majeure. En effet, tous les COL possèdent une région centrale (dite triple hélice) constituée de motifs répétés Gly-X-Pro (où Gly est un résidu glycine, et Pro est un résidu proline). Diverses pathologies sont associées à des mutations de gènes de collagènes ou d'enzymes impliqués dans leur maturation ou le remodelage de la MEC, avec des spectres cliniques très variables mais avec comme dénominateur commun des symptômes et signes au niveau des articulations (rétractions et/ou hypermobilité), de la peau (hyper-élasticité ou « texture » anormale) et du muscle squelettique (myopathie). C'est notamment le cas des syndromes d'Ehlers-Danlos impliquant entre autre les COLI, COLIII, COLV, COLXII et les enzymes LH1, ADAMTS-2, CHST14, et des myopathies liées au COLVI et au COLXII.

L'étude présentée ici constitue donc une autre illustration de l'importance des modifications post-traductionnelles subies par les collagènes (et notamment le COLI), et rapporte les premières mutations autosomiques récessives du gène *P4HA1*. La présentation clinique des patients étudiés touche les différents tissus et organes dans lesquels le COLI est majoritairement exprimé : les os, les tendons, le muscle et les yeux.

À l'ère du séquençage haut débit, et même dans le cadre de puces dédiées pour un groupe de pathologies, il semble donc justifié et judicieux d'inclure les gènes codant ces enzymes. Il ne fait pas de doute que d'autres enzymes impliquées dans la synthèse, l'assemblage ou la stabilité des COL sont des candidats intéressants dans d'autres formes de maladies du tissu conjonctif.

A unique congenital disease of connective tissue linked to the *P4HA1* gene

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Zou Y, Donkervoort S, Salo AM, et al. P4HA1 mutations cause a unique congenital disorder of connective tissue involving tendon, bone, muscle and the eye. *Hum Mol Genet* 2017 Apr 13. doi : 10.1093/hmg/ddx110.

Valérie Allamand
Centre de Recherche en
Myologie, Sorbonne
Universités, UPMC -
Inserm UMRS 974,
Institut de Myologie,
Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière, Paris,
France
v.allamand@
institut-myologie.org