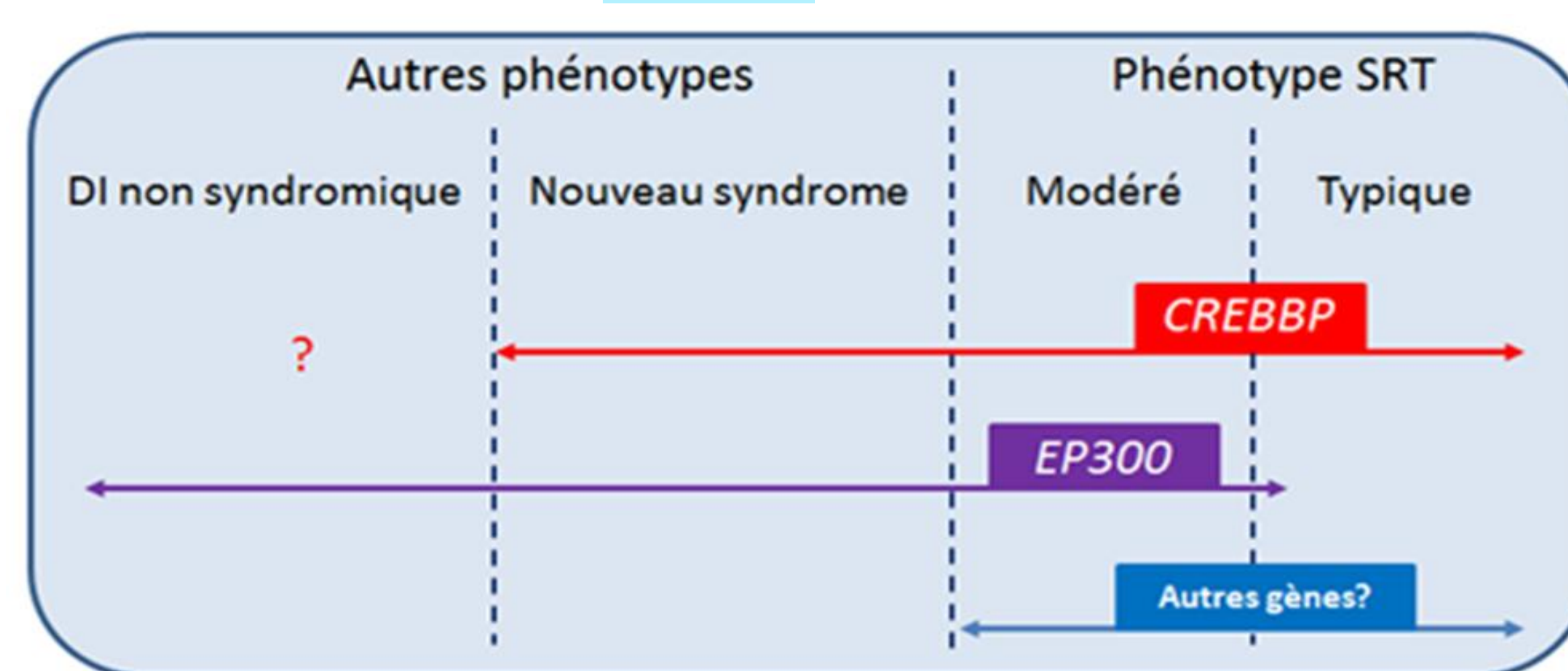


## Introduction

Le **syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT)** est un trouble congénital rare du neurodéveloppement caractérisé par des **anomalies typiques de la face et des extrémités associées à une déficience intellectuelle** et de nombreuses autres malformations<sup>1</sup>. Deux gènes sont actuellement connus pour être responsables du SRT, **CREBBP** dans 55%<sup>2</sup> et **EP300** dans environ 8% des cas<sup>3</sup> diagnostiqués cliniquement. Ces deux paralogues jouent un **rôle majeur dans le remodelage chromatinien** et codent pour des co-activateurs transcriptionnels interagissant avec de nombreuses protéines<sup>4</sup>. Depuis la **définition clinique du syndrome en 1963 par Rubinstein et Taybi**, les critères diagnostiques ont peu évolué, basés sur des critères phénotypiques caractéristiques comme la racine du nez large avec la columelle saillante, l'aspect évocateur au sourire et surtout les pouces et hallux larges avec ou sans déviation. A côté de cette forme dites typiques en relation avec mutations dans **CREBBP** (SRT1 ; MIM #180849)<sup>1</sup> des formes plus modérées voire atypiques avec une atteinte moins caractéristique des extrémités et un déficit intellectuel plus modéré ont été rattachées à des mutations dans **EP300** (SRT2 ; MIM #613684)<sup>3</sup>.

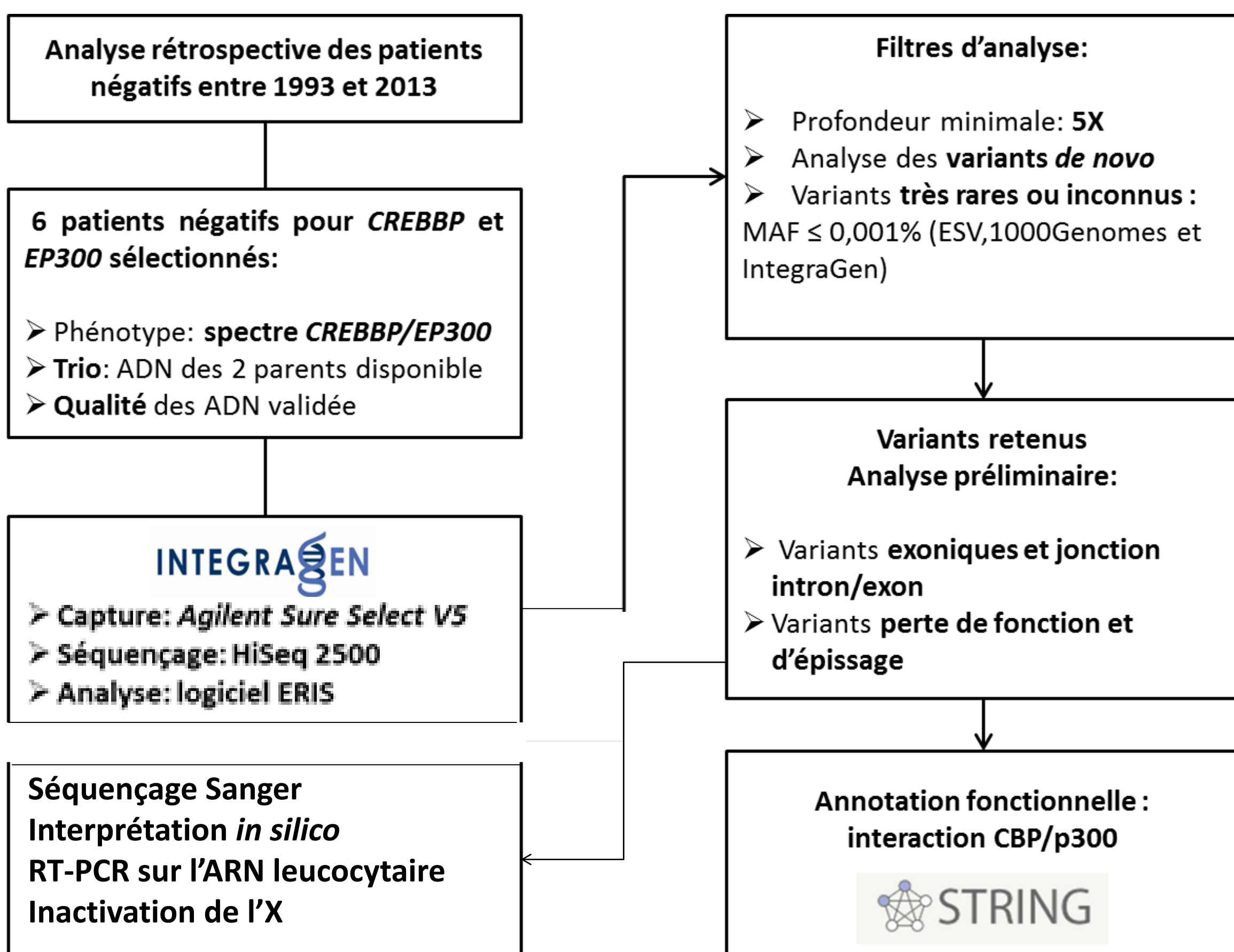


## Objectif

L'objectif du travail (2014-2016) était une étude de l'exome de patients SRT sans anomalie identifiée, pour mieux appréhender l'hétérogénéité génétique du syndrome.

## Patients et méthodes

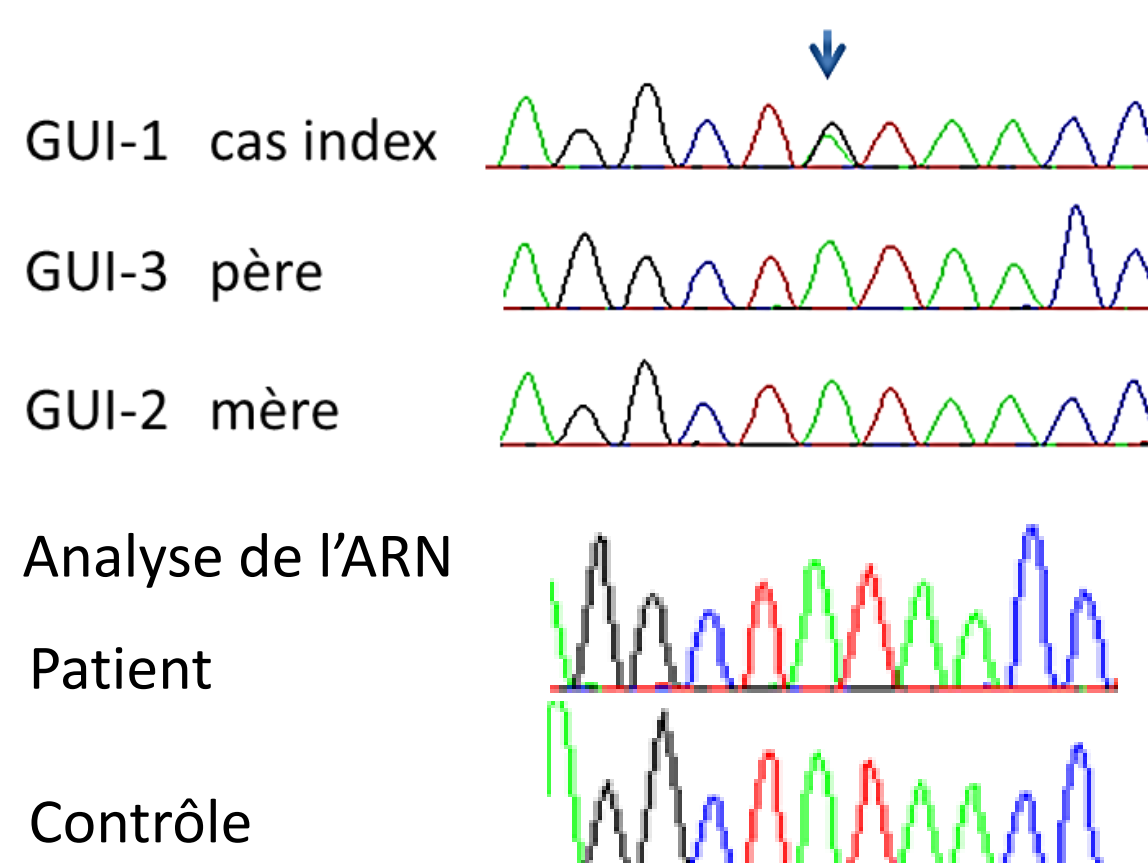
- ☐ Sélection des patients issus du centre de référence d'anomalies du développement du CHU de Bordeaux: Après analyse exhaustive des gènes **CREBBP** et **EP300** par panel NGS et recherche ciblée de remaniement génique (380 patients analysés entre 1993 et 2013):
  - 229 patients diagnostiqués (60,2%)
    - 209 patients avec mutations **CREBBP** (55%)
    - 20 patients avec mutation **EP300** (5,2%)
  - 151 patients négatifs (39,8%)
- ☐ Analyse par technique de séquençage d'exome en trio de 6 cas de SRT, 3 typiques et 3 atypiques (appel à projets 2013)



## Résultats

- ☐ 5 cas restent non résolus : 3 cas sans variant candidat et 2 patients avec variants candidats identifiés mais non validés après vérification par séquençage Sanger
- ☐ Identification d'un nouveau variant faux-sens de **HDAC8** (Xq13.1) chez une patiente présentant un SRT atypique :
  - Validations moléculaire et fonctionnelle

c.917A>G, p.(Tyr306Cys) hétérozygote, *de novo*



### Éléments de pathogénicité in silico

Acide aminé très conservé jusqu'à Levure de boulanger  
Ecart physico-chimique entre Tyr et Cys très important  
Variation située dans le domaine Histone désacétylase  
SIFT (v6.2.0) : *deleterious* (score: 0, median: 3.34)  
PP2 : *probably damaging*, (score 1)  
Mutation Taster : *disease causing* (p-value 1)

### Profil Inactivation de l'X : biais complet

### Analyse de l'ARN

ARN : séquence : pas d'expression de l'allèle muté montrant la sélection contre cet allèle, en accord avec les données de la littérature (Parenti et al)

### Description clinique à l'âge de 11ans:



- RCI homogène découvert au 3<sup>e</sup> trimestre
- Retard staturo-ponéral à -1,5DS avec microcéphalie à -4DS
- Dysmorphie faciale modérée: malimplantation dentaire, strabisme avec myopie, mamelon surnuméraire droit,
- Extrémités: uniquement une syndactylie II-III des orteils
- Scoliose avec *pectus excavatum*
- Dysgénésie antérieure du corps calleux
- Retard global des acquisitions prédominant sur le plan mnésique et le graphisme sans trouble du comportement

## Discussion

Nos résultats en terme de rendement diagnostique et de spectre mutationnel corrént avec les données de la littérature. **Aucun variant potentiellement pathogène n'a été identifié dans l'ensemble de l'exome chez les 3 patients les plus typiques de SRT. Chez l'un des 3 patients atypiques un nouveau variant faux-sens a été identifié dans le gène HDAC8.** Ce gène est impliqué dans des formes rares de **syndrome de Cornelia de Lange (CDLS5 MIM #30088)** liées à l'X. La patiente identifiée dans notre étude et analysée initialement pour suspicion de SRT2 a un phénotype compatible avec un CDLS5 et **présente un biais complet d'inactivation**. Les formes féminines sont cliniquement hétérogènes et moins sévères que les cas masculins. **Parenti et al. ont suggéré que cette variabilité clinique importante observée chez les femmes hétérozygotes pourrait être au moins partiellement associée à un biais d'inactivation complet de l'X<sup>6</sup>.** A l'inverse, **Woods et al. ont rapporté un cas avec phénotype de Cornelia de Lange et un variant perte de fonction d'EP300<sup>7</sup>.** La mise en évidence récente d'une entité syndromique distincte (**Syndrome de Menke-Hennekam**) chez des patients porteurs de mutations faux-sens dans les exons 30 et 31 de **CREBBP** et de **EP300** a ajouté à l'hétérogénéité clinique de ce syndrome<sup>5</sup>.

## Conclusion - perspectives

L'émergence des techniques de **séquençage de nouvelle génération** tend à **améliorer la compréhension de l'hétérogénéité génétique du SRT et permet de poser un diagnostic moléculaire malgré le recouvrement des présentations cliniques de nombreuses anomalies du neurodéveloppement.** En contrepartie le **spectre phénotypique du SRT s'élargit** rendant les éventuelles corrélations phénotypique/génotype davantage complexes et **chevauchant le spectre clinique d'autres pathologies affectant la structure de la chromatine: « chromatinopathies ».** La question se pose alors du cadre nosologique du syndrome, jusqu'où peut-on parler de syndrome de Rubinstein-Taybi, la définition doit elle reposer sur une définition moléculaire ou sur les critères cliniques princeps ?

La poursuite de l'analyse de l'ensemble des phénotypes des patients avec et sans mutation identifiée de notre cohorte permettra de mieux préciser les frontières nosologiques du SRT. Par la suite, **l'analyse par séquençage d'exome de l'ensemble des patients sans anomalies dans CREBBP ou EP300, compatibles avec un SRT, devrait alors nous permettre de mieux comprendre cette hétérogénéité et d'améliorer le rendement du diagnostic moléculaire, actuellement manquant chez un tiers des patients.**

## References

1. Rubinstein, J. H. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. Am. J. Med. Genet. 37, 3-16 (1990).
2. Bartsch, O. et al. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 152A, 2254-2261 (2010).
3. Fergelot P et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. Am. J. Med. Genet. A. 170, 3069-3082 (2016).
4. Dancy, B. M. & Cole, P. A. Protein Lysine Acetylation by p300/CBP. Chem. Rev. 115, 2419-2452 (2015).
5. Parenti, I. et al. Expanding the clinical spectrum of the 'HDAC8-phenotype' - implications for molecular diagnostics, counseling and risk prediction. Clin. Genet. 89, 564-573 (2016).
6. Woods, S. A. et al. Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap cornelia de lange syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 164, 251-258 (2014).
7. Menke, L. A. et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype. Am. J. Med. Genet. A. n/a-n/a (2016). doi:10.1002/ajmg.a.37800