

POMT1 et POMT2

INTRODUCTION

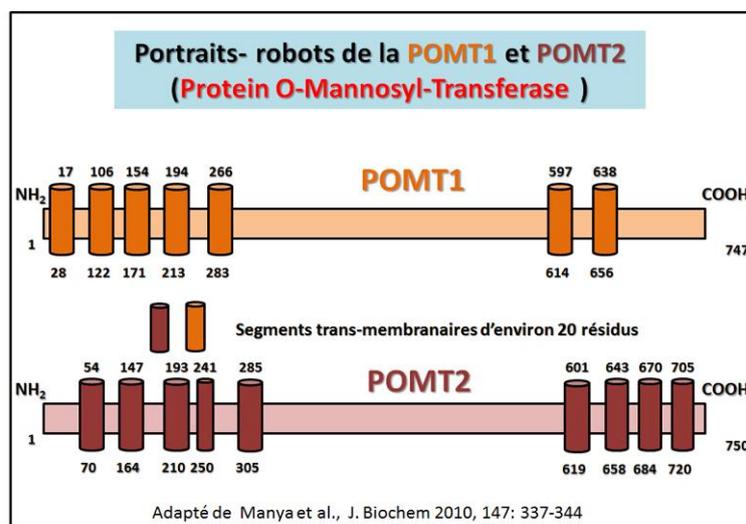
C'est en 1999 que l'on va [identifier un homologue humain de la protéine déjà identifiée chez la drosophile](#) à qui l'on avait attribué le sigle (**POMT1= Protein O-mannosyl-transferase 1**). Ce gène codant pour une protéine putative O-mannosyl-transferase, et le locus fut alors localisé en position 9q34.1 sur le chromosome humain correspondant. **Puis quelques années plus tard en 2002, une autre version dite POMT2 (Protein O-mannosyl-transferase) sera caractérisé comme un nouveau membre de cette famille de protéines.** Cette dernière sera [plus spécifiquement localisée dans l'acrosome des spermatozoïdes](#) chez les mammifères. En 2006 on aura le [clonage de la forme POMT1 et de la forme POMT2](#) chez le rat de complètement réalisé.

Les protéines POMT1 et POMT2

**Tableau récapitulatif des séquences de la
"Protein O-mannosyl-transferase "
= POMT**

Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
POMT1	85 kDa	9q34.1	Cytoplasme
POMT2	84 kDa	14q24.3	Cytoplasme

Ainsi les données de séquences se trouvent réunies dans un tableau récapitulatif **sur les POMTs avec les versions POMT1 et POMT2** qui sont décrites avec plus de détails sur le lien suivant dans la base de données SwissProt avec les liens respectifs suivant : [Q9Y6A1](#) ; [Q9UKY4](#).-



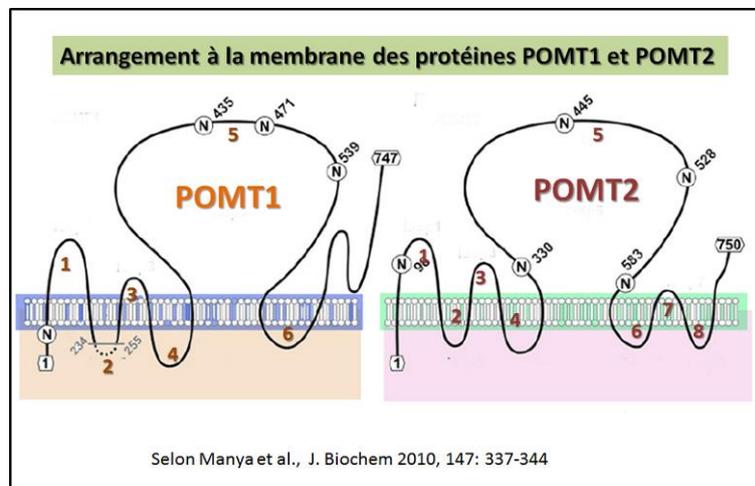
L'ensemble de ces données permettent de dresser un portrait-robot qui présente plus particulièrement la version POMT1, dont la schématisation est mise à jour avec les plus récents résultats de la littérature sur cette organisation linéaire. On va ainsi postuler pour 12 séquences transmembranaires d'environ 20 résidus chacun dont 9 sont regroupés dans la partie N-terminale tandis que les 3 dernières séquences sont regroupées proche du C-terminal. Les nouvelles données apparues en 2010 montrent qu'il y a pour la version POMT1 seulement **7 portions** transmembranaires dont 2 en C-terminal, et pour la version POMT2 un total de **9 séquences** transmembranaires avec 4 segments C-terminaux. Une première version d'un portrait-robot est alors proposé comme cela et présenté ci-contre

Rôle des protéines POMTs

En 2006, une étude rapporte l'existence d'une **association physique et fonctionnelle** entre [les protéines humaines O-mannosyltransferase de types 1 et 2](#). En fait il est rapidement démontré la nécessité d'une [co-expression de POMT1 et de POMT2](#) pour **obtenir une totale activité enzymatique**, avec cependant **la détection e mutations concernant ces 2 protéines** et une corrélation possible [avec le syndrome de Walker-Warburg](#) (WWS).

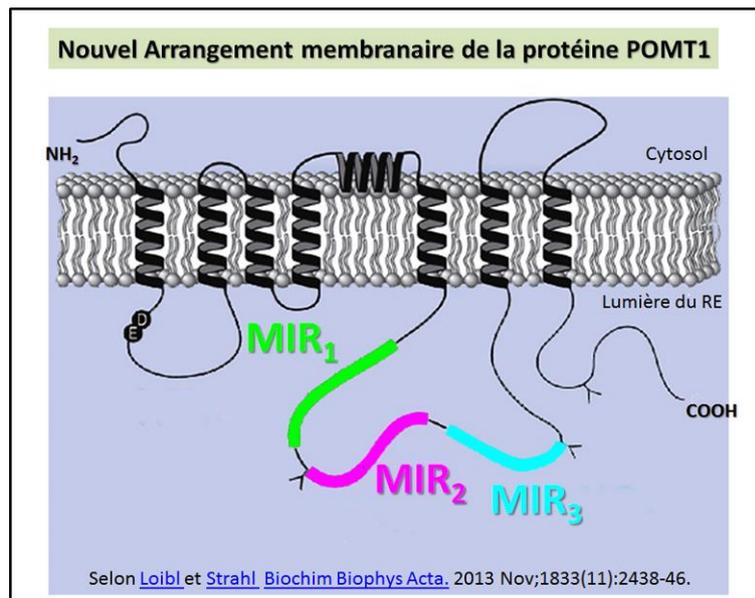
En 2007, Une étude indique que les **formes POMT1 et POMT2** sont [nécessaire pour une intégrité du Dystroglycane](#) chez la lav de Drosophile. Puis n découvre qu'un [défaut de glycosylation sur le Dystroglycane](#) conduit à une **dystrophie musculaire**.

Alors des études spécifiques réalisées en 2008 sur la protéinePOMT2, la présente comme [une enzyme clé dans le syndrome de Walker-Warburg](#): qui est cruciale pour l'activité mannosyltransferase in vivo.

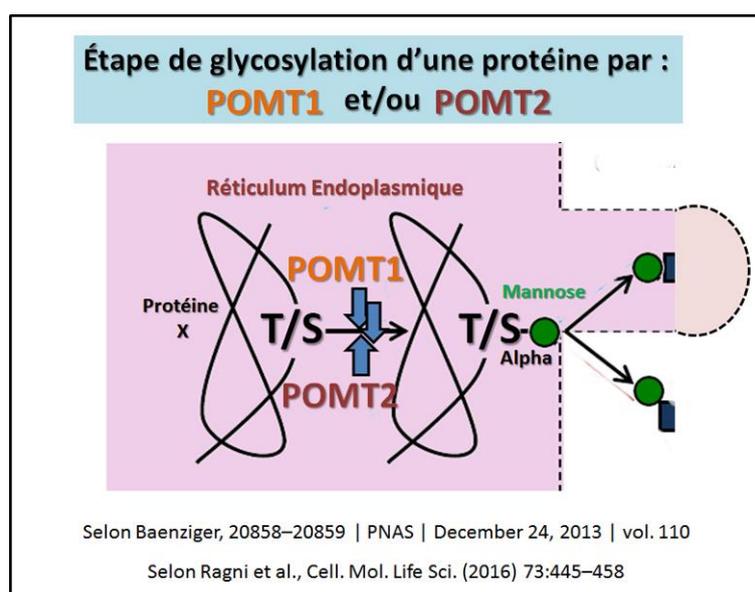


En 2010, on va définir chez les mammifères la **protéine POMT1** comme [essentielle pour le processus d'O-mannosylation](#). Puis en 2010, c'est le rôle des N-glycanes dans le maintien de l'activité des protéines O-mannosyl-transférases dites POMT1 et POMT2 qui est largement décrite et étudiée dans le détail. Ainsi les 2 protéines POMT1 et POMT2 sont disposées au long de la membrane [selon le schéma proposé dans l'article en référence](#) et qui est rapporté ci-contre. Les résidus N encadrés (Asparagine) sont des cibles potentielles de N-glycosylation. Entre les segments transmembranaires se situent des boucles qui sont numérotées du N- au C-terminal de 1 à 6 ou 8 selon la version POMT1 et POMT2 respectivement

Cependant en 2011, il va être mieux identifié en reprenant un tel schéma de l'ancrage des POMTs à la membrane, un [rôle bien spécifique pour la version POMT1 par rapport à la version POMT2](#). Ainsi en dehors du nombre de segments transmembranaires (7 versus 9 respectivement), comme on le cite dans le chapitre des pathologies entraînées par une mutation il y a pour les mutants de POMT1 humains une perte presque toute l'activité de transférase tandis que les mutants POMT2 conservent une activité enzymatique totale. Par ailleurs une mutation ne conduit à la perte de la capacité à former des complexes. Ces résultats indiquent également que POMT1 humaine et POMT2 ont des fonctions discrètes différentes en particulier en termes d'activité enzymatique et des résidus impliqués.

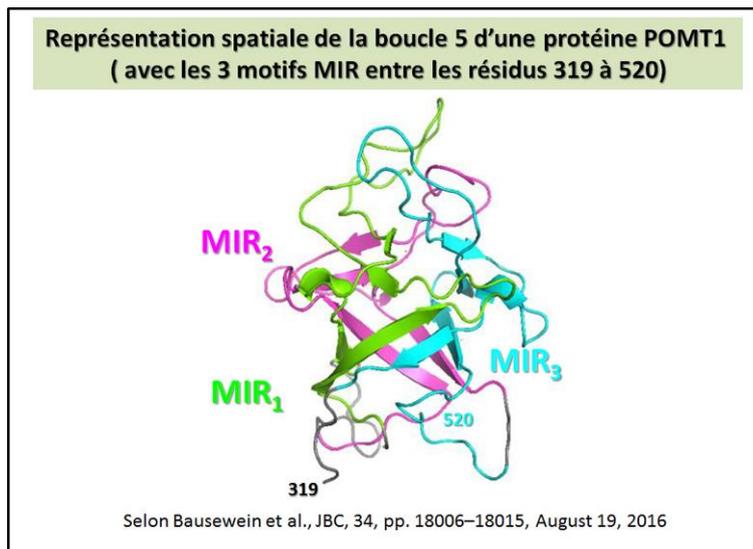


Par ailleurs en 2013 les prévisions sur ces premières tentatives de portrait-robot furent significativement améliorées par une étude plus récente et plus détaillée dans laquelle les segments transmembranaires furent mieux identifiés ainsi que la présence de 3 domaines dits « MIR » et une [nouvelle illustration pour cette protéine POMT1](#) est présentée ci –contre.



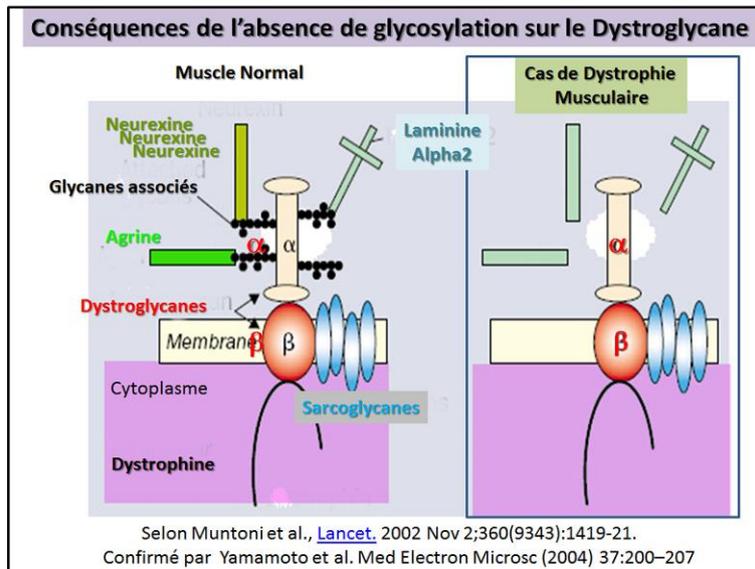
Puis en 2013, il sera établi que le **type de protéine POMT** est crucial pour [favoriser l'adhésion cellulaire via l'E-Cadhérine](#). Puis une revue générale présente un bilan des connaissances acquises alors sur [le processus de O-mannosylation des Cadhérines](#). Une illustration directement issue de l'article cité en référence permet de résumer la situation de ce processus d'O-mannosylation en particulier la première étape qui va consister à brancher sur une séquence peptidique contenant un résidu Sérine et/ou Thréonine un groupement Mannose comme cela est présenté ci-contre.

Ainsi différents types de [protéines peuvent être impliquées dans un processus d'O-mannosylation](#) ce qui est crucial pour les cellules et en particulier les cellules souches mésenchymateuses humaines



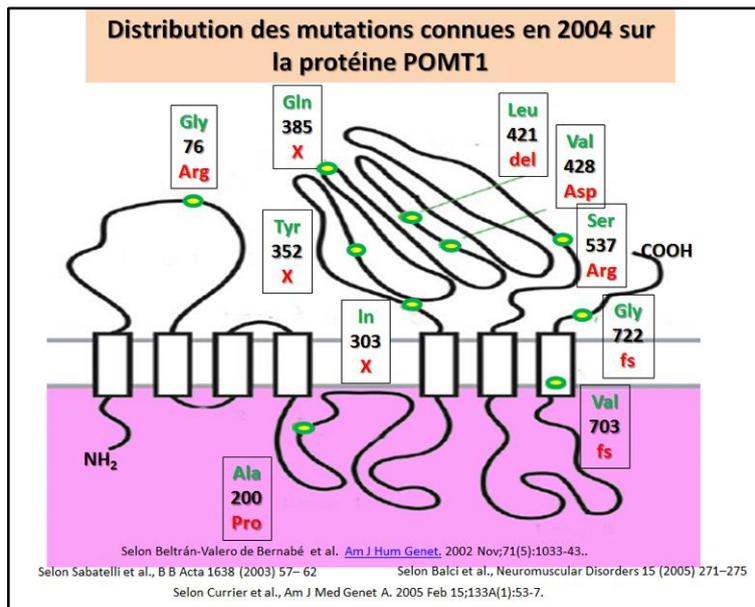
Mais plus récemment, une autre étude relève de **grandes similitudes fonctionnelles entre la protéine O-mannosyltransferase Pmt4** de « levure de Boulanger » et [la protéine POMT1 humaine](#). Cette étude va permettre de bien identifier une zone comprise entre les résidus 319 à 520 avec une grande similitude dans l'organisation spatiale comme le montre la représentation graphique de cette zone pour la protéine POMT1 et comme cela est présenté ci-contre avec en vert le motif MIR1, en magenta le motif MIR2 et en bleu le motif MIR3.

Pathologies associées avec la protéine POMT1



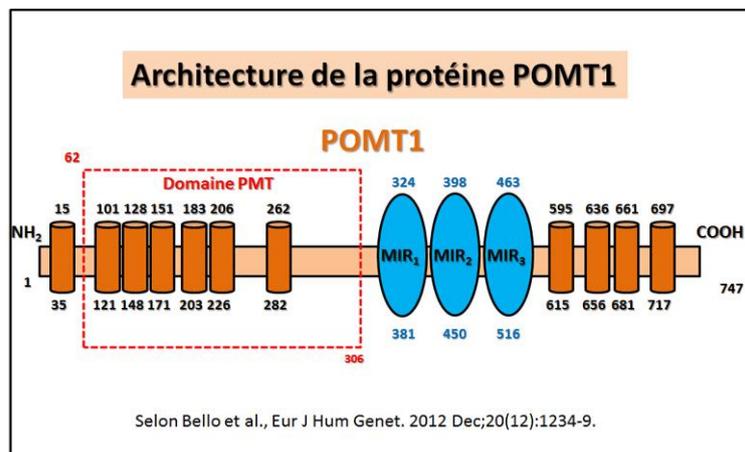
Dès 2002 des mutations furent mises en évidence en relation avec **la POMT1** et le [syndrome de Walker-Warburg](#), avec a même année des informations sur une [glycosylation défectueuse en relation avec une dystrophie musculaire](#). À cette époque c'est la relation ente glycosylation du Dystroglycane avec l'accrochage divers partenaires qui est mis en ayant et une relation avec les protéines POMTs est en recherche intensive. Un schéma récapitule au niveau de la forme Alpha-Dystroglycane l'impact d'une absence de glycosylation comme présenté ci-contre.

Puis en 2004, la découverte des mutations du gène de POMT1 trouvés chez [des patients atteints du syndrome de Walker-Warburg](#) s'accumulent et conduisent à un défaut de la protéine O-mannosylation, ce qui par ailleurs pouvait concerner un défaut dans le [processus de glycosylation du Dystroglycane](#).. Et l'ensemble de ces observations va conduire à **élargir le spectre clinique** correspondant au [phénotype des patients possédant une POMT1 défectueuse](#). Ainsi des études seront engagées sur la [perturbation ciblée du syndrome Walker-Warburg avec le gène POMT1](#) et les résultats chez la souris dans une létalité embryonnaire.



Au cours de l'année 2005, Une **dystrophie musculaire autosomique récessive des ceintures** (LGMD 2) avec un **léger retard mental** est allélique au syndrome de Walker-Warburg (WWS) et se trouve dans cette étude être causée par une mutation dans le gène POMT1. Ce travail va conduire à une réévaluation e l'arrangement spatial à la membrane de la protéine POMT1 et un premier bilan sur la distribution des mutations déjà découverts sur la protéine POMT1 comme cela est présenté ci-contre.

Puis en complément comme indiqué sur le schéma précédent, des mutations dans **le gène de la POMT1** se trouvent **associées directement chez une minorité** de patients atteints du syndrome de Walker-Warburg.



L'étude de la protéine POMT1 va progressivement conduire à une analyse plus détaillée avec une légère modification dans la définition des zones impliquées dans les structures transmembranaires ainsi que pour l'identification d'un domaine dit PMT et de 3 domaines dits MIR (1,2 et 3 respectivement) comme cela est présenté dans un nouveau portrait-robot.

En 2006, il est observé un nombre croissant de phénotype associé avec des mutations POMT1 soit un syndrome de Walker-Warburg soit une dystrophie musculaire congénitale, soit une microcéphalie et parfois un retard mental. Puis les études progressent et on se dirige vers

un [élargissement du spectre clinique du phénotype POMT1](#). Par ailleurs on pourra consulter une revue de la même année qui ait le [bilan des connaissances sur le syndrome WW](#) à cette époque.

En 2007 c'est une détection particulière d'une [insertion Alu dans le gène POMT1](#) qui est révélée suite à une étude sur **trois familles française atteintes du syndrome de Walker Warburg**.

Un cas de [syndrome de Walker-Warburg résultant d'une mutation de POMT1 homozygote](#) est de nouveau rapporté dans la littérature et le résidu muté bien identifié. L'analyse conduit à un codon d'arrêt prématuré au niveau du codon 514 (R514X), avec cependant la présence de cette mutation non-sens chez les deux parents hétérozygotes qui fut confirmée par séquençage de l'exon 15 mais sans conséquence. Puis, ce sera une étude approfondie sur [l'expression du gène murin POMT1](#) dans les **deux tissus cérébraux et musculaires adultes en développement et sa relation** avec les aspects cliniques du syndrome de Walker-Warburg.

En 2008 on commence à faire un bilan des [pathologies classées comme Dystrophies Musculaires congénitales](#) (CMD) et les **défauts de glycosylation** impliquant en particulier **la protéine POMT1**. Dans ce nouveau travail [le Syndrome de Walker-Warburg](#) est associé à **des mutations sur la protéine POMT1** et cela est indiqué comme pouvant être associée à une fente labiale et à une fente palatine que l'on observe chez ces patients.

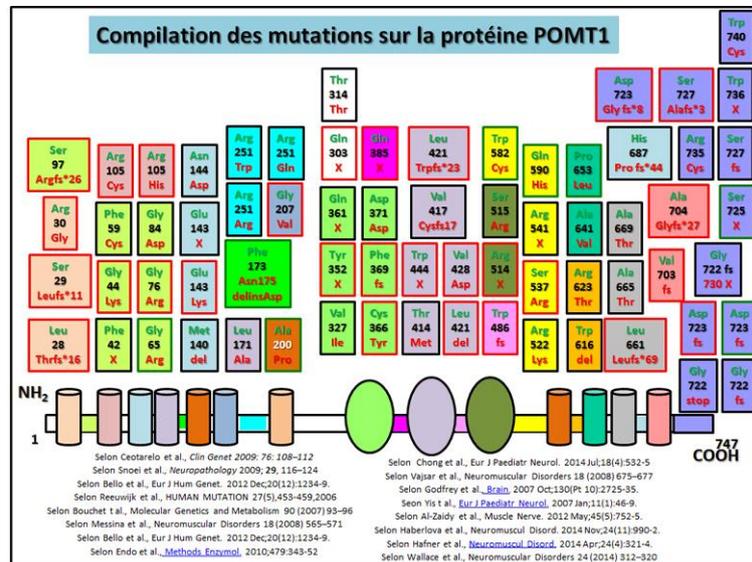
En 2009, les **dystrophies musculaires congénitales (CMD)** avec [glycosylation défectueuse du Dystroglycane](#) sont analysées avec soin par rapport entre autre avec la protéine POMT1 chez une large population de patients. Mais la même année furent observées et décrites des [altérations génétiques de la protéine-o-mannosyltransferase-1](#) (POMT1) dans les tumeurs cérébrales glioneuromales et gliales avec propagations méningées. Puis la même année, ce fut [une nouvelle mutation double homozygote dans le gène POMT1](#) impliquant le saut d'exon qui donne lieu à un syndrome de Walker-Warburg qui va être découverte chez deux familles gitanes espagnoles. Enfin **le syndrome Walker-Warburg**: est observé avec un trouble du développement dendritique des neurones du néocortex, en corrélation avec [une altération de la protéine POMT1](#).

En 2010 c'est une nouvelle corrélation de l'activité enzymatique et du phénotype clinique qui est rapportée [dans les Dystroglycanopathies associées](#) avec des **altérations au niveau de la protéine POMT1**. Puis toujours en 2010, des mutations en relation avec les dystrophies musculaires congénitales sont le résultat d'une [altération spécifique de la POMT1](#).

En 2012, une [forme bénigne du phénotype de la dystrophie musculaire congénitale](#) est rapportée avec dans une **nouvelle mutation au niveau de la protéine POMT1**. Il est observé une **Cardiomyopathie chez des patients** atteints de dystrophie musculaire congénitale (CMD) et/ou des ceintures (LGMD2) qui [se trouvent avec une protéine POMT1 altérée](#).

En 2014, une systématique est appliquée avec une [analyse IRM musculaire des membres inférieurs chez les patients atteints de dystrophie musculaire congénitale](#) avec dépistage de nouvelles mutations sur la protéine POMT1. Puis une [nouvelle mutation faux-sens dans la protéine POMT1](#) conduit à une modulation du phénotype sévère de la dystrophie musculaire congénitale chez le patient analysé. Par ailleurs dans le domaine des Dystrophinopathies, il fut découvert [deux nouvelles mutations de la protéine POMT1](#) chez un garçon chinois avec un retard du développement et une dystrophie musculaire. Et toujours durant la même période

une nouvelle analyse se porte sur les manifestations des symptômes psycho-organiques précoces lié à l'âge et corrélé avec une dystrophie des ceintures et [une nouvelle altération de la protéine POMT1](#). La même année dans le domaine [des Dystroglycanopathies ce sera deux nouvelles mutations sur la protéine POMT1](#) chez un garçon chinois avec un retard de développement et la dystrophie musculaire.



Puis en 2016, c'est une analyse du phénotype, de l'activité enzymatique et du génotype chez divers [patients chinois qui présentent des mutations au niveau e la protéine POMT1](#). Dans le bût de faire un bilan sur toutes ces découvertes un schéma récapitulatif tente de compiler l'ensemble de ces connaissances sur les mutations qui concernent la protéine POMT1 comme présenté ci-contre.

Pathologies associées avec la protéine POMT2

Par ailleurs pour ce qui concerne la version POMT2 en 2005 on rapporte que le syndrome de Walker-Warburg mais aussi le processus de glycosylation du Dystroglycane peuvent être la conséquence [d'une mutation affectant cette protéine](#).

Puis en 2006, c'est également un cas de [phénotype ressemblant à celui d'une MEB \(MEB-like\)](#) qui se trouve découvert en association avec **des mutations au niveau de la protéine PMT2**.

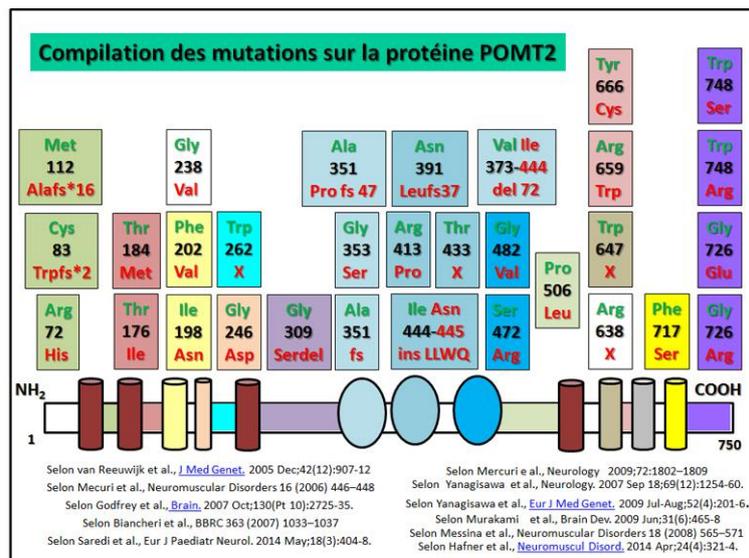
Par ailleurs en 2007, une [mutation dite fondatrice est repérée chez un patient CMD](#) et concerne également la protéine POMT2. La même année avec des changements inflammatoires chez [un patient LGMD on va rapporter de nouveau une mutation](#) au niveau de la protéine POMT2. Puis il va être question de mieux évaluer la relation génotype/phénotype avec [une glycosylation défectueuse sur le Dystroglycane alpha](#) et la relation avec une potentielle altération de la protéine POMT2. En 2008, une étude multicentrique chez des **patent italiens avec une dystrophie de type CMD** sont analysés avec des mutations sur [la protéine POMT2](#).

En 2009, des suppressions intra géniques et des anomalies d'épissage [au niveau de la protéine POMT2](#) entraînent une **dystrophie musculaire congénitale** avec un retard mental. La même année, toujours avec l'observation détaillée d'une [population de patients atteints de](#)

[dystrophies musculaires congénitales](#) il est constaté une glycosylation défectueuse du Dystroglycane et sa **relation avec la protéine POMT2**. Puis ce fut la [découverte d'une nouvelle mutation POMT2](#) qui provoque une dystrophie musculaire congénitale bénigne avec cependant une IRM cérébrale normale.

En 2010, des mutations en relation avec les dystrophies musculaires congénitales sont le résultat d'une [altération spécifique de la POMT2](#).

Puis en 2014 ce sont des résultats nouveaux dans le domaine cardiovasculaire en [association avec une mutation POMT2](#) qui seront l'objet d'une observation chez trois frères et sœurs avec une Dystroglycanopathie affectant la forme **Alpha du Dystroglycane**.

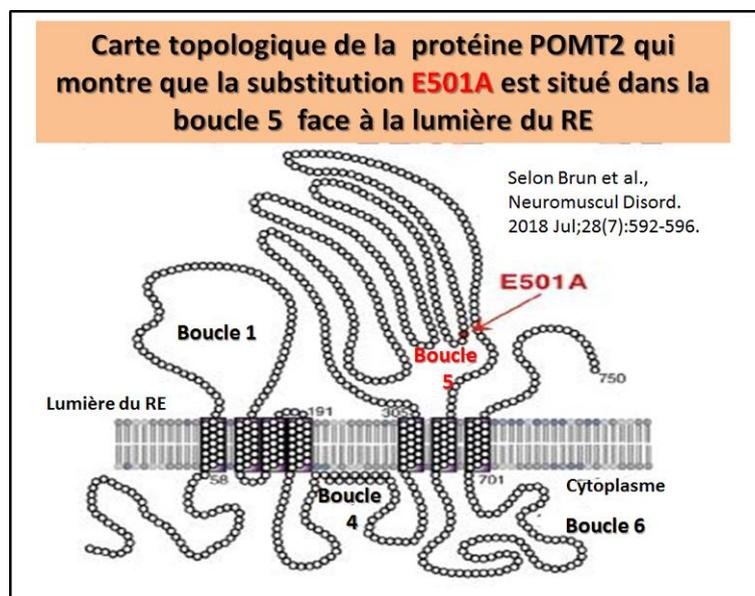


Alors référencé comme le quatrième cas, il s'agit de la découverte [d'une mutation sur la protéine POMT2](#) qui est associée avec une Dystrophie des ceintures et qui se traduit par une réduction légère de la glycosylation de l' Alpha-Dystroglycane. Enfin, une systématique est appliquée avec une [analyse IRM musculaire des membres inférieurs chez les patients atteints de dystrophie musculaire congénitale](#) avec dépistage de nouvelles mutations sur la protéine POMT2. Pour simplifier l'accès à toutes ces données, un schéma récapitule sous forme d'une tentative de compilation de toutes les mutations actuellement référencées sur la protéine POMT2 est présentée ci-contre.

En 2015, le sujet de cette étude concerne les **Dystroglycanopathies**. Cette revue permet de faire [le bilan sur les nombreux gènes impliqués dans la glycosylation d'une seule glycoprotéine](#) comme le dystroglycane. En effet la plupart des gènes indiqués codent pour des glycosyltransférases comme : **POMT1, POMT2, POMGNT1, LARGE, GTDC2, B4GAT1, B3GALNT2**, D'autres gènes codent pour des protéines de fonction plus ou moins connues dans la glycosylation de l' α -dystroglycane comme : **FKTN, FKRP, ISPD et TMEM5**. Un tableau biochimique devient un peu plus complet, mais aussi plus complexe, à chaque nouveau gène identifié. Dans la majorité des cas, l'identité du gène défectueux ne peut être prédite à partir du phénotype clinique. Compte tenu du nombre de gènes responsables des dystroglycanopathies, le séquençage ciblé comprenant des gènes impliqués dans tous les types de glycosylation apparaît à l'heure actuelle comme le meilleur moyen d'aborder un diagnostic moléculaire.

En 2017, cette nouvelle analyse concerne les patients avec des [Reins kystiques dans le syndrome de Walker-Warburg fœtal avec une mutation qui implique plus particulièrement la POMT2](#): Ce rapport indique la variabilité phénotypique intrafamiliale chez quatre frères et sœurs et cela en référence à une revue de la littérature. Le diagnostic du syndrome de Walker-Warburg (WWS) a été suggéré sur la base du phénotype collectif unique comprenant des anomalies cérébrales sous forme d'une lissencéphalie, d'hétérotopie sous-corticale / sous-épendymaire et d'hypoplasie cérébelleuse partagée par les quatre frères et sœurs; avec une microphthalmie chez un frère ou une sœur; et de gros reins kystiques chez un fœtus et un autre frère. D'autres anomalies neurologiques non partagées comprenaient l'hydrocéphalie et la malformation de Dandy-Walker. Le séquençage de l'exome entier du fœtus a révélé **une mutation faux-sens hautement conservée dans POMT2** qui est connue pour provoquer un WWS avec des anomalies cérébrales et oculaires. En conclusion, la présentation clinique hétérogène dans les quatre conceptions affectées avec la mutation POMT2 élargit le spectre clinique actuel de POMT2 WWS pour inclure les gros reins kystiques; et confirme la variabilité intra-familiale en termes d'anomalies cérébrales, rénales et oculaires.

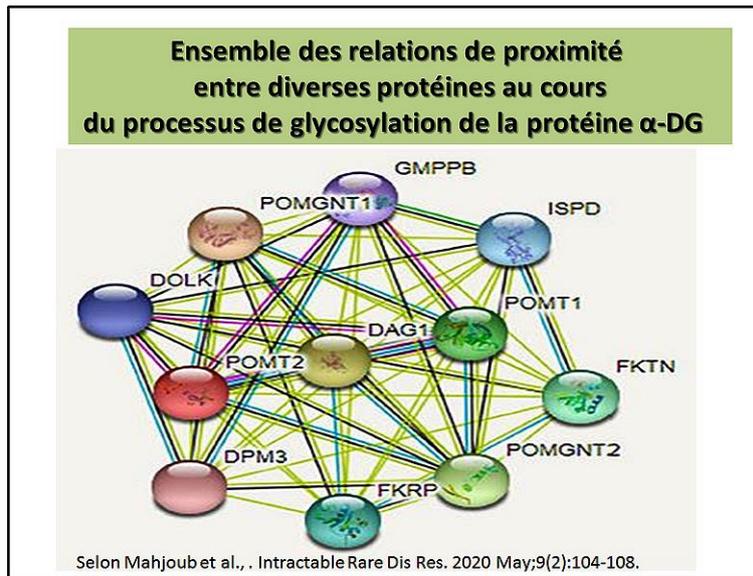
En 2018, ce travail porte sur [la génétique moléculaire des dystrophies-dystroglycanopathies musculaires liées à POMT1](#). Dans cette revue, il est mis à jour l'ensemble des connaissances actuelles sur les mutations du gène POMT1 associées à une maladie bien identifiée et en relation avec des modèles animaux génétiquement altérés au niveau du gène POMT1. Cette revue peut aider à une classification normative plus poussée des phénotypes, aider à des diagnostics cliniques et génétiques précis, et à des conseils génétiques, et peut améliorer globalement notre compréhension de la base des phénotypes complexes et des mécanismes pathogènes possiblement à impliquer.



Cette autre analyse montre [une isodisomie uni parentale qui permet de dévoiler une nouvelle mutation récessive](#) sur la protéine POMT2. Ce rapport présente un cas de LGMD dû à une nouvelle mutation dans POMT2 démasquée par isodisomie uni parentale. Le patient a présenté une faiblesse musculaire proximale à partir de trois ans avec une progression minimale. Il a développé des contractures progressives et a subi une ténotomie unilatérale d'Achille. À l'âge de 11 ans, il avait une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse limite et une maladie pulmonaire restrictive légère. La biopsie musculaire a montré de légers changements dystrophiques avec une réduction sélective de l'immunocoloration des α -

dystroglycanes. Le **séquençage de POMT2 a montré un nouveau variant homozygote c.1502A> C** qui était probablement pathogène. Les études de complémentation des fibroblastes ont montré un manque de glycosylation fonctionnelle sauvé par l'expression de POMT2 de type sauvage. La puce chromosomique a montré une seule perte neutre d'hétérozygotie en nombre de copies de 15 Mb sur le chromosome 14 englobant POMT2. RNAseq a vérifié l'homozygotie à ce locus. Cet ensemble de résultats indiquent une isodisomie uni parentale maternelle causant une LGMD de type 2N. une illustration jointe et extraite de l'article en référence **donne la** carte topologique de POMT2 et montre que la substitution E501A est située dans la **boucle** face à la lumière du RE et codifiée **numéro 5**.

En 2019, Cette analyse résume une [évolution clinique à long terme, avec en particulier de nouvelles mutations et une corrélation génotype-phénotype pour une cohorte de 27 familles atteintes de troubles liés à la protéine POMT1](#). On y trouve en particulier un **total de Dix mutations sur la protéine POMT1** qui furent précédemment rapportées et **un total de 8 nouvelles mutations** qui ont toutes été clairement identifiées. Le type et l'emplacement de chacune de ces mutations sur la protéine POMT1 sont évalués en détail et une liste de toutes les mutations POMT1 signalées est maintenant fournie dans ce travail. Les patients présentant deux mutations conduisant à une terminaison prématurée de la protéine avaient un phénotype de la maladie identifiée comme une WWS, tandis que la présence d'au moins une mutation faux-sens était associée à des phénotypes plus doux. Chez le patient avec un phénotype de type MEB, deux mutations faux-sens ont été observées dans le domaine catalytique actif de l'enzyme. En conclusions de cette analyse sur cette grande cohorte confirme l'importance du type et de l'emplacement de chaque mutation concernant la protéine POMT1 pour la manifestation clinique individuelle et élargit ainsi que pour les connaissances à posséder pour réaliser une corrélation génotype-phénotype dans les dystroglycanopathies liées à POMT1. Cette corrélation génotype-phénotype est en outre étayée par l'observation d'une manifestation clinique analogue intrafamiliale observée chez tous les 13 frères et sœurs affectés de 5 familles indépendantes. Toutes les données présentées dans ce travail confirment la nature progressive de la maladie également dans les phénotypes LGMD plus doux, entraînant finalement une perte de mobilité à un âge variable. Ces données permettent de définir deux phénotypes cliniques majeurs de mutations sur la protéine POMT1, qui devraient inciter à des tests génétiques incluant le gène POMT1. Les **patients présentant une manifestation sévère du syndrome de WWS présentent majoritairement une hypotonie musculaire néonatale profonde et une hydrocéphalie sévère et progressive avec atteinte du tronc cérébral et / ou du cervelet**. La présence d'une encéphalocèle occipitale chez un patient WWS pourrait indiquer qu'une mutation de la protéine POMT1 pourrait être à considérer comme le gène causal dans les différents gènes associés à WWS. Les phénotypes LGMD plus doux montrent constamment des valeurs de créatine kinase nettement élevées en combinaison avec une microcéphalie et une déficience cognitive.

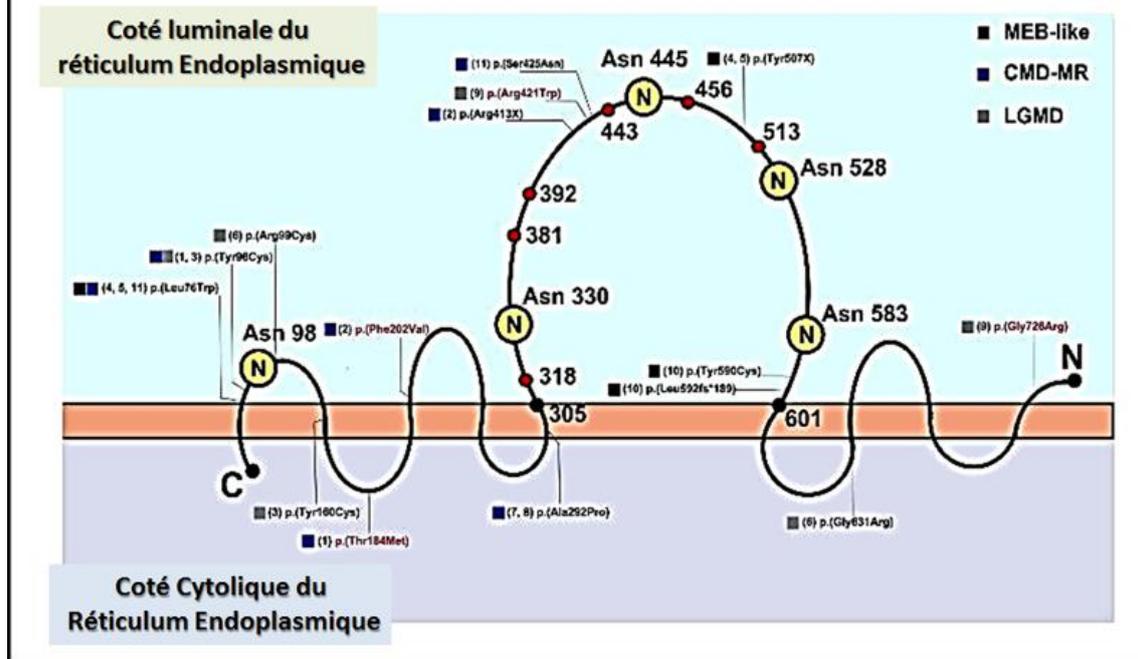


En 2020, cette nouvelle étude permet de rapporter une [variation pathogène très rare c.1106G>A dans le gène codant pour la protéine POMT2](#). Dans cette étude, une nouvelle mutation a été identifiée dans le gène codant pour la protéine POMT2 en relation avec une dystroglycanopathie. Elle concerne une **mutation faux-sens très rare dans le gène POMT2 (NM_013382: exon9: c. 1106G> A)** ce qui a été identifiée par séquençage de nouvelle génération (NGS) et a ensuite été confirmée par séquençage Sanger chez deux frères et sœurs affectés. Il n'y avait pas de rapport de cette mutation dans la littérature, par conséquent, la signification était incertaine. De tels résultats permettent de confirmer la pathogénicité de la mutation et élargi le spectre de mutation de POMT2, ce qui sera utile dans d'autres évaluations moléculaires des maladies musculaires. Sur un schéma didactique l'ensemble des interactions étroites **avec** diverses protéines en cours de glycosylation de l'alpha – dystroglycane (α -DG) sont présentée ci-contre et provient directement de l'article en référence.

Cette récente étude porte sur l'existence de [variantes hétérozygotes composées sur la protéine POMT1 chez une famille consanguine](#) Cela indique en particulier un rôle du séquençage de nouvelle génération dans les troubles neuromusculaires. Des analyses de **biopsie musculaire ont révélé une dystrophie musculaire avec une expression réduite de l' α -dystroglycane** et de la mérosine dans les analyses d'immunoblot. La cartographie de l'homozygotie n'a pas permis d'élucider la mutation causale en raison de la notion acceptée que chez les familles consanguines, les mutations homozygotes provoquent la maladie. Cependant, en appliquant le séquençage de l'exome entier, il est possible d'identifier une nouvelle mutation hétérozygote sur la protéine POMT1 qui ségrége avec le phénotype et est conforme à la présentation clinique. Cela souligne qu'une mutation hétérozygote moins attendue au lieu d'une mutation homozygote dans un mariage consanguin entraîne un trouble récessif et met en évidence le rôle croissant du séquençage de nouvelle génération dans le diagnostic des troubles.

POMT2 et Distribution des variants

Selon Chen XY, et al., Front Genet. 2021 Aug 3;12:692479.



En 2021, on va trouver dans ce [travail des informations sur l'étude du phénotype et du génotype de l' \$\alpha\$ -dystroglycanopathie chinoise liée à POMT2](#). L'étude porte sur 11 patients, dont huit hommes et trois femmes, étaient issus de neuf familles non consanguines. Ils présentaient différents degrés de faiblesse musculaire, d'ambulation et de déficience intellectuelle. Parmi eux, trois avaient un phénotype similaire à la maladie muscle-œil-cerveau (MEB), cinq présentaient une dystrophie musculaire congénitale avec déficience intellectuelle (CMD-ID) et trois une dystrophie musculaire des ceintures (LGMD). Dans l'ensemble, neuf nouveaux variants de POMT2, dont deux non-sens, un décalage du cadre de lecture et six variants faux-sens, ont été identifiés. La pathogénicité de deux variants faux-sens, c.1891G > C et c.874G > C, était incertaine d'après les prédictions d'un logiciel bioinformatique. **Une analyse minigène in vitro a montré que c.1891G > C affecte l'épissage de POMT2. La coloration par immunofluorescence avec l'anticorps I1H6C4 d'une biopsie musculaire du patient porteur de la variante c.874G > C a montré une absence apparente d'expression.** En conclusion : Cette étude résume pour la première fois les caractéristiques cliniques et génétiques d'une cohorte de patients atteints d' α -DGP liée à POMT2 en Chine, élargissant ainsi le spectre mutationnel de la maladie. Une étude plus approfondie de la pathogénicité de certains variants faux-sens basée sur la détection de l'activité enzymatique est nécessaire. **Comme dans l'article en référence figure un schéma de POMT2** (Manya et al., 2010) et distribution des variants dans cette cohorte. La lettre majuscule N dans le cercle jaune représente les sites de N-glycosylation, qui sont situés sur les acides aminés Asn 98, Asn 330, Asn 445, Asn 528, et Asn 583. Les acides aminés 305-601 représentent la grande boucle hydrophile et contient trois domaines MIR présumés, les acides aminés 318-381, 392-443 et 456-513, qui sont les zones importantes qui affectent l'activité enzymatique. Le nombre entre parenthèses représente le numéro de série des patients, et les variantes en caractères rouges ont été signalées cliniquement terminal.

En 2022, il est présenté ici [la suppression de POMT2 chez le poisson zèbre ce qui entraîne une dégénérescence des photorécepteurs](#). Les patients présentant des mutations dans les enzymes nécessaires à la biosynthèse du matriglycane présentent une atrophie rétinienne syndromique, ainsi que des malformations cérébrales et une dystrophie musculaire congénitale. La protéine O-mannosyltransférase 2 (POMT2) est une enzyme nécessaire à la synthèse des O-mannosylglycanes. Pour évaluer le rôle des O-mannosylglycanes dans la santé des photorécepteurs, nous avons généré des poissons zèbres mutants pour la protéine O-mannosyltransférase 2 (pomt2) par CRISPR. La mutation pomt2 a entraîné une perte de matriglycane et a aboli la liaison de la protéine EYS à l' α -dystroglycane. Le poisson zèbre mutant présentait une hydrocéphalie et une hypoplasie du cervelet, ainsi qu'une dystrophie musculaire. La protéine EYS était enrichie près des cils de connexion des photorécepteurs chez le type sauvage, mais sa présence et sa localisation correcte étaient significativement réduites chez les animaux mutants. La rétine mutante présentait une mauvaise localisation des opsines et une apoptose accrue des photorécepteurs à bâtonnets et à cônes. L'intensité de l'immunofluorescence de l'anticorps de la sous-unité alpha transducine 2 de la protéine G (GNAT2) (un marqueur général des cônes) et de l'anticorps 1D4 (un marqueur des cônes doubles longs) dans les rétines mutantes ne différait pas de celle des rétines de type sauvage un mois après la fécondation, mais était réduite six mois après la fécondation, ce qui indique une dégénérescence importante des cônes. **Ces données suggèrent que la glycosylation O-mannosyl médiée par POMT2 est nécessaire à la localisation de la protéine EYS dans la région du cilium de connexion et à la survie des photorécepteurs.**

En 2024 cette analyse [indique que l'élimination de pomt1 chez le poisson zèbre entraîne une perte de la glycosylation de l'alpha-dystroglycane et des phénotypes de dystroglycanopathie](#). Les mutations bialléliques de la protéine O-mannosyltransférase 1 (POMT1) comptent parmi les causes les plus fréquentes d'un groupe grave de dystrophies musculaires congénitales connues sous le nom de dystroglycanopathies. La POMT1 est une glycosyltransférase responsable de la fixation d'un glycan fonctionnel médiant les interactions entre la glycoprotéine transmembranaire dystroglycane et ses partenaires de liaison dans la matrice extracellulaire (ECM). Les perturbations de ces interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire entraînent de multiples défauts de développement qui provoquent des malformations cérébrales et oculaires en plus de la CMD. La suppression de Pomt1 chez la souris entraîne une mort embryonnaire précoce en raison du rôle essentiel de la dystroglycane dans la formation du placenta chez les rongeurs. **Ici, il est caractérisé et validé un modèle de perte de fonction de Pomt1 chez le poisson zèbre, montrant que les défauts de développement observés chez les individus atteints de dystroglycanopathies peuvent être récapitulés chez le poisson.** Il a été également découvert que l'ARNm pomt1 fourni par la mère dans l'ovocyte soutient la glycosylation du dystroglycane au cours des premières semaines de développement. Les maladies musculaires, les déficits de formation des synapses rétinienne et les défauts de guidage des axones ne peuvent être découverts qu'au cours de la première semaine suivant la fécondation en générant des embryons knock-out à partir de mères knock-out. À l'inverse, le pomt1 maternel provenant de mères hétérozygotes était suffisant pour soutenir le développement des muscles, des yeux et du cerveau, ne conduisant à la perte des synapses des photorécepteurs que 30 jours après la fécondation. Ces résultats montrent qu'il est important de définir la contribution de l'ARNm maternel lors du développement de modèles de dystroglycanopathies chez le poisson zèbre et que la progéniture générée par des mères hétérozygotes et knock-out peut être utilisée pour différencier le rôle de la glycosylation des dystroglycanes dans la formation et le maintien des tissus.

[Reclassifying a Novel POMT1 Variant by Integrating Functional Analysis and Bioinformatics: Implications for Preimplantation Genetic Testing.](#)

The advancement of next-generation sequencing has spurred the growing adoption of whole-exome sequencing (WES) for genetic screening. Preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) can effectively prevent the transmission of pathogenic variants. However, interpreting vast data volumes and ensuring precise genetic counseling, especially with variants of uncertain significance (VUS), remains challenging. In this study, we investigated a family with recurrent fetal malformations detected by prenatal ultrasound. WES identified compound heterozygous POMT1 variants, c.1052 + 1G > A and c.1483G > A in the proband; the latter was initially categorized as a VUS. Then our bioinformatics analysis revealed that c.1483G > A variant was located in a highly conserved domain essential for POMT1's enzymatic activity, potentially altering the protein's 3D structure. In vitro studies using HEK293T cells showed that the variant led to aberrant POMT1 mRNA and protein accumulation, impaired cell viability, and abnormal protein localization in the cytoplasm, indicating disruption of normal glycosylation processes.

Combining bioinformatics analysis with in vitro experiments, we reclassified the c.1483G > A variant as likely pathogenic. Subsequently, the couple opted for PGT-M, culminating in the birth of a healthy child. Our findings underscore the pivotal role of genetic testing in recurrent fetal malformations and expand the spectrum of POMT1 variants. The successful reclassification of the variant by integrating in vitro experiments with bioinformatics provides substantial evidence for clinicians implementing PGT-M, offering a feasible strategy for counseling with VUS detected by WES.

En 2024 cet article indique une Reclassification d'une nouvelle variante de POMT1 par l'intégration de l'analyse fonctionnelle et de la bioinformatique : Implications pour les tests génétiques préimplantatoires. Les progrès du séquençage de nouvelle génération ont stimulé l'adoption croissante du séquençage de l'exome entier (WES) pour le dépistage génétique. Le test génétique préimplantatoire pour les troubles monogéniques (PGT-M) peut prévenir efficacement la transmission de variantes pathogènes. Cependant, l'interprétation de vastes volumes de données et la garantie d'un conseil génétique précis, en particulier pour les variants de signification incertaine (VUS), restent difficiles. Dans cette étude, il est examiné une famille présentant des malformations fœtales récurrentes détectées par échographie prénatale. Le WES a identifié des variants POMT1 hétérozygotes composés, c.1052 + 1G > A et c.1483G > A chez le probant ; ce dernier a d'abord été catégorisé comme un VUS. Cette analyse bioinformatique a ensuite révélé que le variant c.1483G > A était situé dans un domaine hautement conservé essentiel à l'activité enzymatique de POMT1, modifiant potentiellement la structure tridimensionnelle de la protéine. Des études in vitro sur des cellules HEK293T ont montré que le variant entraînait une accumulation aberrante de l'ARNm et de la protéine POMT1, une altération de la viabilité cellulaire et une localisation anormale de la protéine dans le cytoplasme, ce qui indique une perturbation des processus normaux de glycosylation. **En combinant l'analyse bioinformatique avec des expériences in vitro, il est possible de reclasser la variante c.1483G > A comme probablement pathogène.** Par la suite, le couple a opté pour le PGT-M, qui a abouti à la naissance d'un enfant en bonne santé. Ces résultats soulignent le rôle essentiel des tests génétiques dans les malformations fœtales récurrentes et élargissent le spectre des variantes de POMT1. La reclassification réussie de la variante par l'intégration d'expériences in vitro et de la bioinformatique fournit des preuves substantielles pour les cliniciens qui mettent en œuvre la PGT-M, offrant une stratégie réalisable pour le conseil en cas de VUS détecté par WES.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **Les POMTs** , il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) **Les POMTs** avec son lot de références historiques.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : PROTEIN O-MANNOSYLTRANSFERASE 1; [POMT1](#)

Pathologie associée : Muscular dystrophy-dystroglycanopathy ([congenital with brain and eye anomalies](#)), [type A1](#), [_](#) ; Muscular dystrophy-dystroglycanopathy ([congenital with mental retardation](#)), [type B, 1](#) ; Muscular dystrophy-dystroglycanopathy ([limb-girdle](#)), [type C, 1](#) .

Protéine : PROTEIN O-MANNOSYLTRANSFERASE 2; [POMT2](#)

Pathologie associée : Muscular dystrophy-dystroglycanopathy ([congenital with brain and eye anomalies](#)), [type A, 2](#) ; Muscular dystrophy-dystroglycanopathy ([congenital with mental retardation](#)), [type B, 2](#)