

Mise au point

LRP5 : le gène muté dans le syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome et le phénotype de masse osseuse élevée

LRP5 Mutations in osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders \diamond

Régis Levasseur ^{a,*}, Didier Lacombe ^b, Marie Christine de Vernejoul ^c

^a Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49933 Angers, Angers cedex 09, France

^b Département de génétique médicale, CHU de Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

^c Inserm U606, hôpital Lariboisière, 75475 Paris, France

Reçu le 19 mars 2004 ; accepté le 29 octobre 2004

Disponible sur internet le 06 janvier 2005

Résumé

LRP5 (« LDL-R-Related Protein 5 ») appartient à la famille des récepteurs LDL avec le récepteur VLDL et le récepteur 2 de l'apoE. C'est un corécepteur de Wnt, placé sur la membrane ostéoblastique entre deux autres récepteurs : Frizzled et Kremen. Frizzled et *LRP5* peuvent lier Wnt, ce qui stabilise bêta-caténine et active ainsi la formation osseuse. Si Dkk (Dickkopf) lie Kremen avec *LRP5*, cela entraîne l'internalisation de *LRP5* et donc l'impossibilité pour *LRP5* de lier Wnt ; bêta-caténine est alors dégradée et la formation osseuse inhibée. En clinique, la perte de fonction de *LRP5* entraîne une ostéoporose pédiatrique très sévère, le syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome ; il associe une cécité congénitale avec une masse osseuse très basse (*Z*-score lombaire souvent inférieur à -4) et des fractures. Le gain de fonction de *LRP5* (mutation G171V empêchant la liaison de Dkk avec *LRP5*) entraîne un phénotype de masse osseuse haute par découplage entre la formation et la résorption osseuse avec des *Z*-score pouvant dépasser $+6$ à la hanche et au niveau des vertèbres. *LRP5* et Wnt/bêta-caténine sont un véritable baromètre de la formation osseuse et jouent un rôle majeur dans l'acquisition de la masse osseuse ainsi que dans sa distribution gaussienne. De plus, *LRP5* semble impliqué dans la médiation des contraintes mécaniques dans le tissu osseux. Cette nouvelle voie de signalisation Wnt/bêta-caténine est une découverte majeure pour la compréhension de nombreux mécanismes physiopathologiques dans le tissu osseux et offre une nouvelle voie thérapeutique dans les ostéoporoses ainsi que dans certaines situations néoplasiques comme le myélome ou les métastases condensantes.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

LDL receptor-related protein 5 (*LRP5*) is a member of the LDL receptor family, which also includes the VLDL receptor and the Apolipoprotein E receptor 2. *LRP5* is a co-receptor of Wnt located on the osteoblast membrane between two other receptors, Frizzled and Kremen. Frizzled and *LRP5* bind to Wnt, thereby stabilizing betacatenin and activating bone formation. When the dickkopf protein (Dkk) binds to Kremen and *LRP5*, this last undergoes internalization and therefore becomes unable to bind Wnt; this leads to degradation of betacatenin and to inhibition of bone formation. In humans, loss of *LRP5* function causes osteoporosis-pseudoglioma syndrome, which is characterized by congenital blindness and extremely severe childhood-onset osteoporosis (lumbar spine *Z*-score often < -4) with fractures. The G171V mutation prevents Dkk from binding to *LRP5*, thereby increasing *LRP5* function; the result is high bone mass due to uncoupling of bone formation and resorption. *Z*-scores in this condition can exceed $+6$ at the hip and spine. *LRP5* and Wnt/betacatenin reflect the level of bone formation and play a central role in bone mass accrual and normal distribution. Furthermore, *LRP5* may contribute to mediate mechanical loads within bone

\diamond Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : relevasseur@chu-angers.fr (R. Levasseur).

tissue. Identification of the Wnt/betacatenin pathway is a breakthrough in the elucidation of pathophysiological mechanisms affecting bone tissue and suggests new treatment targets for patients with osteoporosis or specific malignant conditions such as myeloma and sclerotic bone metastases.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : LRP5 ; Pic de masse osseuse ; Ostéoporose avec pseudogliome ; Masse osseuse élevée ; Voie Wnt/bêta-caténine ; Myélorome

Keywords: LRP5; Peak bone mass; Osteoporosis-pseudoglioma syndrome; High bone mass; Wnt/betacatenin pathway; Myeloma

1. Introduction

Étudier les maladies génétiques rares pour comprendre les mécanismes de régulation physiologique d'un tissu ou d'un organe est une approche très attrayante. L'histoire de la découverte du gène *LRP5* (*LDL-R-Related Protein 5*) est un cas exemplaire dans la compréhension des mécanismes génétiques et moléculaires de la régulation de la masse osseuse.

Plusieurs publications avaient mis en avant le rôle prépondérant d'une région chromosomique localisée en 11q12-13 liée à plusieurs situations cliniques impliquant des variations importantes de la masse osseuse : le syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome [1], un phénotype familial de densité minérale osseuse très élevée [2], la distribution normale de la densité minérale osseuse dans la population générale [3] et une forme récessive d'ostéopétrose [4]. Récemment, *LRP5* a été identifié comme le gène responsable du syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome [5] et d'un tableau clinique à transmission dominante de masse osseuse haute [6].

2. Tableaux cliniques liés aux mutations de *LRP5*

2.1. Syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome (OPPG) [*MIM* (Mendelian Inheritance in Man) 259770]

La première description clinique d'un syndrome associant une cécité et une ostéoporose congénitales remontent à 1931 [7] ; on dénombre à l'heure actuelle plus d'une cinquantaine de cas décrits dans la littérature dont de nombreux étant issus de pays méditerranéens [7–32]. La dénomination actuelle de syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome est due à McKusick [33,34]. Il existe différents degrés de sévérité clinique dans les deux sexes et le mode de transmission est autosomique récessif. Certains cas sont issus d'union consanguine. L'âge au moment du diagnostic varie de la naissance à quelques années. Des cas adultes ont été décrits lorsque les familles ne disposaient pas d'un accès facile à une consultation médicale. Plusieurs organes sont atteints plus ou moins sévèrement selon les cas décrits.

2.1.1. Atteinte oculaire

Une cécité ou une amblyopie très profonde dépistée à la naissance ou parfois plus tardivement révèlent le syndrome dans l'immense majorité des cas [7–32] (un seul cas décrit

par Neuhauser [13] avait une vision et un examen oculaire normaux). Il s'agit d'une dysplasie hyalidorétinienne avec contraction du globe oculaire (« phtisis bulbi ») [9–14]. On observe également une microphthalmie [7–11], une microcornée [7–11], une opacification progressive de la cornée et du cristallin [7–16], des anomalies de clivage de la chambre antérieure avec synéchies iridocristalliniennes, des taies cornéennes, des anomalies rétinienne et des lésions de la chambre antérieure et postérieure [7–32]. Le fond d'œil, lorsque la transparence des milieux est encore satisfaisante chez les jeunes patients, met en évidence une masse blanchâtre rétrocrystallinienne pseudogliomateuse qui se révèle être une dysplasie rétinienne d'extension plus ou moins importante à l'examen histologique. Des diagnostics erronés de rétinoblastome ont parfois entraînés une énucléation [11]. La sclérotique est habituellement blanche. Des cas de glaucome secondaire ont été rapportés ainsi que des hémorragies du vitré [23,25]. Des calcifications intraoculaires ont parfois été observées en radiographie et au scanner, ce dernier permettant également de montrer une désintégration des structures orbitaires [20]. L'échographie mesure la microphthalmie et objective la masse rétrocrystallinienne [30] ; l'électrorétinogramme est altéré voire éteint [14]. L'échographie avec doppler couleur et l'IRM ont aussi été utilisés pour objectiver ces anomalies oculaires [25].

L'explication actuelle de ces anomalies oculaires réside dans la persistance du système fibrovasculaire oculaire embryonnaire (Fig. 1) qui doit normalement régresser avant la naissance [25]. Aucun traitement n'existe à l'heure actuelle ; l'absence de risque de dégénérescence doit contre indiquer l'énucléation. Lorsque le diagnostic différentiel avec l'ostéo-

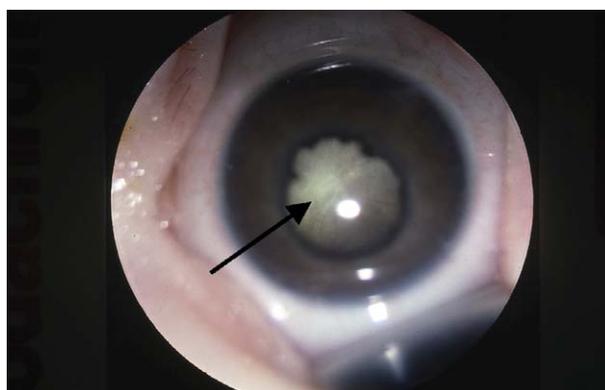


Fig. 1. Persistance du système fibrovasculaire (pseudogliome) à l'examen de l'œil (Courtoisie du Pr J.L. Dufier).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9272800>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9272800>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)