



**HAL**  
open science

## Neuropathie héréditaire associée au gène SORD

Gorka Fernández-Eulate, Arnaud Bruneel, Tanya Stojkovic

► **To cite this version:**

Gorka Fernández-Eulate, Arnaud Bruneel, Tanya Stojkovic. Neuropathie héréditaire associée au gène SORD. Médecine/Sciences, 2021, 37, pp.30-31. 10.1051/medsci/2021188 . hal-03477856

**HAL Id: hal-03477856**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03477856v1>**

Submitted on 13 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **Neuropathie héréditaire associée au gène *SORD***

Gorka Fernández-Eulate MD,<sup>1,2</sup> Arnaud Bruneel PharmD, PhD,<sup>3</sup> Tanya Stojkovic MD<sup>1</sup>

1. Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord-Est/Ile-de-France, Service de Neuro-Myologie, Institut de Myologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
2. Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Service de Neurologie, GHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
3. Service de Biochimie Métabolique et Cellulaire, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France

### **Introduction**

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth type 2 (CMT2) ou Neuropathie Motrice Héréditaire (NMH) demeurent sans diagnostic moléculaire dans près de 70% des cas, notamment lorsque ceux-ci sont sporadiques, et ce malgré l'avènement du séquençage d'haut débit.<sup>1</sup> Très récemment, des variants bialléliques du gène *SORD* ont été identifiés comme étant à l'origine de formes récessives de CMT2 ou de NMH. Le gène *SORD* code pour la sorbitol déshydrogénase (SORD), une enzyme clé dans la voie des polyols et possiblement impliquée dans le développement de la neuropathie diabétique.<sup>2</sup>

### **Présentation clinique de la CMT2 reliée aux variants bialléliques du gène *SORD***

Cette nouvelle forme de CMT2/NMH a été décrite en 2020 à la suite d'un effort international de séquençage de l'exome de 45 patients de différentes origines géographiques (Europe, États Unis, Chine, Arabie Saoudite, Koweït). Les patients présentaient majoritairement un tableau de CMT2 ou de NMH (autour de 50 % et 40 %, respectivement). Plus rarement, la neuropathie était classée comme CMT intermédiaire (10 % des cas rapportés).<sup>3</sup> Cinq publications récentes ont confirmé le tableau clinique des patients CMT2 et NMH avec variants bialléliques du gène *SORD*.<sup>4-8</sup>

Les premiers symptômes apparaissent entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> décennie et se caractérisent par un déficit moteur des membres inférieurs longueur-dépendent. Dans la plupart des cas, l'atteinte est modérée et lentement évolutive. Les réflexes ostéo-tendineux sont souvent abolis aux membres inférieurs et conservés aux membres supérieurs. Il s'y associe souvent des pieds creux et environ 50 % des patients ont une plainte sensitive surajoutée. L'électroneuromyogramme (ENMG) met le plus souvent en évidence une neuropathie motrice distale, avec parfois une réduction intermédiaire des vitesses de conduction motrice et une réduction des amplitudes sensibles, respectivement dans 25 % des cas.<sup>3,7,8</sup>

## Spectre génétique des variants *SORD* reportés à cette date

Le variant le plus fréquemment rapporté est la délétion c.757delG (p.Ala253GlnfsTer27) dans l'exon 7 du gène *SORD* présent à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Pour ce variant, la fréquence des porteurs dans la population générale est estimée à 3/1.000.<sup>3</sup> Dans ce sens, *SORD* est devenu un des gènes les plus fréquemment mutés dans les CMT2, après *MFN2*<sup>8</sup>, mais aussi dans les NMH, après *HSPB1*.<sup>4-6</sup> Treize autres variants du gène *SORD* ont été décrits, entraînant souvent une altération de l'épissage et/ou une perte de fonction de la protéine *SORD*. Néanmoins des variants faux-sens ont été également rapportés comme le variant c.329G>C (p.Arg110Pro).<sup>3,7,8</sup>

La présence d'un pseudogène homologue pour *SORD*, le gène *SORD2P*, est probablement la raison pour laquelle cette cause fréquente de CMT2/NMH a passé inaperçue pendant plusieurs années. Ainsi, le variant c.757delG du gène *SORD* est présent dans le pseudogène *SORD2P* dans plus de 95 % des chromosomes contrôles,<sup>3</sup> et rend difficile l'interprétation des variants dans le gène *SORD*. Pour cette raison il est important de discriminer précisément les séquences *SORD* et *SORD2P*, et des techniques spécifiques ont été publiées dans cet but.<sup>6</sup>

## Fonction de la sorbitol déshydrogénase

Le gène *SORD*, composé de 9 exons et localisé dans le chromosome 15q21.1, code pour une protéine de 357 acides aminés, l'enzyme sorbitol déshydrogénase (*SORD*), chargée de catalyser la transformation du sorbitol en fructose dans la voie de l'interconversion du glucose en fructose ou « voie des polyols » (Figure 1). La réaction catalysée par la *SORD* est dépendante du NAD<sup>+</sup> et du zinc. La voie des polyols est une voie alternative importante du métabolisme du glucose en situation d'hyperglycémie. De plus, elle a été impliquée dans le développement de la neuropathie diabétique.<sup>2,9</sup>

Dans les fibroblastes issus de patients présentant une neuropathie héréditaire liée au gène *SORD*, une absence de la protéine *SORD* et une augmentation du sorbitol intracellulaire ont été observés. En outre, le taux sérique du sorbitol à jeun est apparu très augmenté<sup>3</sup> tandis que celui de l'enzyme *SORD* était probablement réduit.<sup>8</sup> En conséquence, le dosage du sorbitol sérique pourrait être un potentiel biomarqueur de la maladie.

Finalement, chez la drosophile, l'absence de *SORD* provoque une dégénérescence synaptique et une déficience motrice progressive, mais le mécanisme de la dégénération axonale reste encore très mal connu. La réduction de l'influx de polyols par un traitement avec des inhibiteurs de l'aldose réductase (Epalrestat® et Ranirestat®) (Figure 1) normalise le taux de sorbitol chez la drosophile ainsi que dans les fibroblastes de patients, et semble corriger le déficit moteur observé chez la drosophile.<sup>3</sup>

## Conclusion

Les variants bialléliques dans le gène *SORD* causent une neuropathie héréditaire à prédominance axonale et motrice, étant potentiellement la cause la plus fréquente de CMT2/NMH autosomique récessive. La réduction de l'influx des polyols (i.e. par un traitement avec des inhibiteurs de l'aldose réductase) pourrait être une option thérapeutique pour ces patients.

## Références

1. Cortese A, Wilcox JE, Polke JM, et al. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 2020;94(1):e51-e61. doi:10.1212/WNL.00000000000008672
2. Ng DTF, Lee FK, Song ZT, et al. Effects of sorbitol dehydrogenase deficiency on nerve conduction in experimental diabetic mice. *Diabetes*. 1998;47(6):961-966. doi:10.2337/diabetes.47.6.961
3. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in *SORD* cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet*. 2020;52(5):473-481. doi:10.1038/s41588-020-0615-4
4. Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, et al. Distal hereditary motor neuropathies: Mutation spectrum and genotype–phenotype correlation. *Eur J Neurol*. 2021;28(4):1334-1343. doi:10.1111/ene.14700
5. Xie Y, Lin Z, Pakhrin PS, et al. Genetic and Clinical Features in 24 Chinese Distal Hereditary Motor Neuropathy Families. *Front Neurol*. 2020;11(December):1-8. doi:10.3389/fneur.2020.603003
6. Laššuthová P, Mazanec R, Staněk D, et al. Biallelic variants in the *SORD* gene are one of the most common causes of hereditary neuropathy among Czech patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11. doi:10.1038/s41598-021-86857-0
7. Dong HL, Li JQ, Liu GL, Yu H, Wu ZY. Biallelic *SORD* pathogenic variants cause Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy. *npj Genomic Med*. 2021;6(1). doi:10.1038/s41525-020-00165-6
8. Yuan RY, Ye ZL, Zhang XR, Xu LQ, He J. Evaluation of *SORD* mutations as a novel cause of Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(1):266-270. doi:10.1002/acn3.51268
9. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS Bin. Molecular Mechanisms of Diabetic Retinopathy, General Preventive Strategies, and Novel Therapeutic Targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/801269

**Figure 1.** Voie métabolique de la sorbitol déshydrogénase et de aldose réductase (Dr Arnaud Bruneel).

