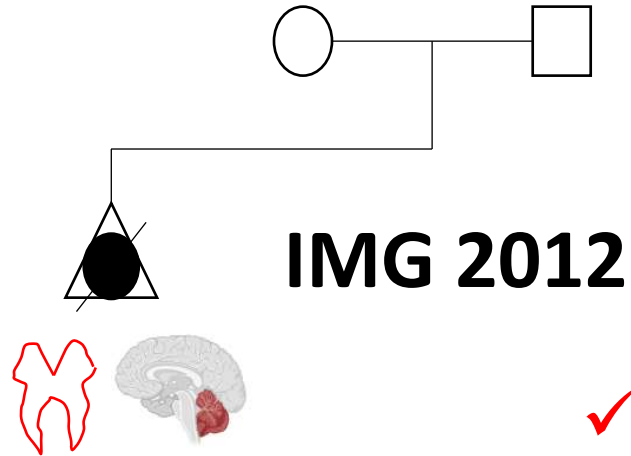


# Une Laminopathie apparentée au syndrome de Joubert : étude génétique et histopathologique

---

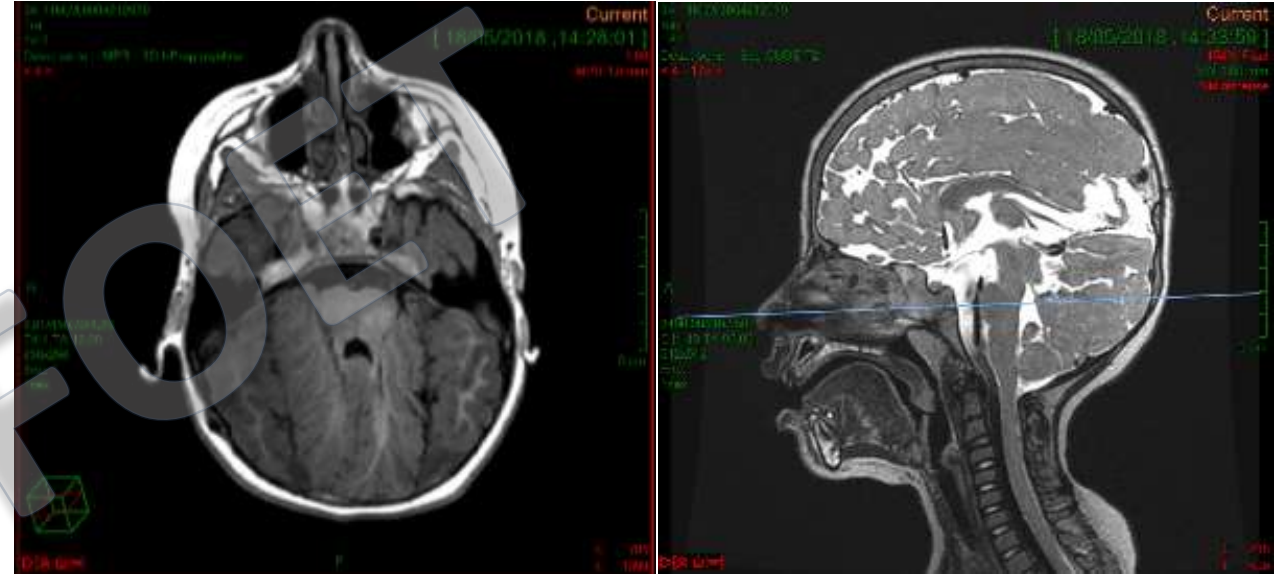
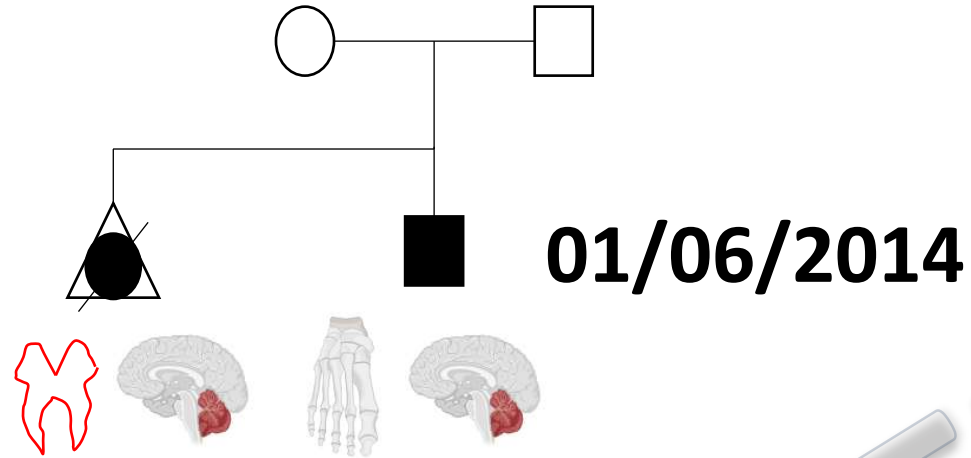
Clémence JACQUIN  
Sophie THOMAS  
Tania ATTIE-BITACH

# Clinique



- ✓ Hypoplasie cérébelleuse et du vermis
  - ✓ Image de dent molaire à l'IRM
- Pas d'examen foetopathologique  
Pas de prélèvement à visée génétique

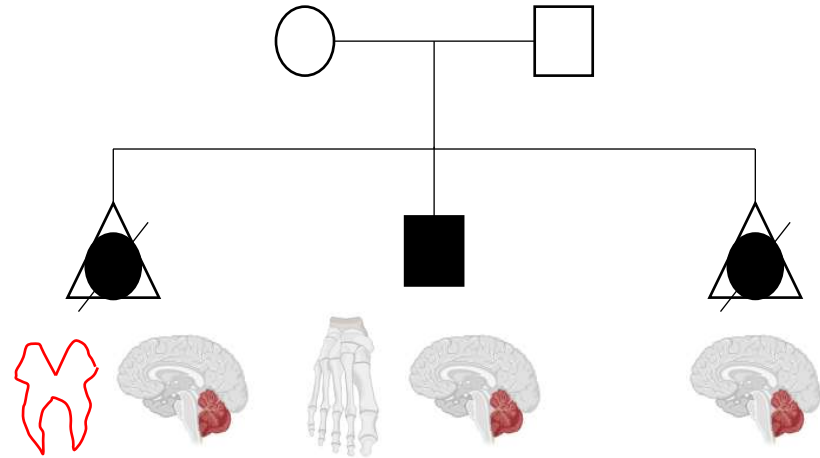
# Clinique



- ✓ CIV
- ✓ Retard psychomoteur
- ✓ Apraxie oculomotrice

- ✓ Encéphalocèle occipitale (opérée)
- ✓ Dysplasie vermis+++ avec kystes cérébelleux
- ✓ PD post axiale MI (opérée)
- ✓ Polymicrogyrie

# Clinique



## IMG 2017 (17 SA)

Fœtus de sexe féminin

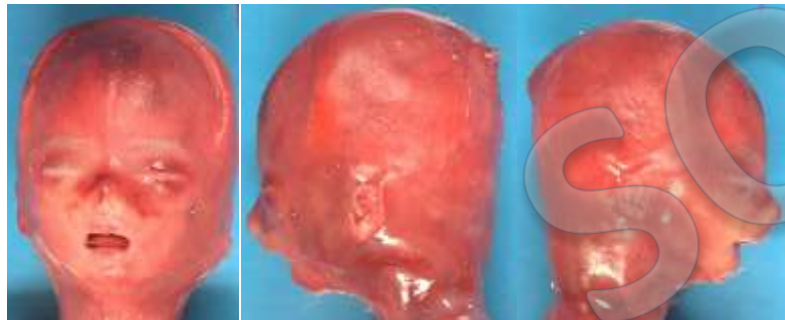
poids : 138 g (50<sup>e</sup>)

VT 21 cm (75<sup>e</sup>)

VC 14 cm (75<sup>e</sup>)

PC 13cm (15<sup>e</sup>)

Pied 2.5cm (50<sup>e</sup>)

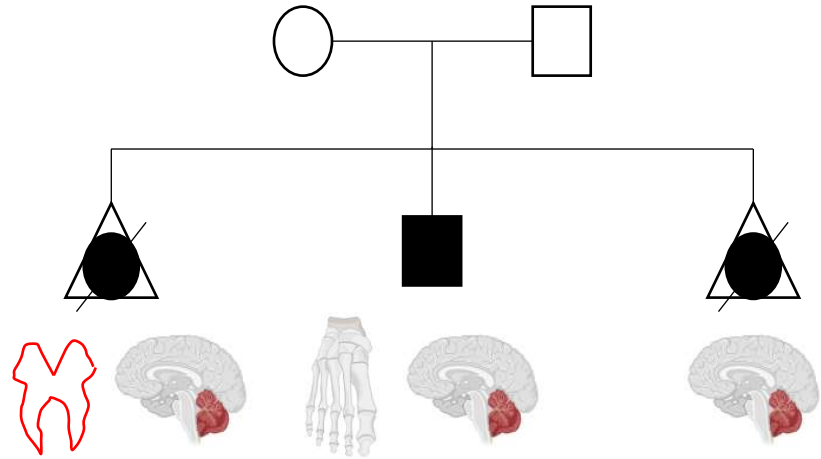


- Petit nez pincé
- Philtrum bombant
- Rétrognatisme
- Pas d'anomalie rénale
- Pas de polydactylie
- Pas d'anomalie osseuse

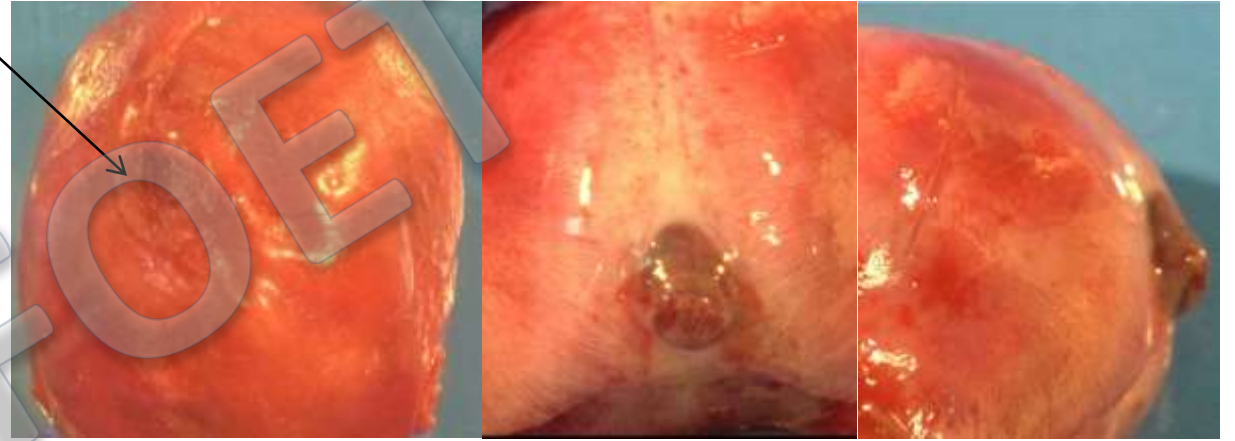




# Clinique

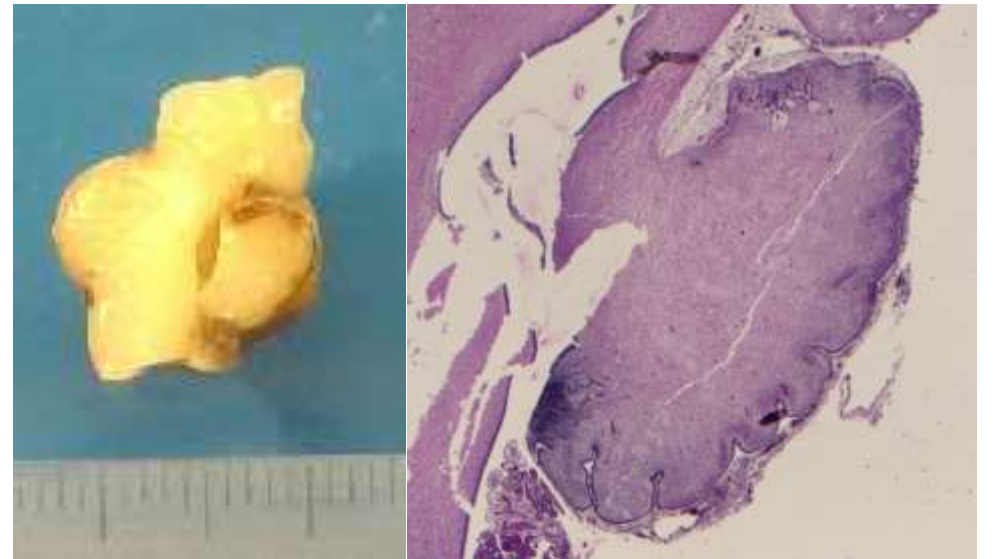


IMG 2017 (17 SA)



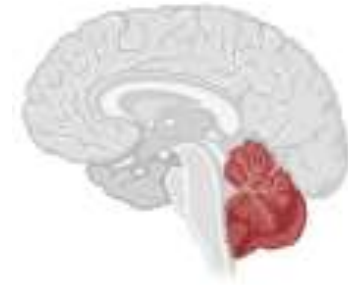
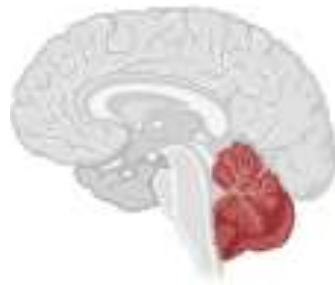
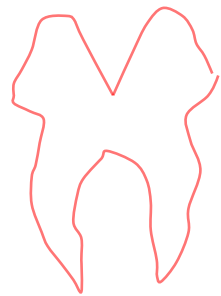
- ✓ Méningo-encéphalocèle isolée
- ✓ Dysplasie du cervelet

Dysplasie des folioles antérieurs avec discontinuité des cellules de la couche des grains externes



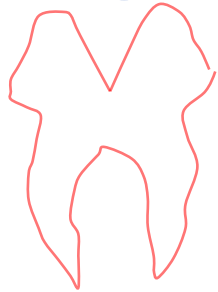
# Clinique

## Ciliopathie ?



## Ciliopathie ?

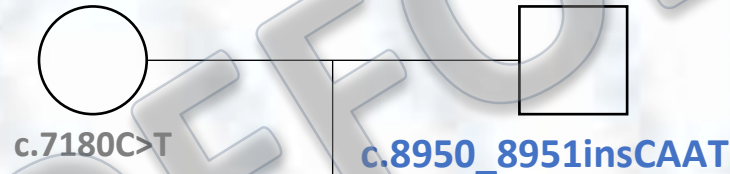
IMG 2012 01/06/2014 IMG 2017 (17 SA)  
**Ciliome négatif → WES**



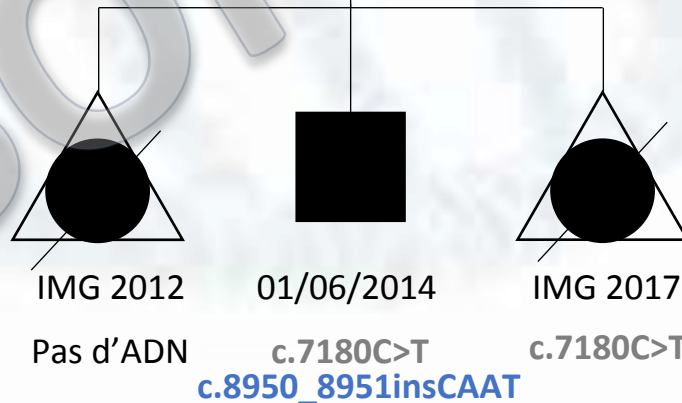
**LAMA1** (63 exons/3075 AA) :

2 variants hétérozygotes composites retrouvés  
chez les 2 atteints hérités chacun d'un des parents

NM\_005559.3:c.7180C>T  
p.Arg2394\*



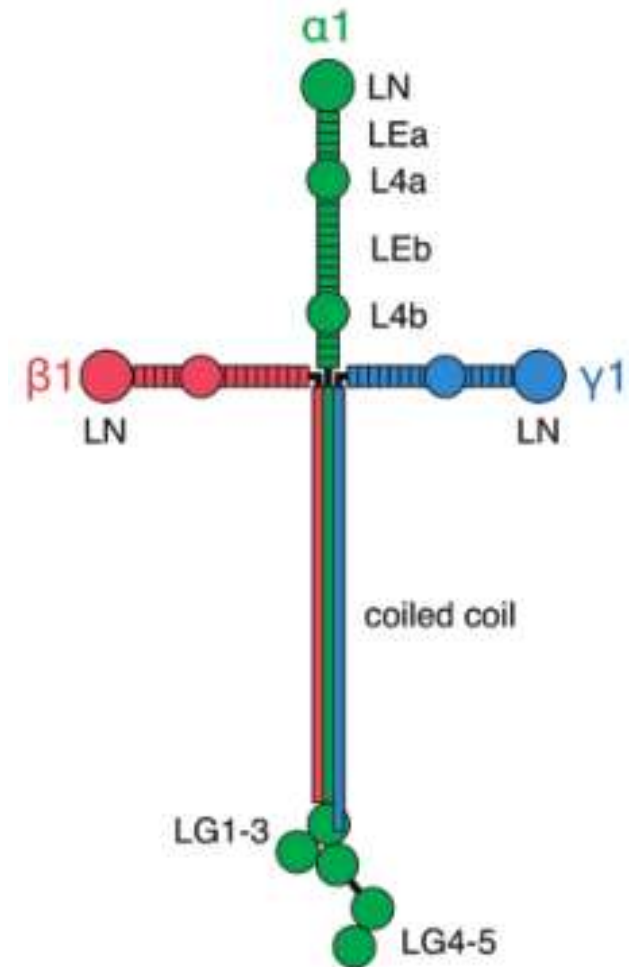
NM\_005559.3:c.8950\_8951insCAAT  
p.Lys2984Thrfs\*12





# Les laminines

- **LAMA1** : 18p11.31, 63 exons, **sous-unité alpha 1** de la laminine, 3075 AA
- glycoprotéine hétérotrimérique, protéine de la **MEC** et **membrane basale**
- composée de 3 sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$
- **16 laminines connues** : 16 combinaisons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$
- 12 gènes qui codent pour les sous-unités (5 $\alpha$ , 4 $\beta$  et 3 $\gamma$ )



D'après Hohenester et al.

# Syndrome de Poretti-Boltshauser

Dystrophie/anomalie rétinienne	12/25	48%
Myopie	17/25	68%
Apraxie oculomotrice	17/25	68%
Nystagmus	8/24	33%
Strabisme	13/24	54%
Retard de développement moteur	24/25	96%
Retard de langage	21/24	87%
DI	15/24	63%
Ataxie	17/17	100%

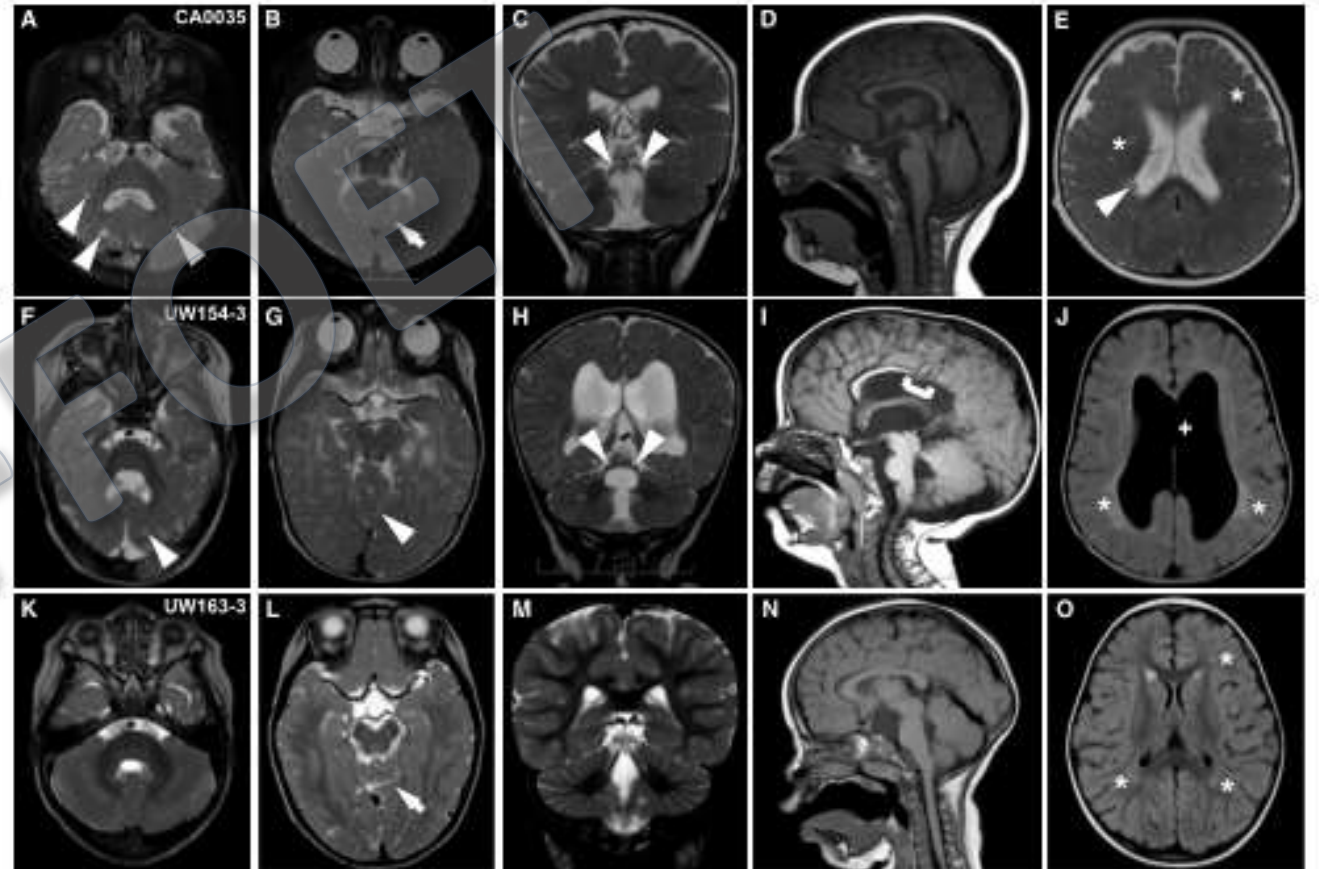
<b>OMIM</b>	#615960
<b>Mode de transmission</b>	AR
<b>Gène</b>	<i>LAMA1</i>



Autres : cataracte bilatérale (1), syndactylie 2-3 orteils (2 frères), trouble spectre autistique (1), épilepsie (1), anxiété/TOCS (2)

# Syndrome de Poretti-Boltshauser

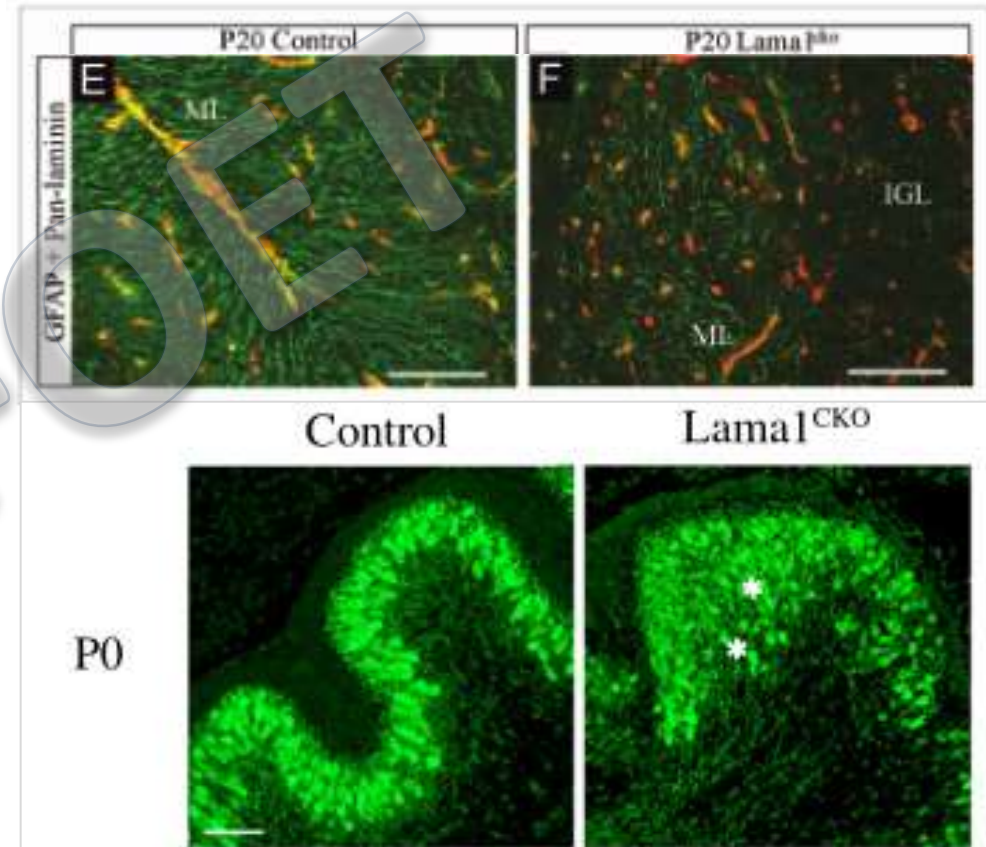
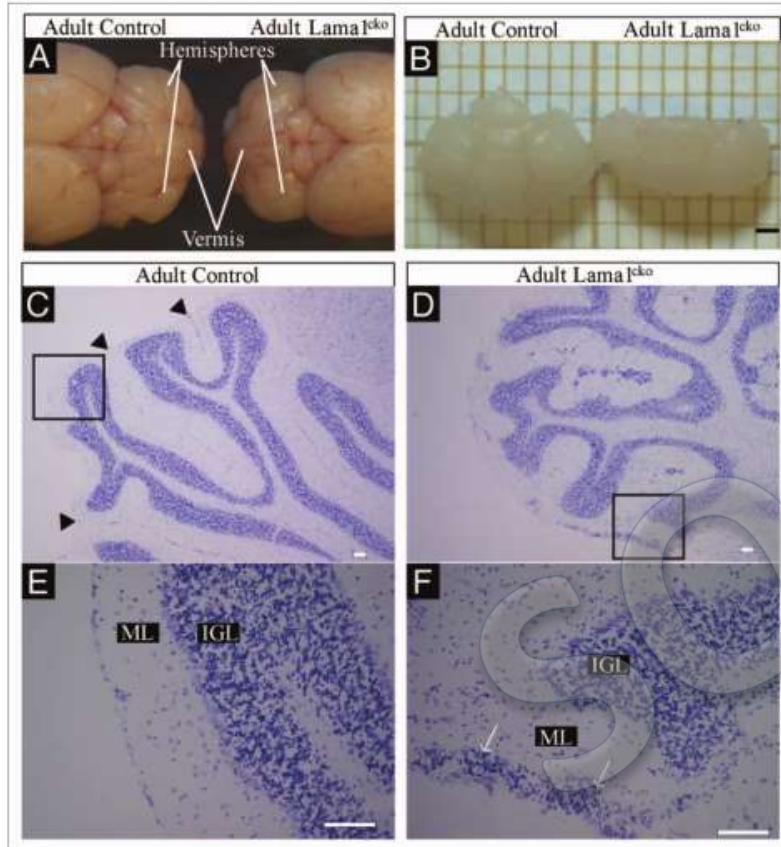
Dysplasie cérébelleuse	25/25	100%
Kystes cérébelleux	23/25	92%
Hypoplasie du vermis	17/25	68%
4 <sup>ème</sup> ventricule élargi	20/24	83%
Péduncules cérébelleux supérieurs évasés/surélevés	12/23	52%
Anomalies du tronc cérébral	11/24	46%
Anomalies supratentorielles	5/23	22%



Dysplasie cérébelleuse, Kystes cérébelleux, Hypoplasie du vermis, Elargissement du 4<sup>ème</sup> ventricule, Péduncules cérébelleux supérieurs évasés et surélevés, Anomalies du tronc cérébral et anomalies supratentorielles.



# Modèles murins



- Hypoplasie cérébelleuse
- Anomalie de foliation
- Perturbation des couches cellulaires:  
agrégats de cellules granulaires

- Désorganisation de la Glie de Bergmann
- Anomalies de la membrane basale
- Désorganisation de la couche des cellules de Purkinje



# Examen neurohistopathologique

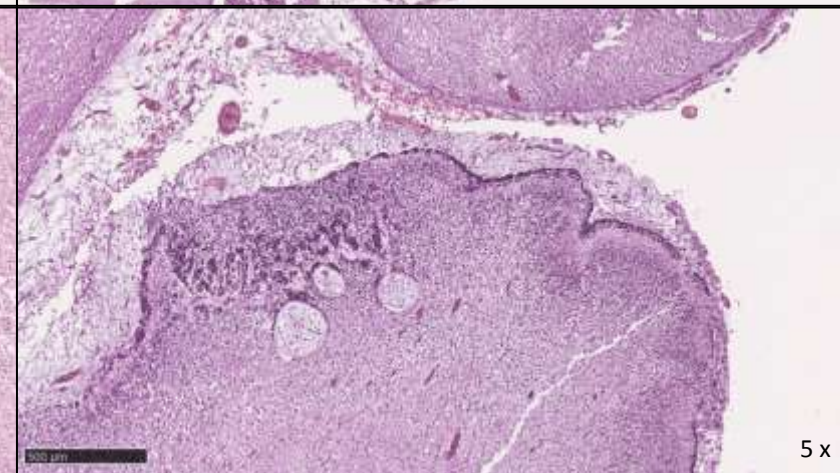
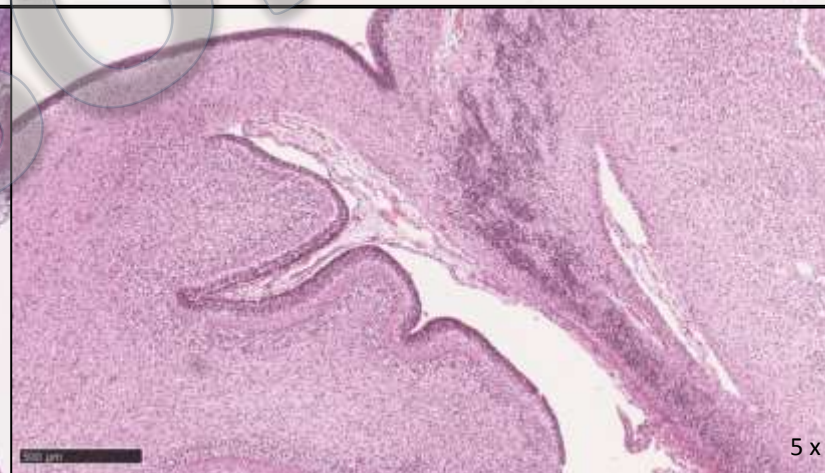
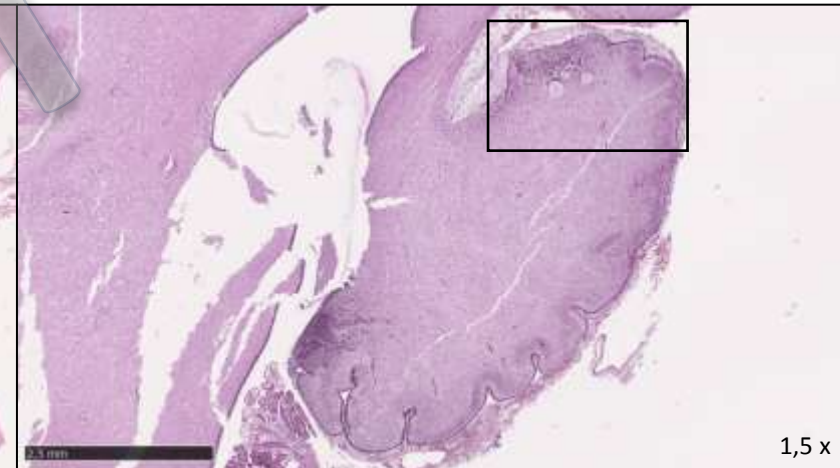
Témoin 16 SA



Témoin 18 SA



Fœtus atteint 17 SA





# Examen neurohistopathologique

La membrane basale

Témoin 16 SA

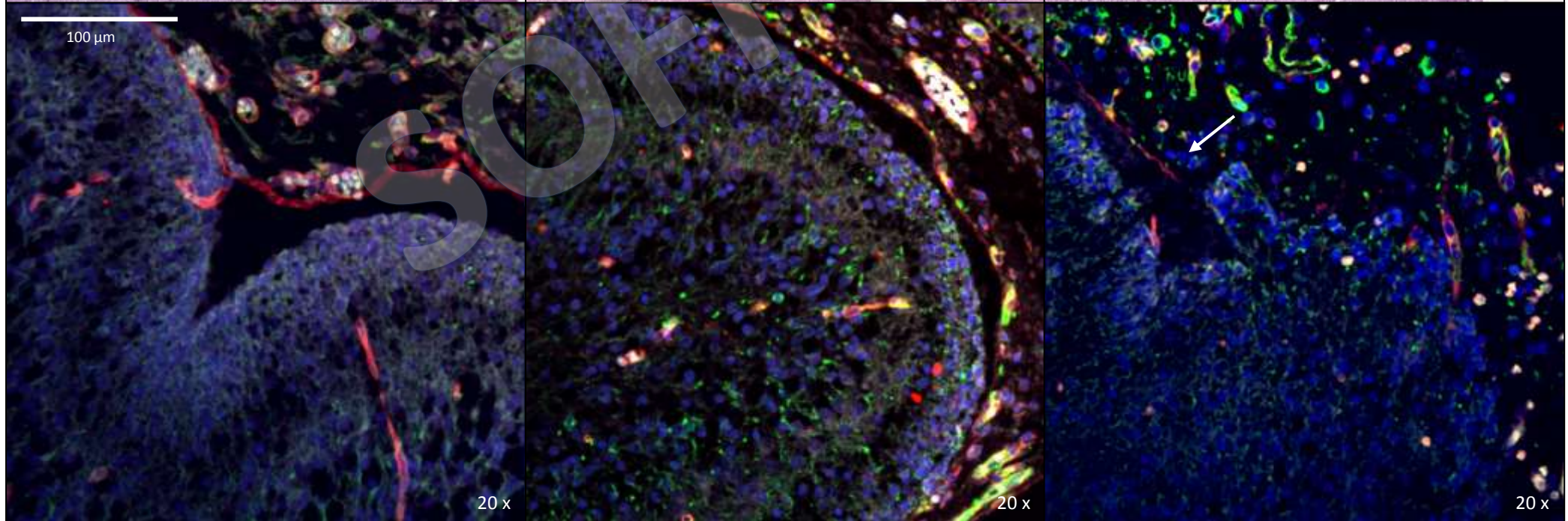
Témoin 18 SA

Foetus atteint 17 SA

HES



DAPI VIMENTIN LAMININ





# Examen neurohistopathologique

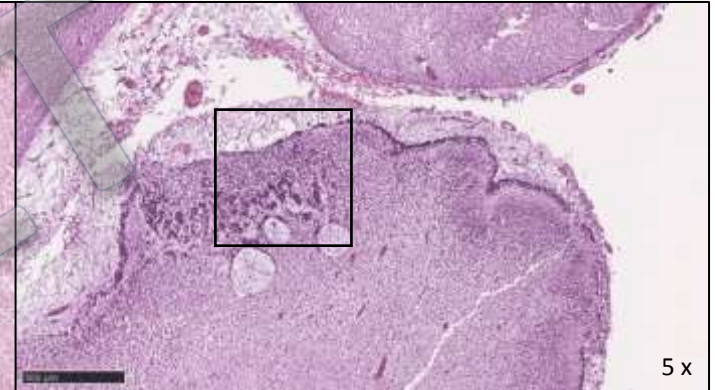
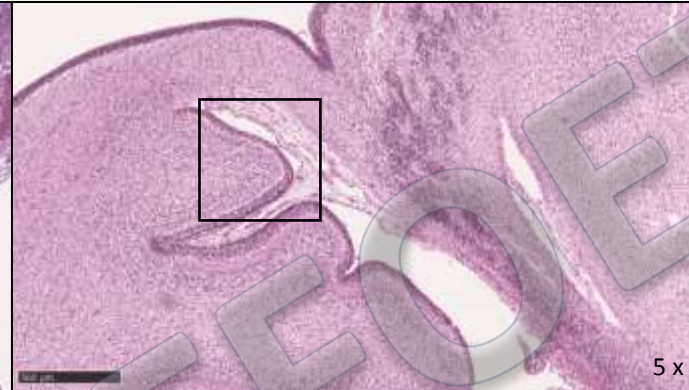
La membrane basale

Témoin 16 SA

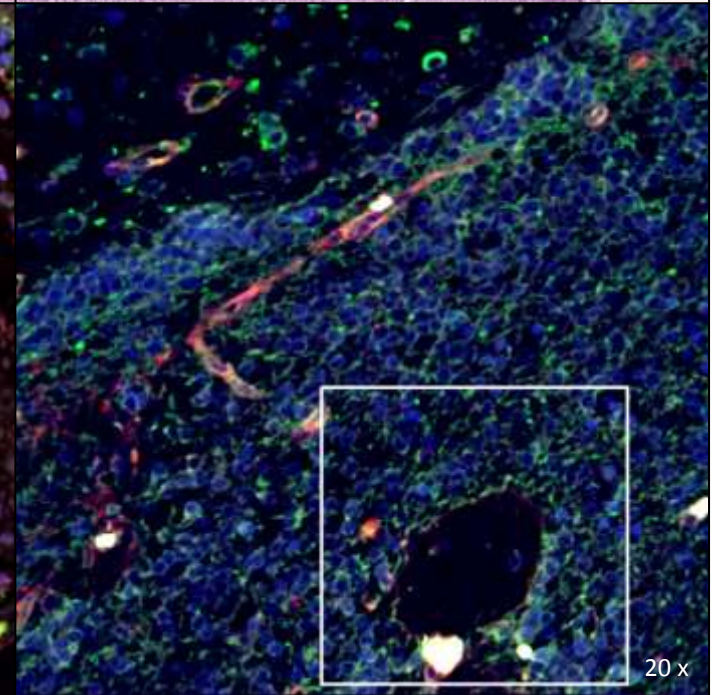
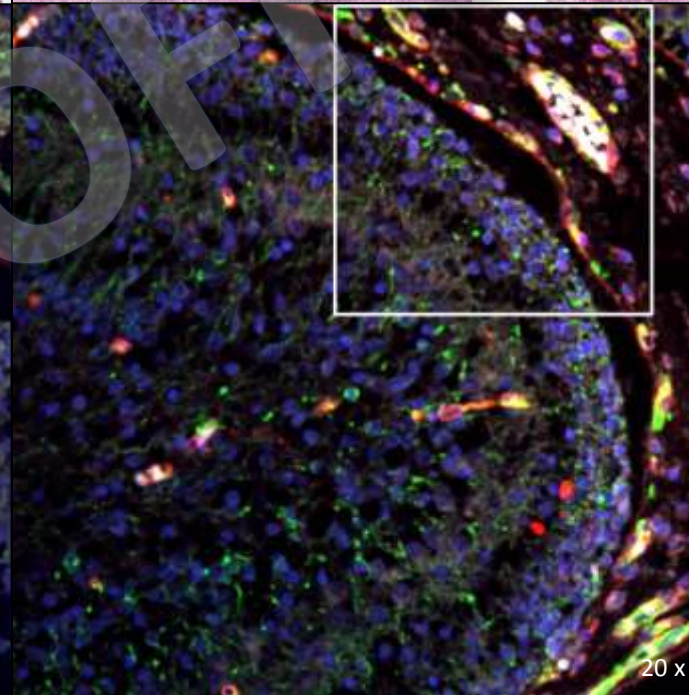
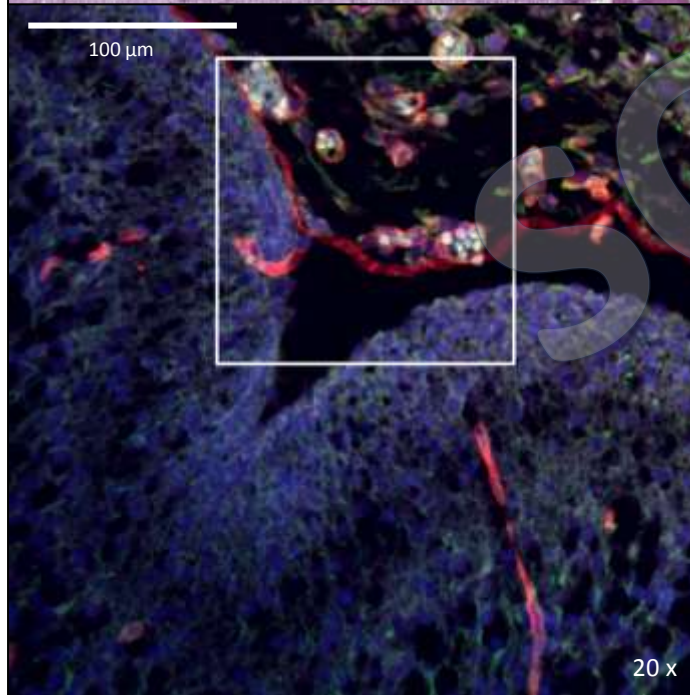
Témoin 18 SA

Foetus atteint 17 SA

HES



DAPI VIMENTIN LAMININ





# Examen neurohistopathologique

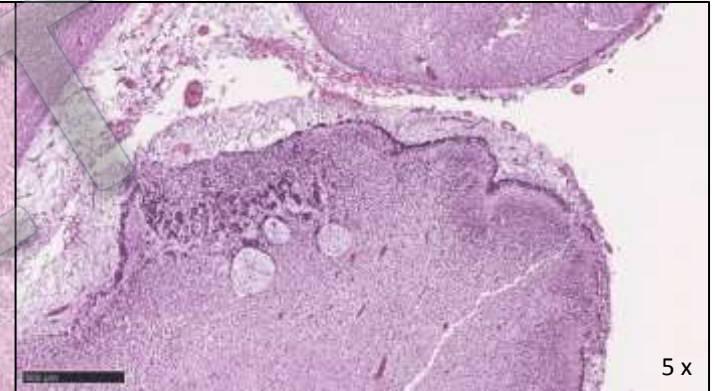
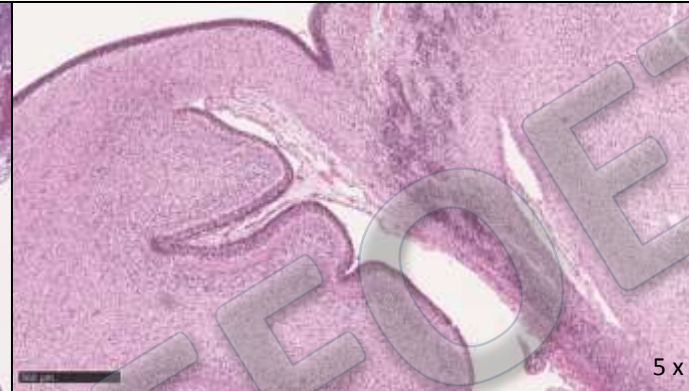
La membrane basale

Témoin 16 SA

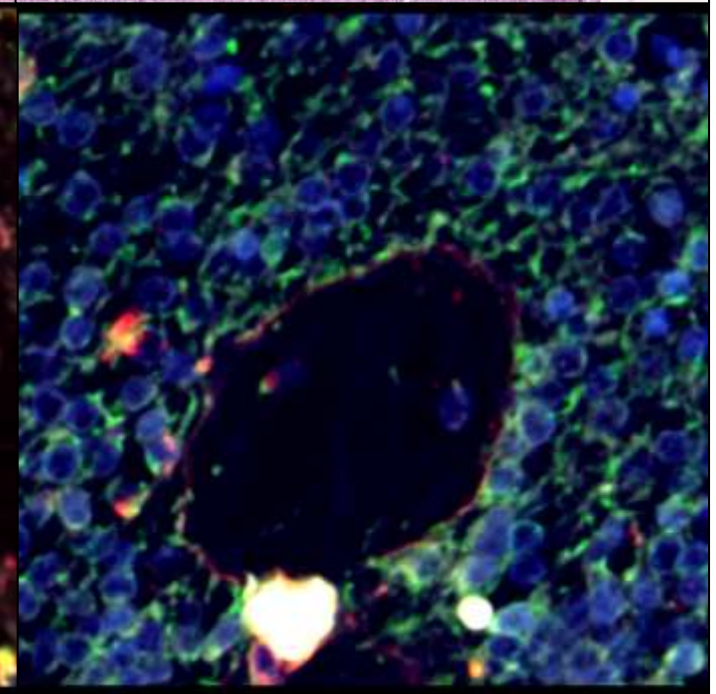
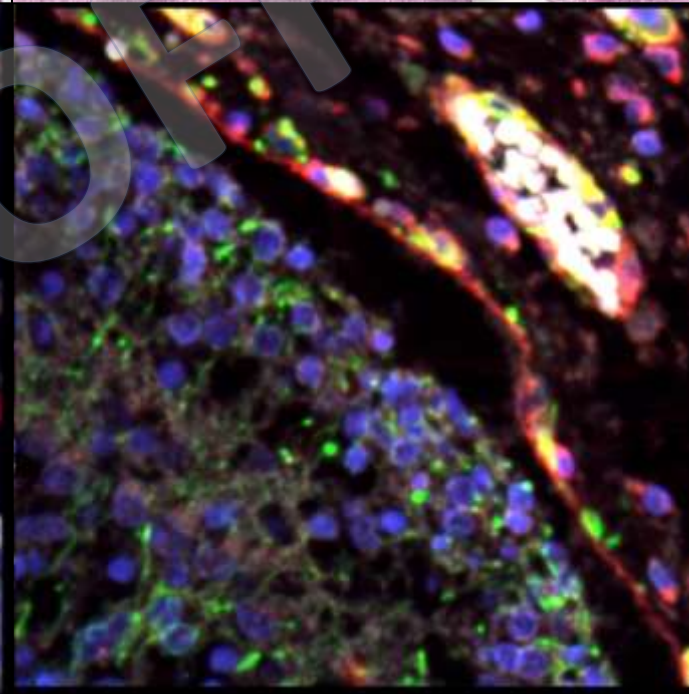
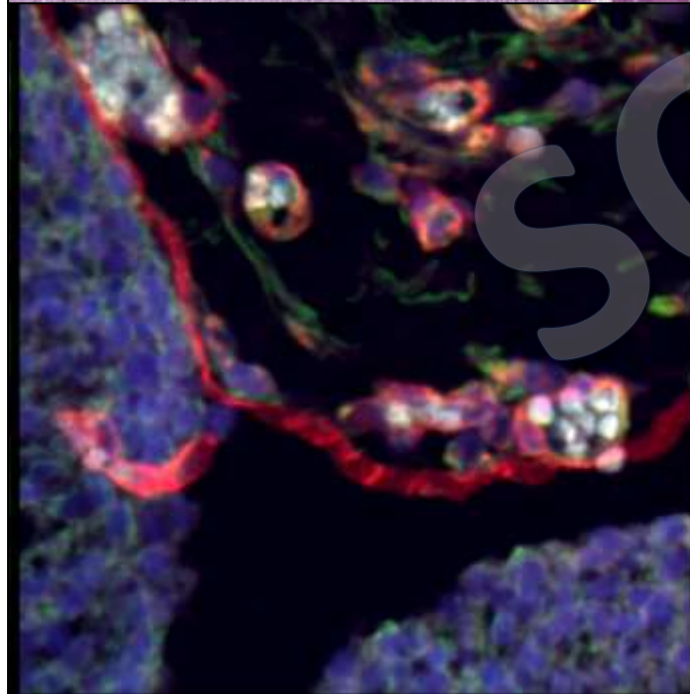
Témoin 18 SA

Foetus atteint 17 SA

HES



DAPI VIMENTIN LAMININ





# Examen neurohistopathologique

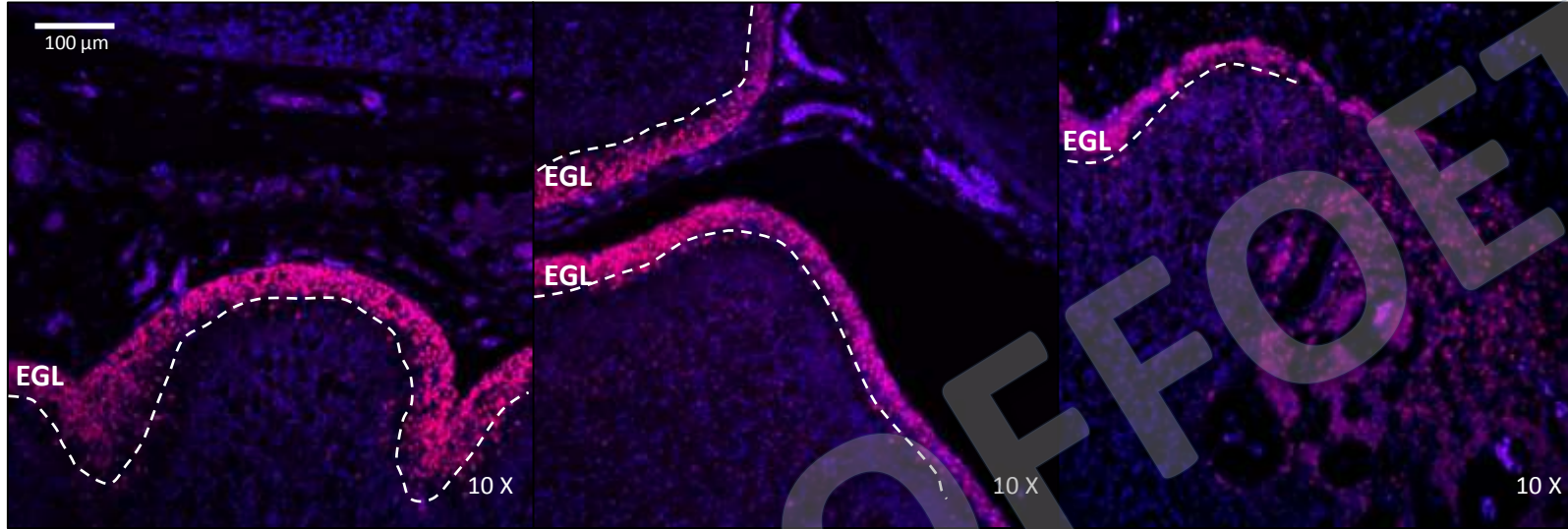
La lamination du cervelet

Témoin 16 SA

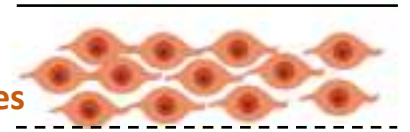
Témoin 18 SA

Foetus atteint 17 SA

DAPI PAX6

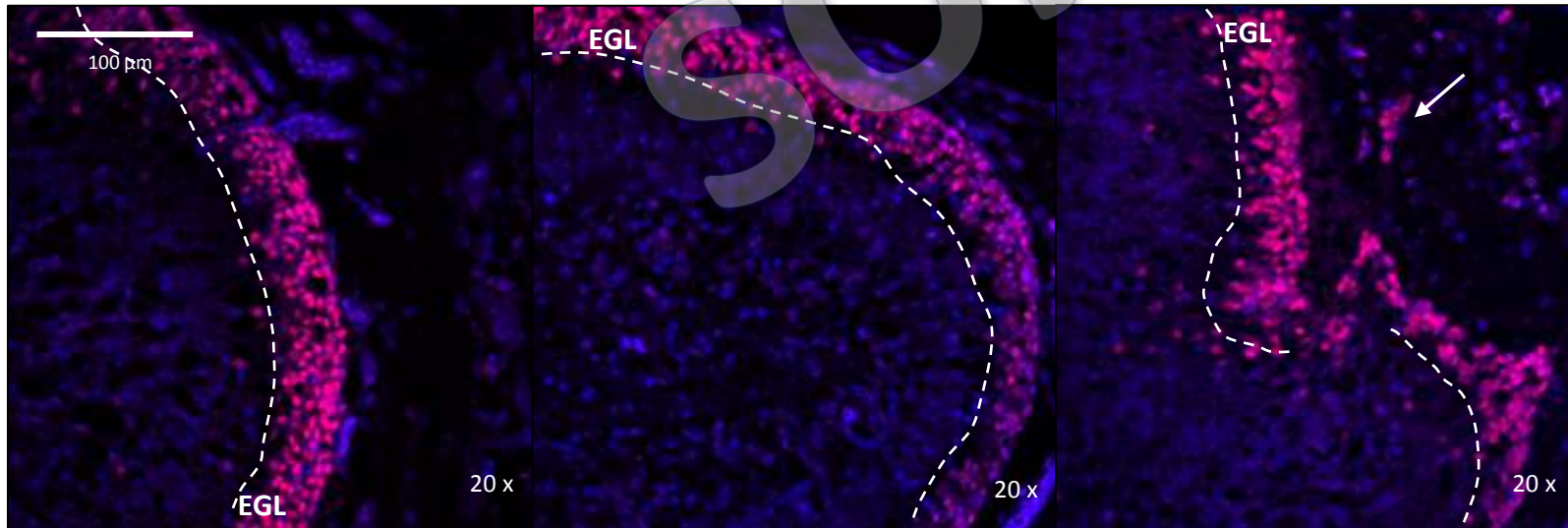


Précurseurs des  
cellules granulaires



EGL

DAPI PAX6



# Examen neurohistopathologique

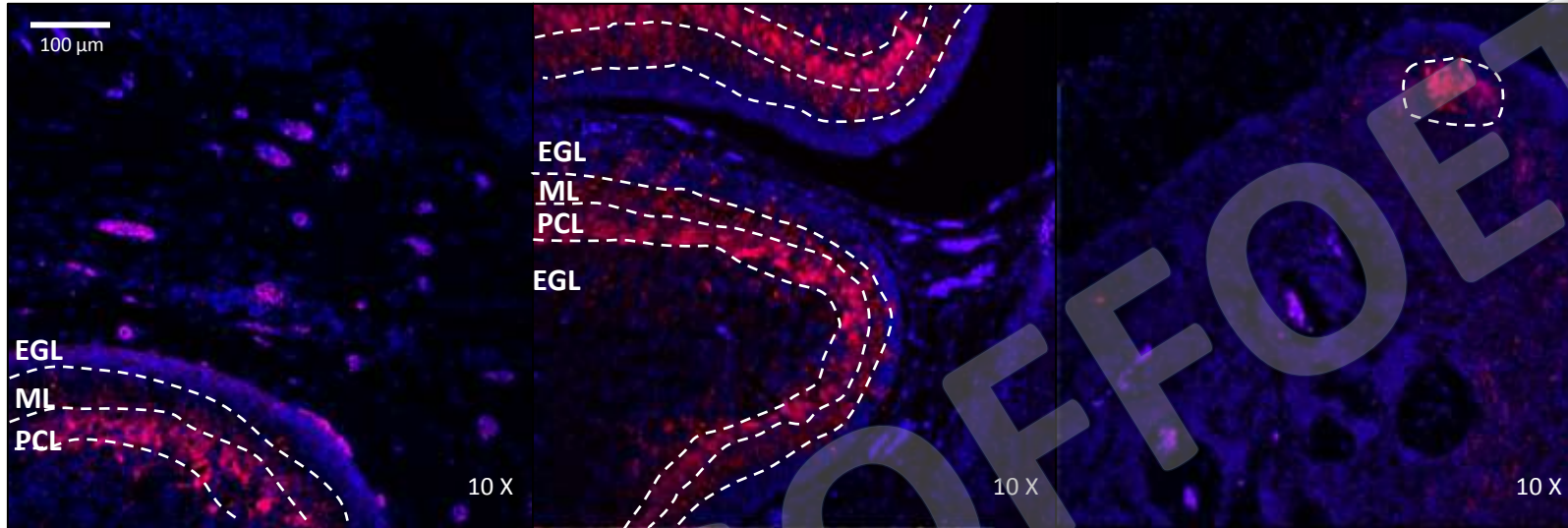
La lamination du cervelet

Témoin 16 SA

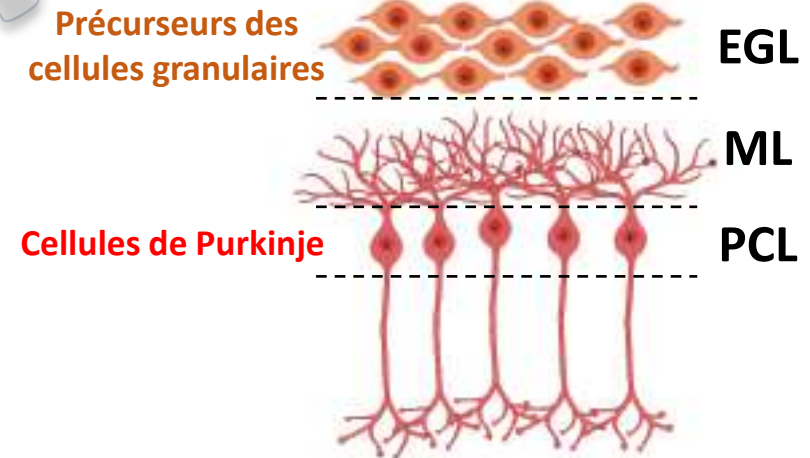
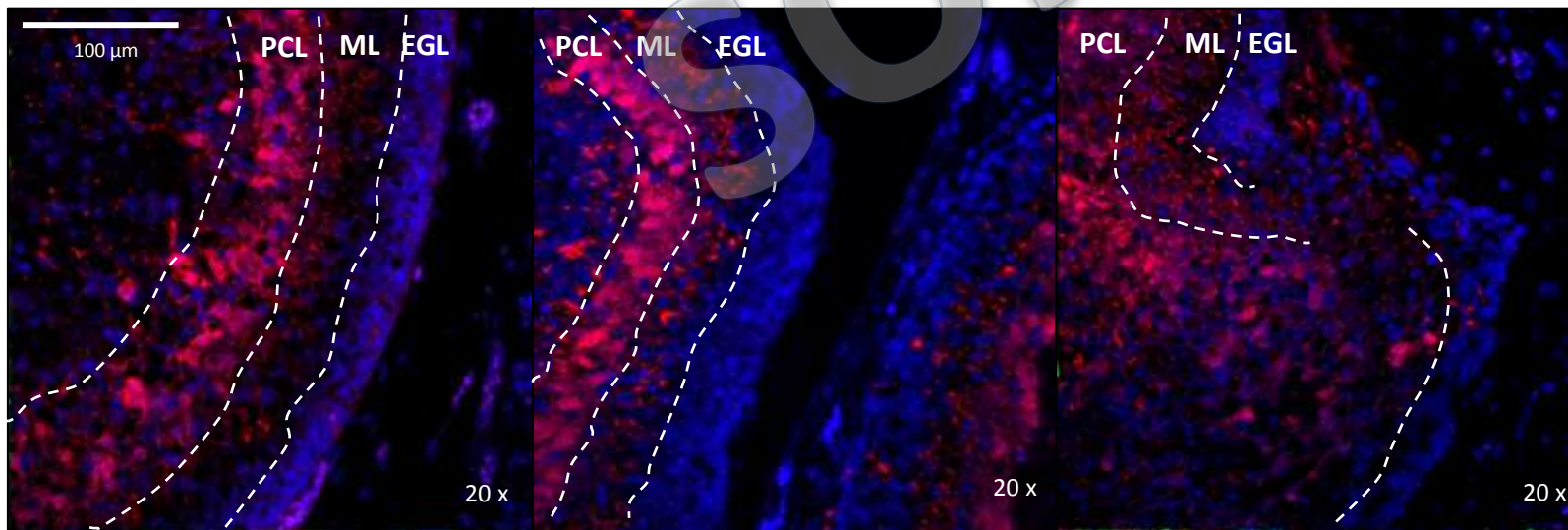
Témoin 18 SA

Foetus atteint 17 SA

DAPI CALBINDIN



DAPI CALBINDIN





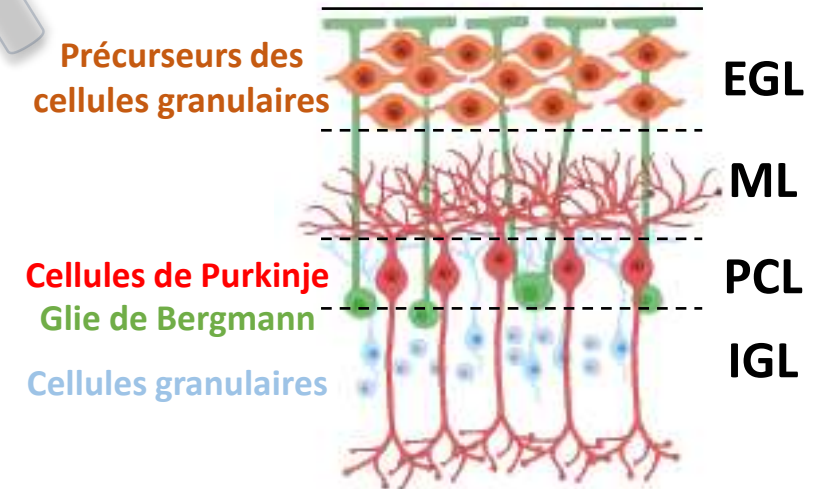
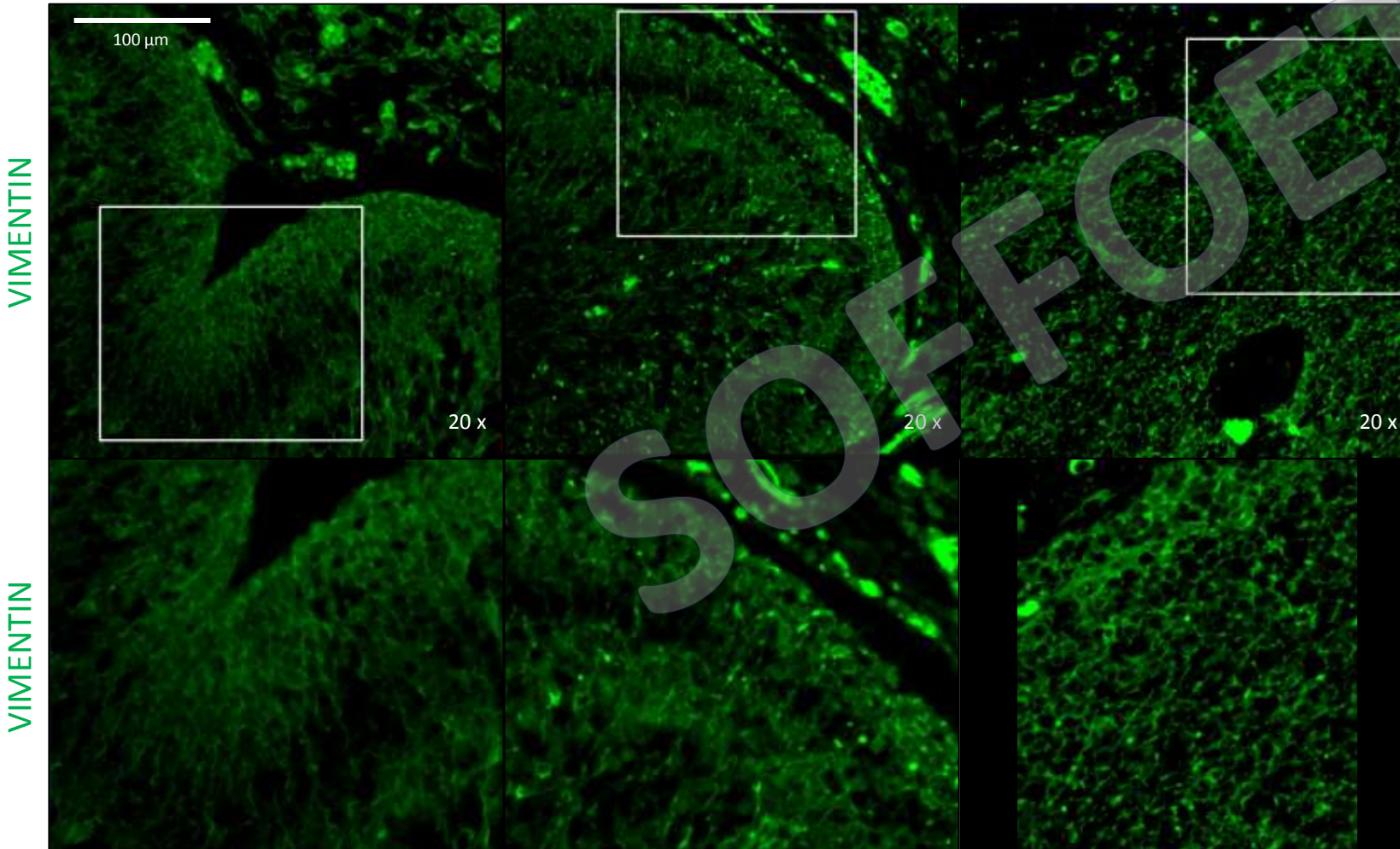
# Examen neurohistopathologique

La glie de Bergmann

Témoin 16 SA

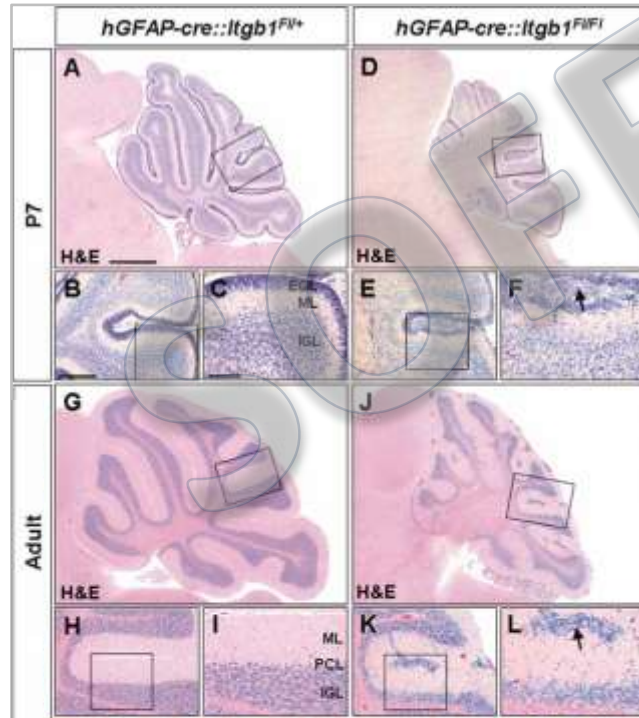
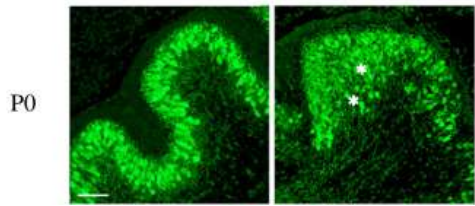
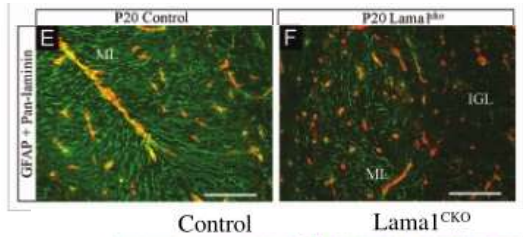
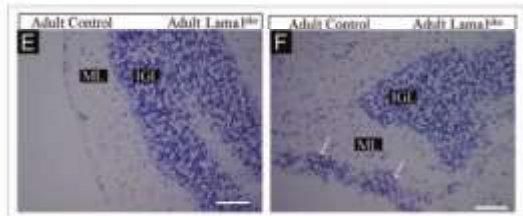
Témoin 18 SA

Fœtus atteint 17 SA



# Examen neurohistopathologique

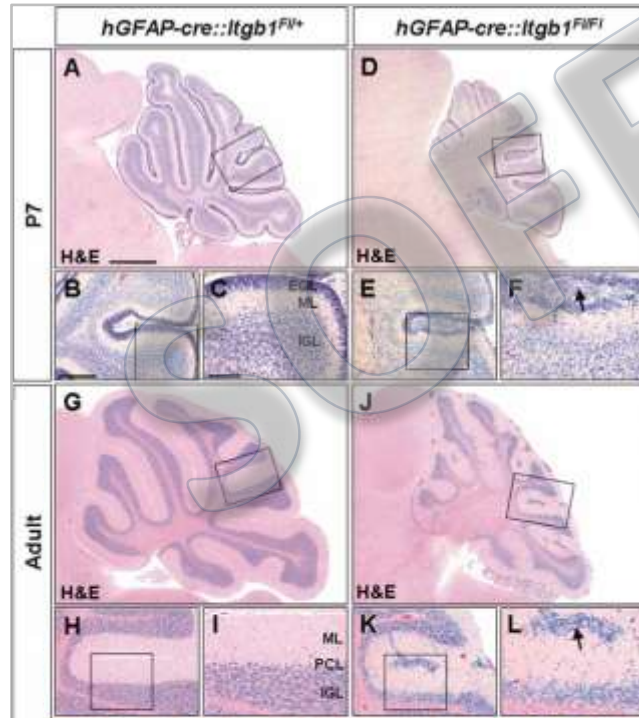
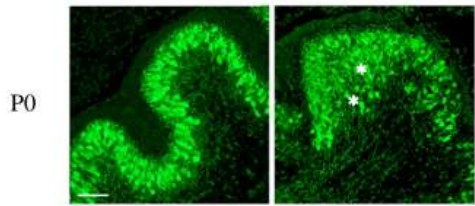
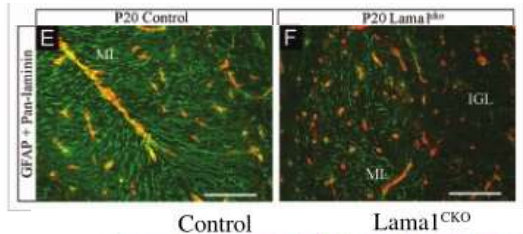
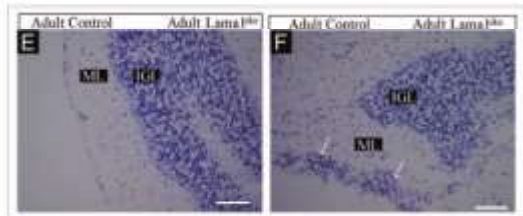
➤ Résultats concordants avec les modèles murins



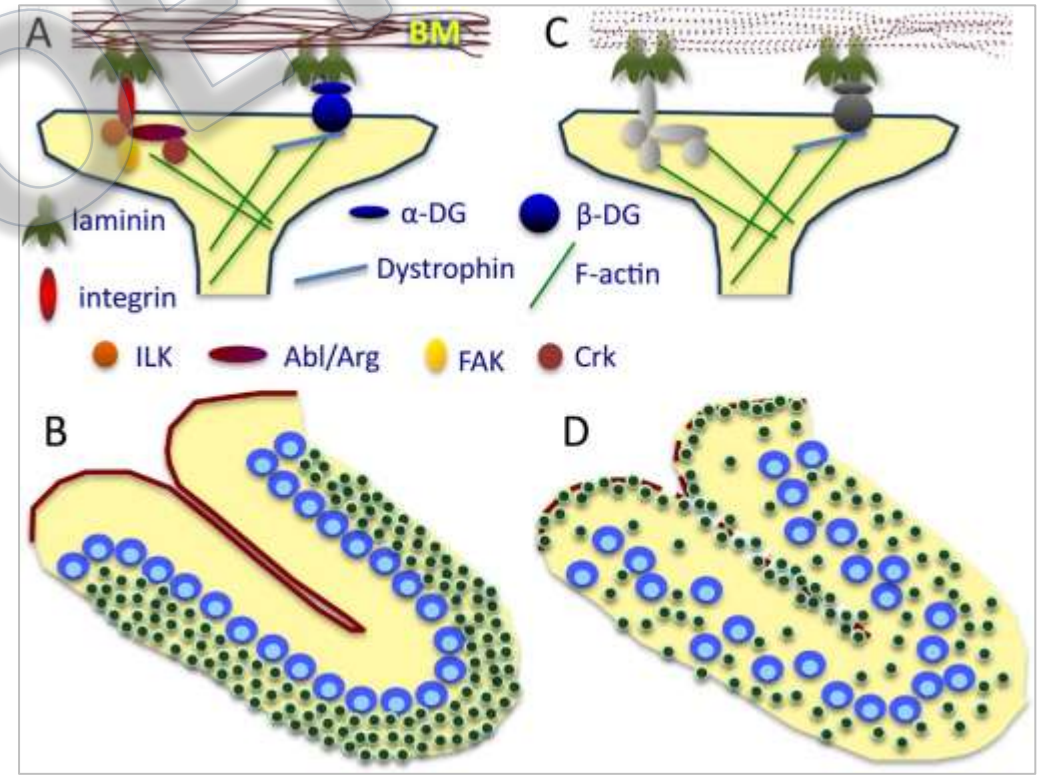


# Examen neurohistopathologique

➤ Résultats concordants avec les modèles murins



➤ Défaut d'ancrage de la glie de Bergmann à la membrane basale

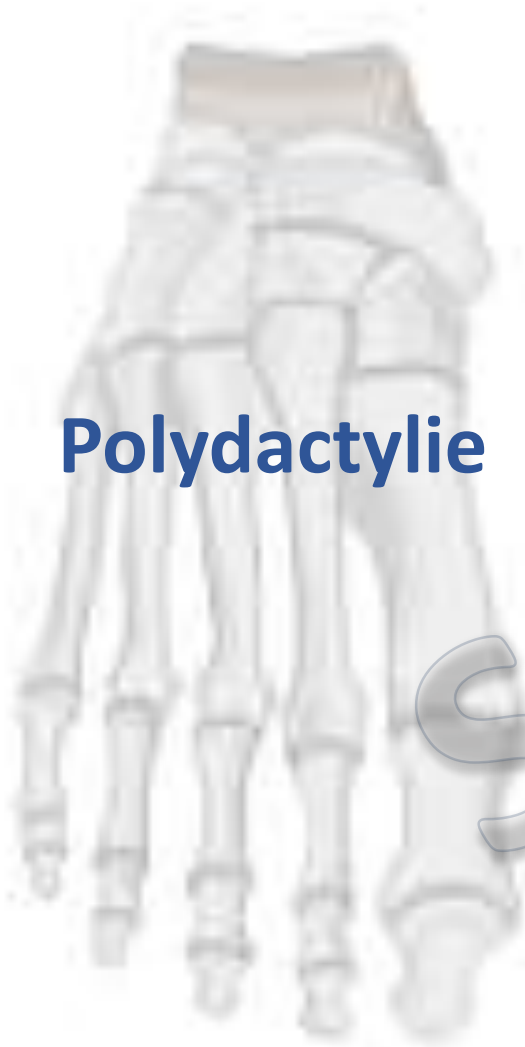


Buffo *et al.* 2013.

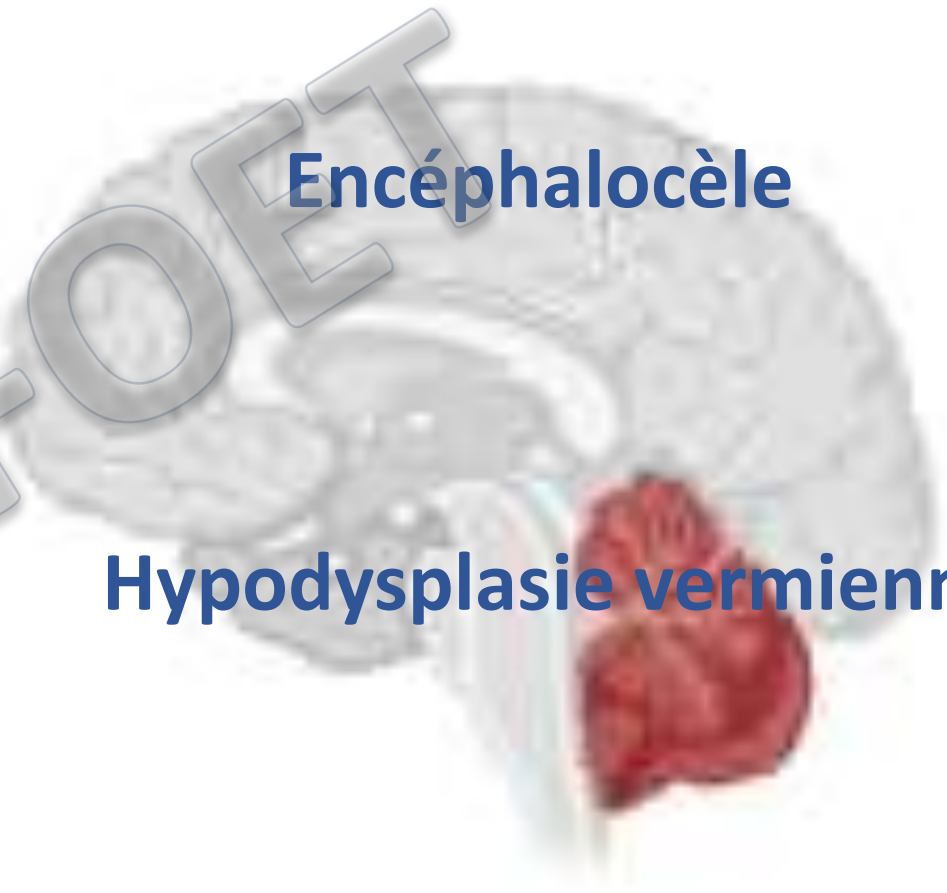
→ défaut de la lamination du cortex cérébelleux

# Clinique

---



**Polydactylie**

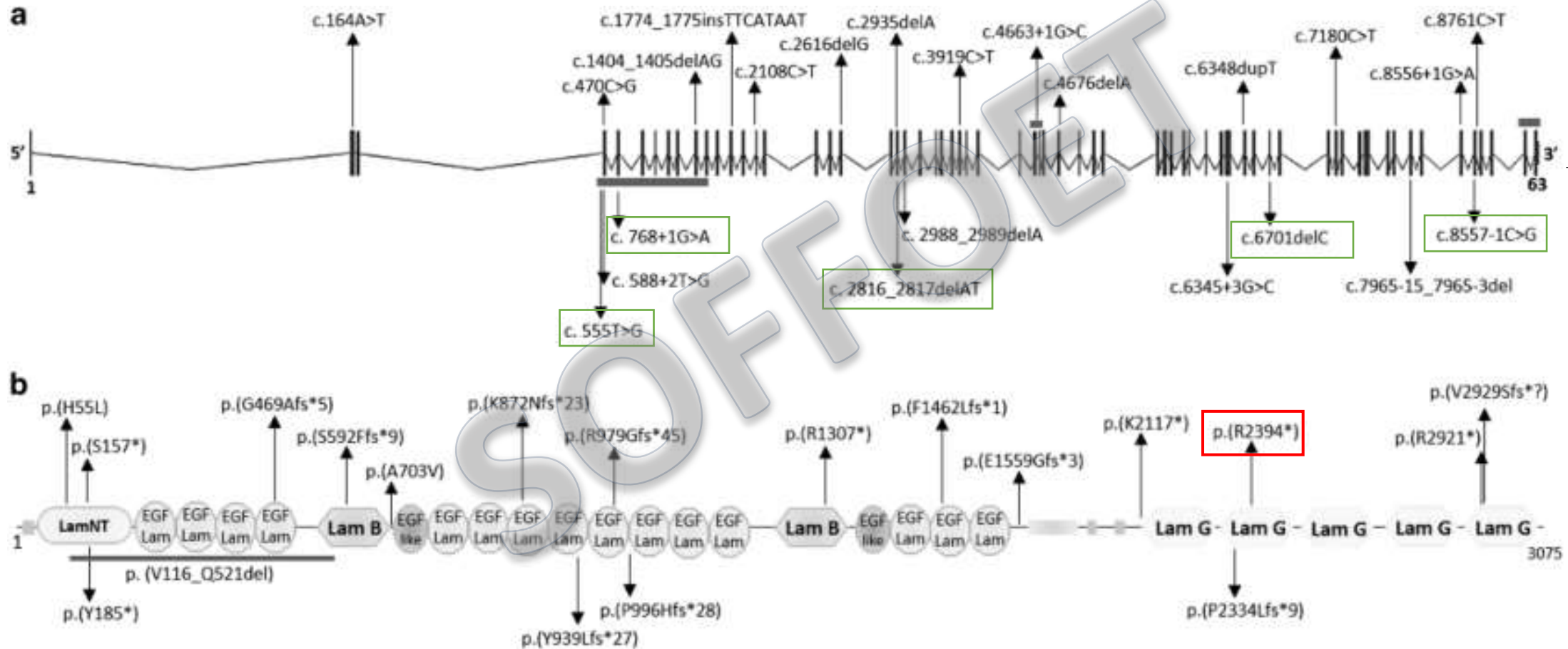


**Encéphalocèle**

**Hypodysplasie vermiennne**

**→ Anomalie du cil primaire ?**

# Syndrôme de Poretti-Boltshauser



Micalizzi et al. 2016

Aldinger et al. 2014

Patients initialement étiquetés Joubert

# Poretti-Boltshauser / Joubert

## Syndrome de Joubert

### Signe de la « dent molaire » :

- fossette interpédunculaire
- élongation et horizontalisation des PCS
- hypoplasie du vermis

**Anomalies respiratoires**

**Reins kystiques**

**Anomalies hépatiques**

**Polydactylie**

**Encéphalocèle occipitale**

## Syndrome de Poretti-Boltshauser

**Ataxie**

**Apraxie oculomotrice**

**RPM / DI**

**Hypotonie**

**Dystrophie rétinienne**

**Hypoplasie vermienne**

**Dysplasie cérébelleuse**

**Kystes cérébelleux**

**PCS évasés/surélevés**

**V4 élargi**



# Poretti-Boltshauser / Joubert

## Syndrome de Joubert

### Signe de la « dent molaire » :

- fossette interpédonculaire
- élongation et horizontalisation des PCS
- hypoplasie du vermis

**Anomalies respiratoires**

**Reins kystiques**

**Anomalies hépatiques**

## Syndrome de Poretti-Boltshauser

**Ataxie**

**Apraxie oculomotrice**

**RPM / DI**

**Hypotonie**

**Dystrophie rétinienne**

**Hypoplasie vermienne**

**Polydactylie**

**Encéphalocèle occipitale**

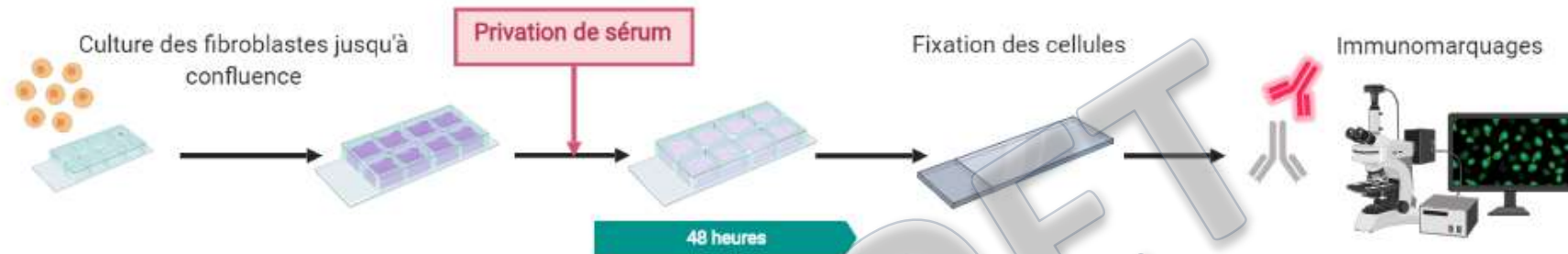
**Dysplasie cérébelleuse**

**Kystes cérébelleux**

**PCS évasés/surélevés**

**V4 élargi**

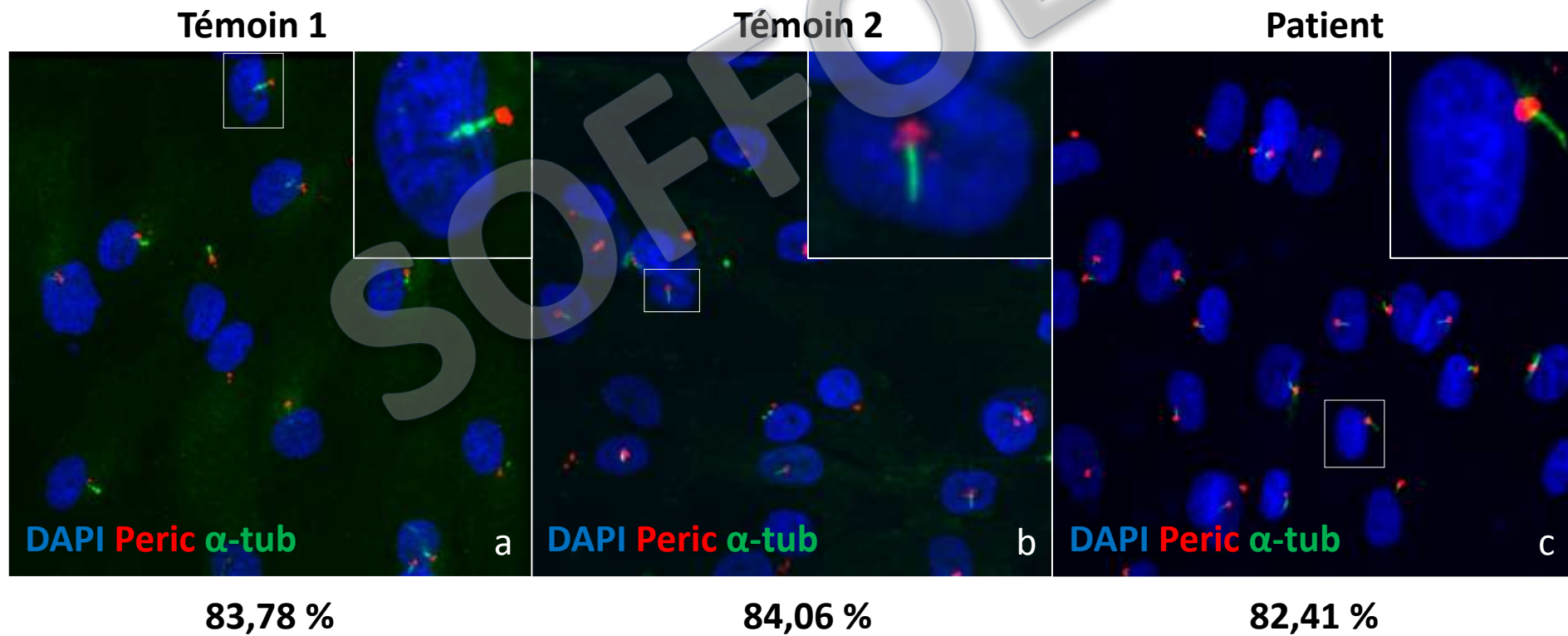
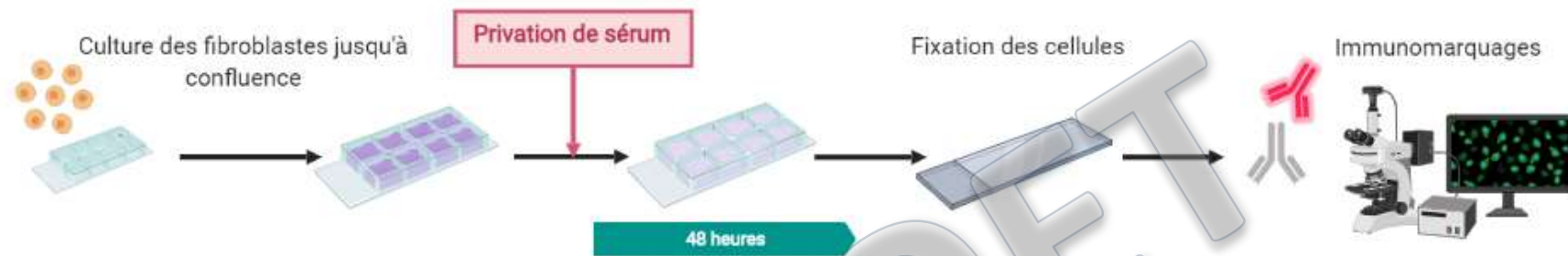
# Etude du cil primaire



SOFFFOET



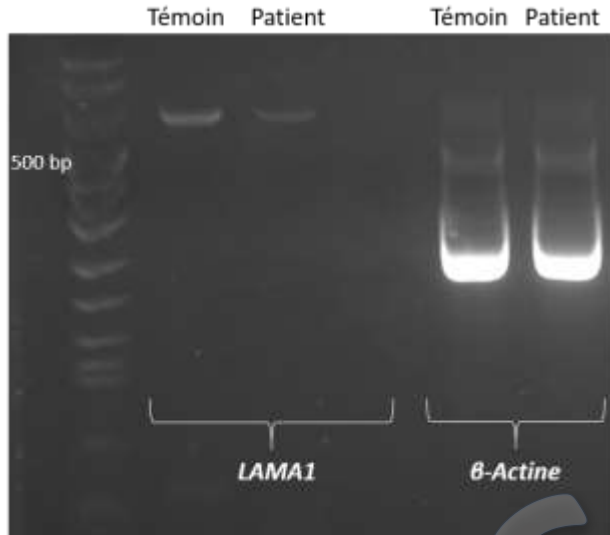
# Etude du cil primaire



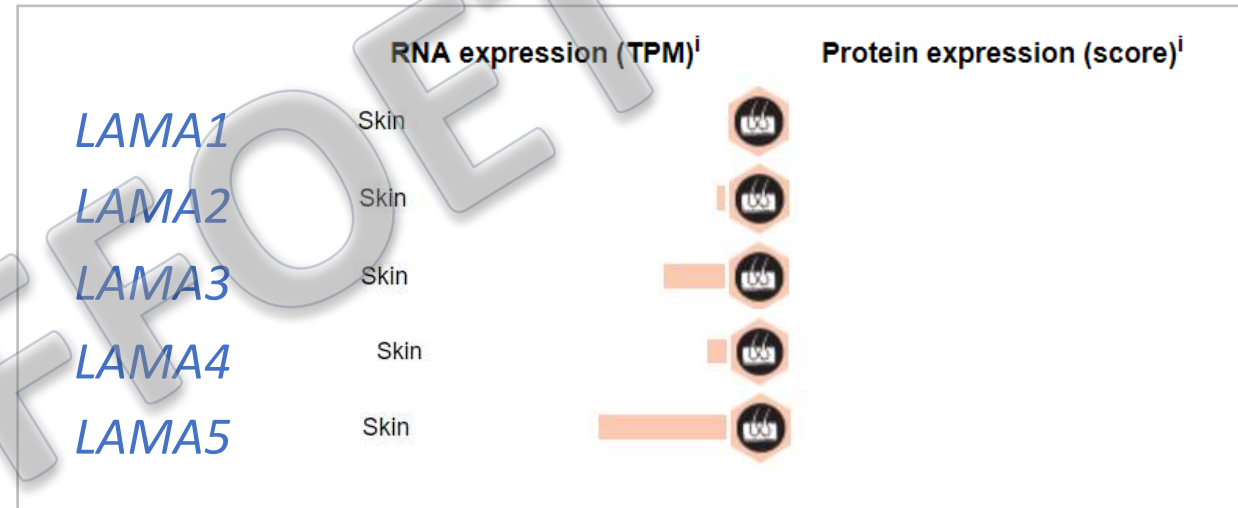
Pourcentage de  
cellules ciliées

# Etude du cil primaire

## ➤ Expression faible de *LAMA1* dans les fibroblastes



RT-PCR à partir de l'ARN extrait de fibroblastes



**Vérifier l'intégrité du cil primaire dans un tissu pathologique : le cerveaulet**

# Conclusion

---

- 1<sup>ère</sup> description de **polydactylie/encéphalocèle** dans le SPB  
→ **extension du phénotype**
- Diagnostic différentiel du syndrome de Joubert
- Pas d'anomalie du cil primaire dans les fibroblastes  
→ **analyse sur le tissu pathologique (cervelet)**
- 1<sup>er</sup> cas foetal rapporté → **étude histopathologique** dans le cervelet humain :
  - **discontinuité de la membrane basale**
  - **perturbation de la lamination du cortex cérébelleux**

# Remerciements

Tania ATTIE-BITACH

Lucile BOUTAUD

Camille Maillard

Genetics and Development of  
Cerebral Cortex  
Alessandra PIERANI

Sophie THOMAS

Thuih Linh Le

Embryology and Genetics of  
human malformation  
S. LYONNET, J. AMIEL

Aude TESSIER

Ferechté RAVAZI

Laurence LOEUILLET

Amel SEKOUR

Elodie LUNEL

Nadia ELKHARTOUFI

Amale ACHAIAA

Bettina BESSIERES

Nathalie ROUX

Unité d'embryo-foetopathologie,  
Hôpital Necker-enfants malades



---

# Merci de votre attention

# Les laminines impliquées en pathologie

Gene	Protein	Human Disease	Phenotype MIM number	Mode of inheritance
<b>LAMA1</b>	Laminin $\alpha$ 1	Cystic cerebellar dysplasia associated with degenerative myopia/ Poretti-Boltshauser syndrome	<a href="#">615960</a>	AR
<b>LAMA2</b>	Laminin $\alpha$ 2	Congenital muscular dystrophy with diffuse cerebral gray and white matter abnormalities	<a href="#">618138, 607855</a>	AR
<b>LAMA4</b>	Laminin $\alpha$ 4	Dilated cardiomyopathy	<a href="#">615235</a>	AD
<b>LAMB1</b>	Laminin $\beta$ 1	Cobblestone lissencephaly without ocular or muscular abnormalities with posterior encephalocele	<a href="#">615191</a>	AR
<b>LAMB2</b>	Laminin $\beta$ 2	Nephrotic syndrome with or without ocular anomalies (Pierson syndrome)	<a href="#">614199, 609049</a>	AR
<b>LAMA3</b>	Laminin $\alpha$ 3	Epidermolysis bullosa	<a href="#">226650, 226700, 245660</a>	AR
<b>LAMB3</b>	Laminin $\beta$ 3	Epidermolysis bullosa	<a href="#">226700, 226650</a>	AR
	Laminin $\beta$ 3	Amelogenesis imperfecta, type IA	<a href="#">104530</a>	AD
<b>LAMC1</b>	Laminin $\gamma$ 1	Autosomal dominant Dandy-Walker malformation and occipital encephaloceles	<a href="#">(ADDWOC; 609222)</a>	
<b>LAMC2</b>	Laminin $\gamma$ 2	Epidermolysis bullosa	<a href="#">226700, 226650</a>	AR
<b>LAMC3</b>	Laminin $\gamma$ 3	Cerebral cortical malformations, occipital	<a href="#">614115</a>	AR

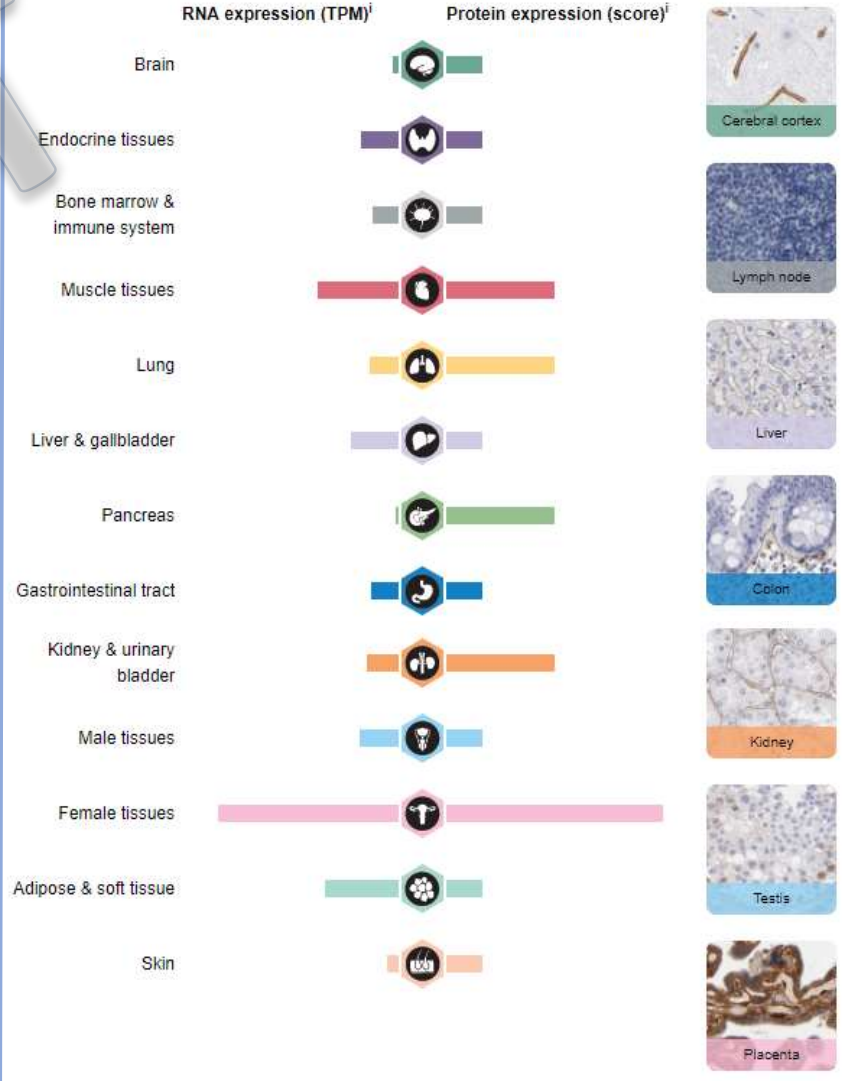
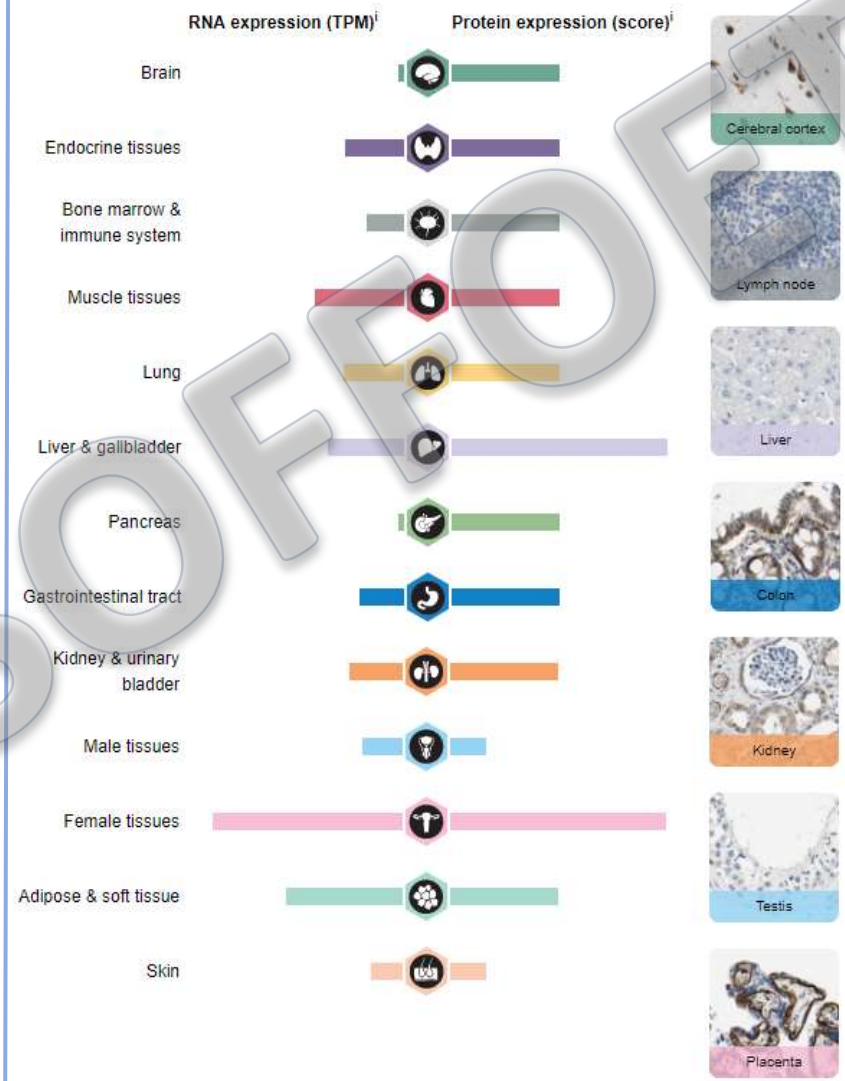
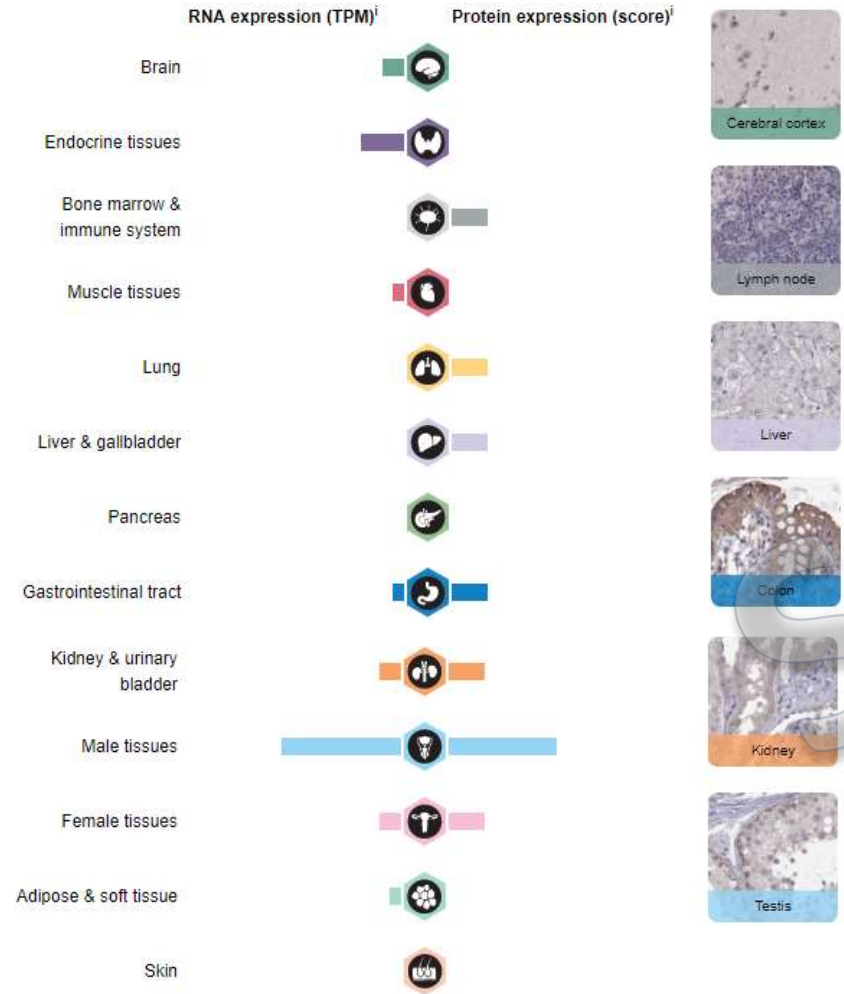


# Expression :

## LAMA1

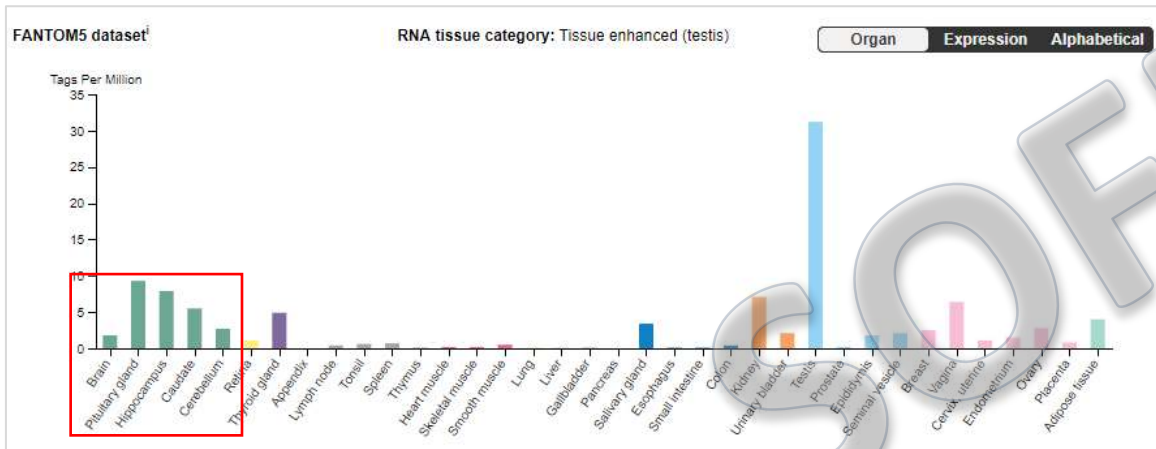
## LAMB1

## LAMC1





# LAMA1 : Expression :



■ High ■ Medium ■ Low

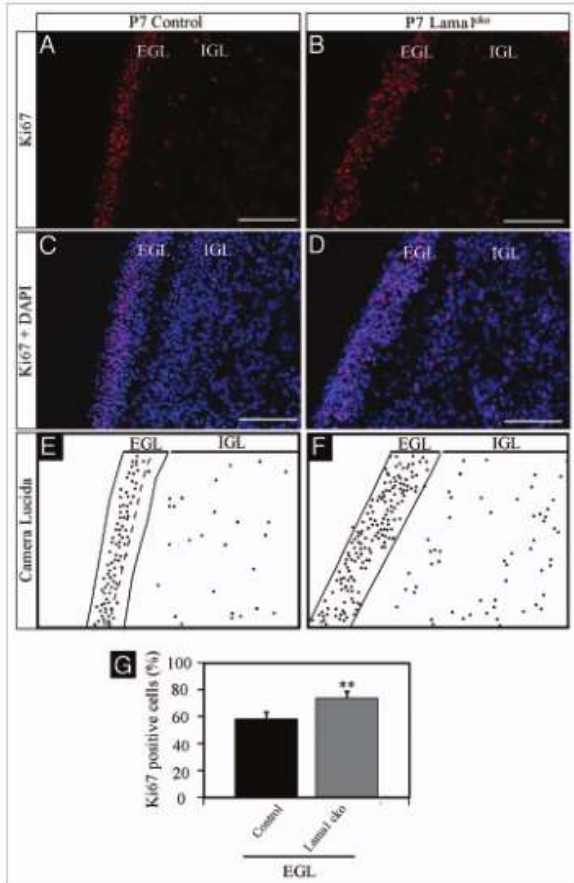
■ Below cutoff

□ No data available



# Modèle murin : *Lama1*<sup>cko</sup>

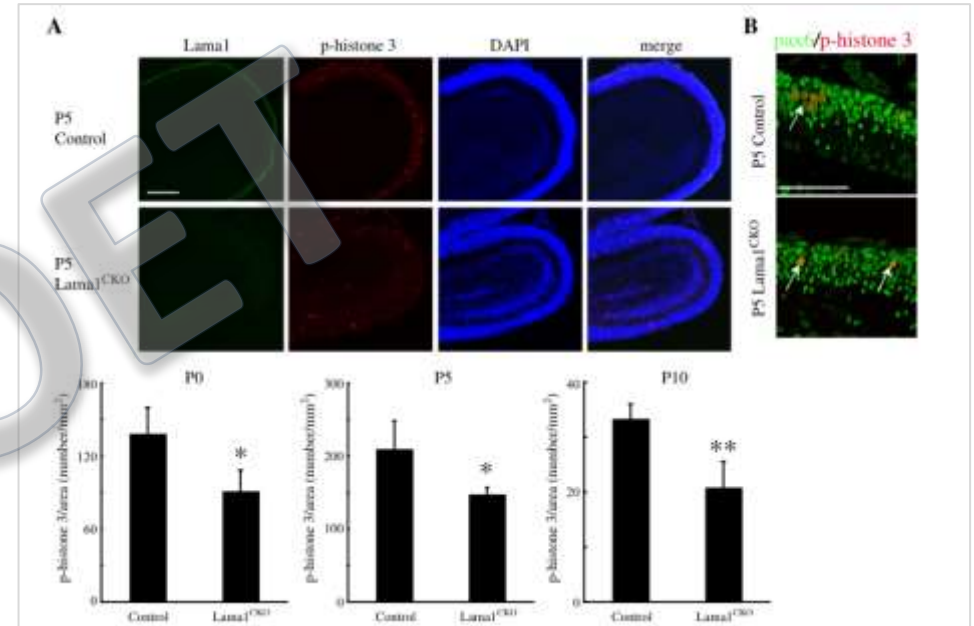
Heng *et al.* 2011.



- ↗ cellules prolifératives (KI67+, PH3+) dans la couche granulaire externe
- Cellules prolifératives détectées dans toute l'épaisseur de la couche granulaire externe chez les souris *LAMA1*<sup>cko</sup>
- ↗ nombre de cellules Caspase-3+ chez les souris *LAMA1*<sup>cko</sup>

Augmentation de la prolifération cellulaire et augmentation de l'apoptose

Ichikawa-Tomikawa *et al.* 2011.



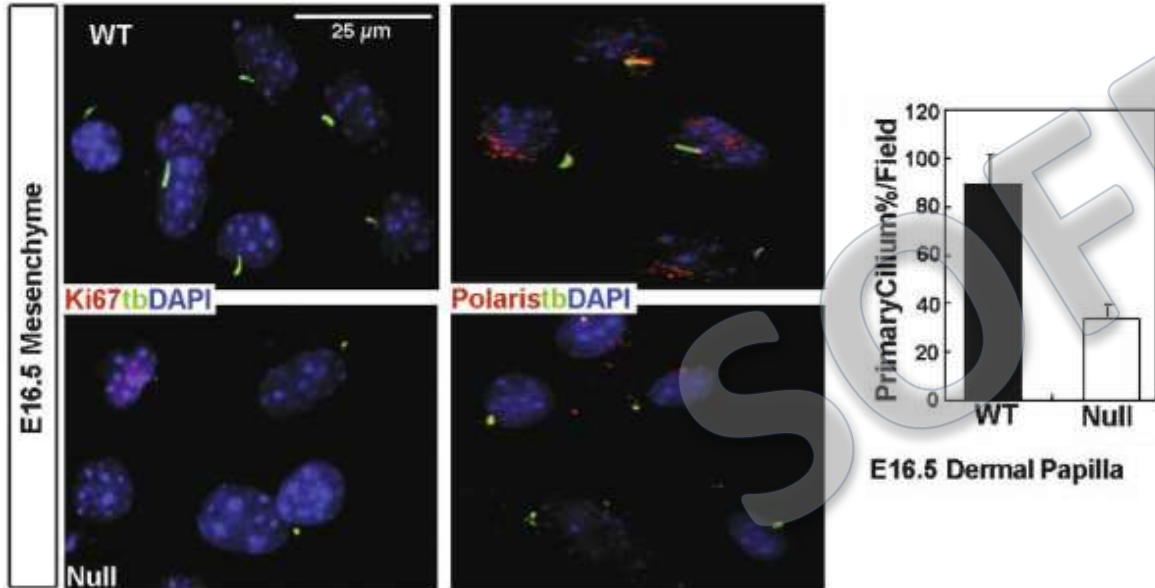
- Réduction du nombre de cellules prolifératives
- TUNEL (P0, P5, P10, P21 et adulte) : pas de différence concernant la mort cellulaire

Diminution de la prolifération cellulaire

# Laminines et cil primaire

## Laminin-511 is an epithelial message promoting dermal papilla development and function during early hair morphogenesis

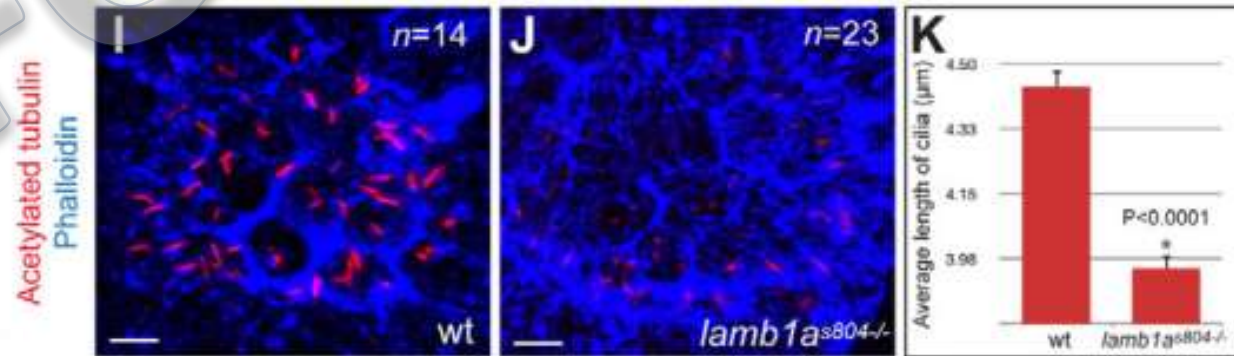
Jing Gao,<sup>1</sup> Mindy C. DeRouen,<sup>1</sup> Chih-Hsin Chen,<sup>1</sup> Michael Nguyen,<sup>1</sup> Ngon T. Nguyen,<sup>1</sup> Hiroyuki Ido,<sup>2</sup> Kenji Harada,<sup>2</sup> Kiyotoshi Sekiguchi,<sup>2</sup> Bruce A. Morgan,<sup>3</sup> Jeffery H. Miner,<sup>4</sup> Anthony E. Oro,<sup>1</sup> and M. Peter Marinkovich<sup>1,5,6</sup>



*Laminine-511 ( $\alpha5\beta1\gamma1$ ) est impliquée dans la formation et la longueur du cil primaire dans le derme papillaire chez la souris*

## Laminin $\beta1a$ controls distinct steps during the establishment of digestive organ laterality

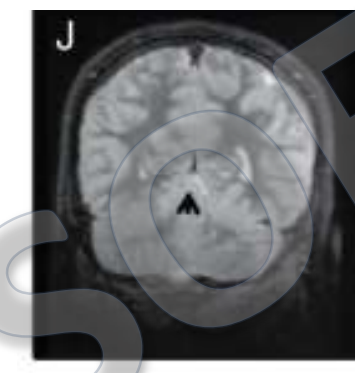
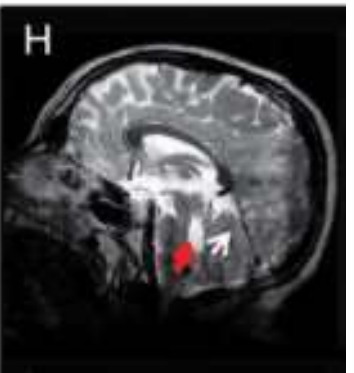
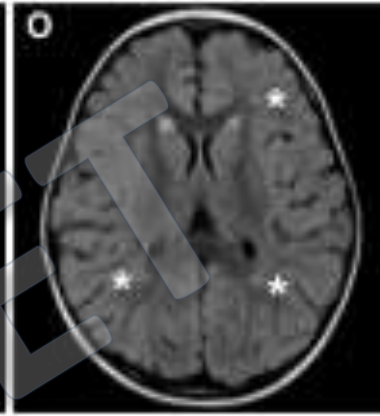
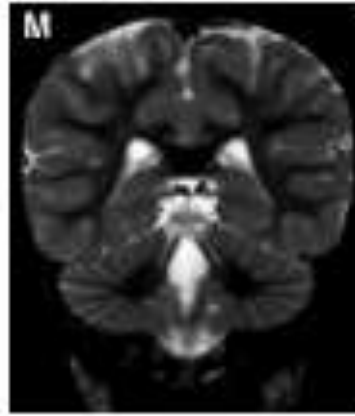
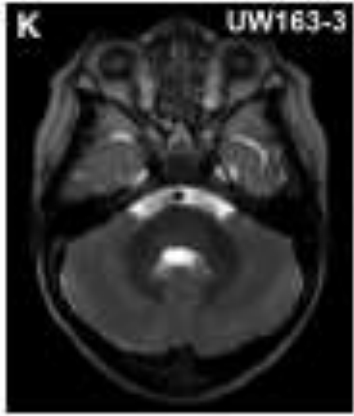
Tatiana Hochgreb-Hägele<sup>1,2,\*</sup>, Chunyue Yin<sup>1,4,\*</sup>, Daniel E. S. Koo<sup>2</sup>, Marianne E. Bronner<sup>2</sup> and Didier Y. R. Stainier<sup>1,5,1</sup>



*Lamb1a* contrôle la longueur du cil dans la vésicule de Kupfer chez le poisson zèbre

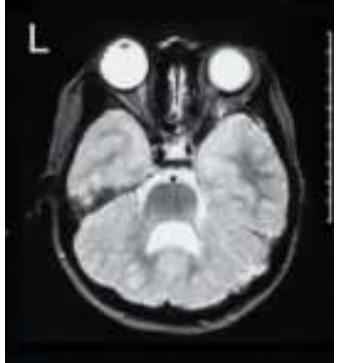


# Patients étiquetés Joubert like



K-O : UW 163-3 : dysplasie cérébelleuse, pas de kyste, anomalie de signal, pédoncules cérébelleux et 4<sup>ème</sup> ventricule normaux

H,I,J : UW 160-3 : hypoplasie et dysplasie cérébelleuse, avec kystes, 4<sup>ème</sup> ventricule élargi et rectangulaire

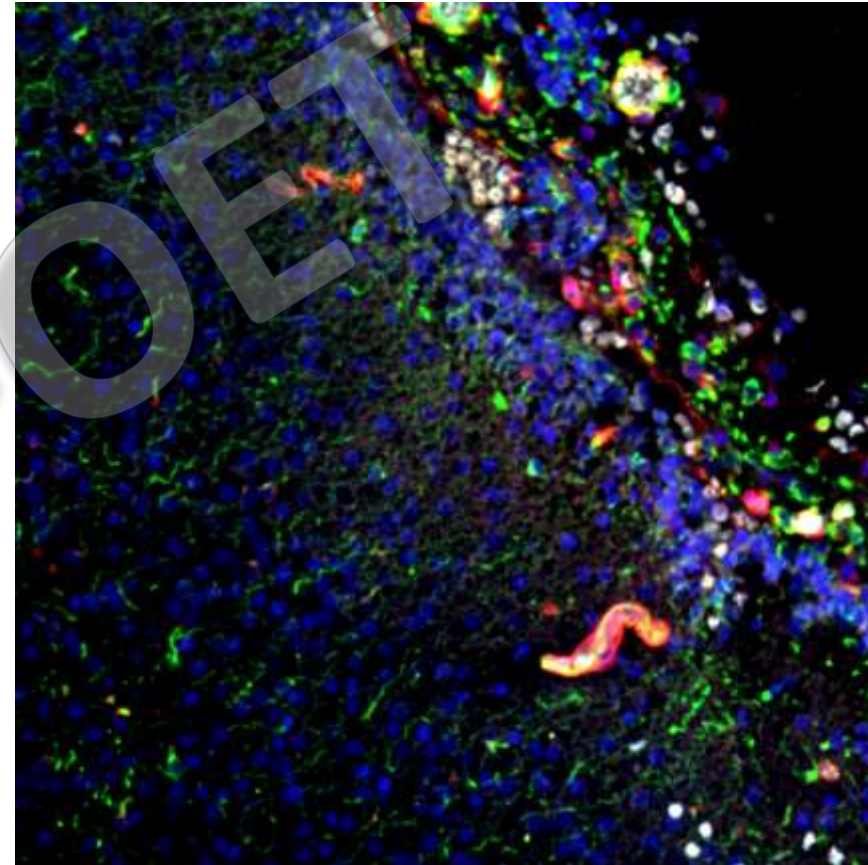
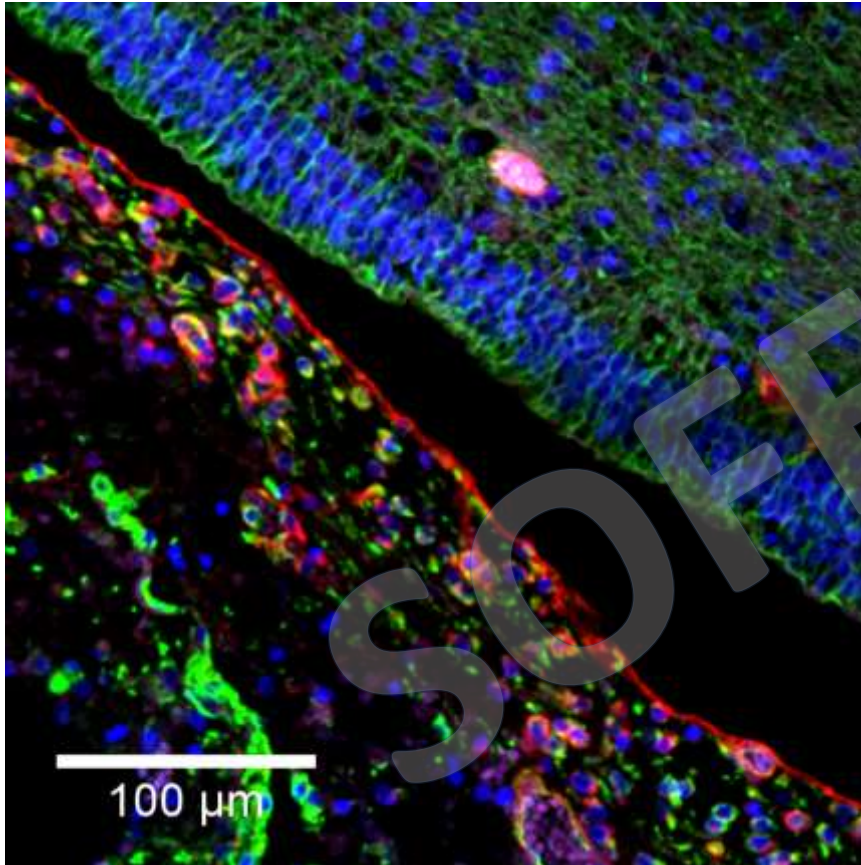


K,L,M : UW 160-4 : hypoplasie et dysplasie cérébelleuse avec kystes, 4<sup>ème</sup> ventricule élargi

Témoïn 16 SA

Fœtus atteint 17 SA

DAPI VIMENTIN LAMININ





Search results: 1 to 5 of 5 (out of 277 total)

Show: Sequence Variants Filter...

DECIPHER ID	Variant	Sex	Size	Pathogenicity / Contribution	Inheritance	Phenotype(s)	Patient Open-Access Variants	Contact
271064	18 <sup>7040216</sup> <sup>7040216</sup> G > T	46XY	SNV	Pathogenic Full	Paternally inherited, constitutive in father	Aplasia/Hypoplasia of the cerebellar vermis, Cognitive impairment, Gait ataxia, Impaired social interactions, Oculomotor apraxia, Recurrent hand flapping	2	
271064	18 <sup>7026036</sup> <sup>7026036</sup> G > A	46XY	SNV	Pathogenic Full	Maternally inherited, constitutive in mother	Aplasia/Hypoplasia of the cerebellar vermis, Cognitive impairment, Gait ataxia, Impaired social interactions, Oculomotor apraxia, Recurrent hand flapping	2	
285238	18 <sup>7044806</sup> <sup>7044806</sup> G > T	46XX	SNV	Likely pathogenic Full	Paternally inherited, constitutive in father	Abnormality of eye movement, Abnormality of the cerebellum, Achilles tendon contracture, Central hypotonia, Clinodactyly of the 5th finger, Molar tooth sign on MRI	2	
285238	18 <sup>6986301</sup> <sup>6986302</sup> C T > C	46XX	-1 bp	Likely pathogenic Full	Maternally inherited, constitutive in mother	Abnormality of eye movement, Abnormality of the cerebellum, Achilles tendon contracture, Central hypotonia, Clinodactyly of the 5th finger, Molar tooth sign on MRI	2	
323516	18 <sup>7050917</sup> <sup>7050919</sup> C A T > C	46XX	-2 bp	Likely pathogenic Full	Biparental	Abnormality of the nervous system	1	

50

Previous 1 Next

Feedback