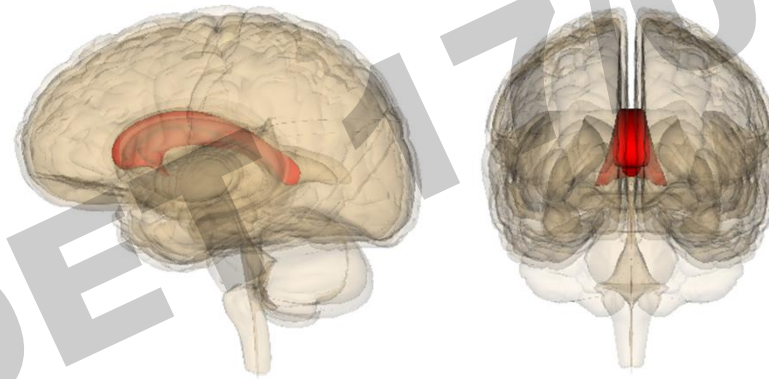


Anomalies du corps calleux apparemment isolées : que rate-t-on en prénatal?



Caroline Nava

SOFFOET 17 juin 2016

défi science



Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière

Centre de Référence
Déficiences
Intellectuelles
de causes rares



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON

L'agénésie du corps calleux

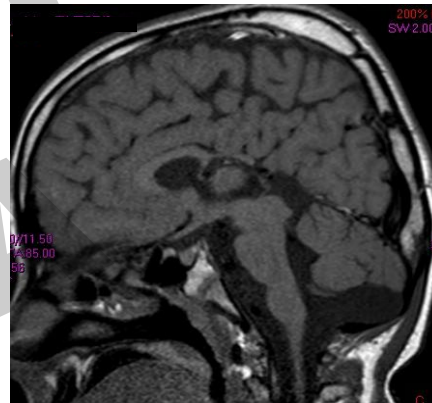
Généralités

- Une des malformations cérébrales les plus fréquentes
 - 0,04 % en population générale (Glass *et al.* 2008)
 - 2 à 6 % des enfants avec retard psychomoteur (Schaefer *et al.* 1992)

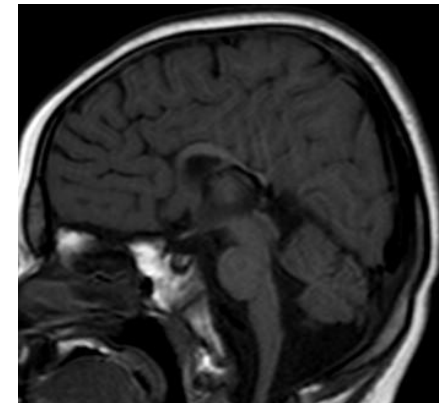
- totale



- partielle



- dysplasique



- isolée ou associée à des malformations cérébrales et/ou extra-cérébrales

L'agénésie du corps calleux

Etiologies

Infectieuses

Rubéole, CMV

Environnementales

Alcool...

Génétiques (400 syndromes dans OMIM)

Anomalies chromosomiques (10 à 20%)

trisomies 13, 18, 8 en mosaïque
CNV pathogène

Anomalies géniques (30 à 40%)

ZEB2, ARX, FOXG1, LIS1, DCX, KIF7...

Anomalies métaboliques (2%)

déficit en PDH, hyperglycinémie sans cétose, acidurie glutarique, cytopathie mitochondriale

Syndromes génétiques sans gène identifié

syndrome d'Aicardi...

Problématique actuelle

ACC prénatale
Échographie de 22SA

Isolée

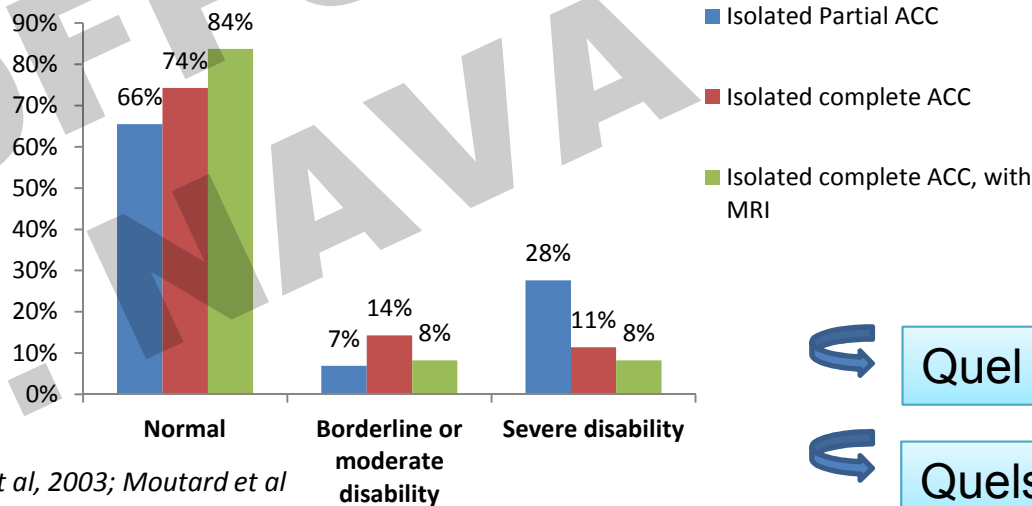
- Imagerie nle en dehors ACC
- Caryotype et CGH array nx
- « Pas d'atcds familial ou personnel »
- « Pas de consanguinité »
- Grossesse normale

Associée

Normal/
Troubles cognitifs mineurs

DI légère à sévère

Encéphalopathie
profonde



Pronostic défavorable
(DI, épilepsie...)

Quel pronostic?

Quels outils?

Contexte des études PSL/Trousseau



Recrutement prénatal

Enfants nés avec **ACC apparemment isolée de découverte prénatale**, à partir d'une cohorte de patientes référées en consultation prénatale de neuropédiatrie et/ou de génétique pour ACC foétale

Hôpital Trousseau et Pitié-Salpêtrière - Période de 2005 à 2013 (9 ans)



Recrutement postnatal : 173 patients avec ACC et DI

- **PHRC ACCREM – Agénésie du Corps Calleux avec Retard Mental (depuis 2009)**

Coordination Dr Delphine Héron et Dr Marie-Laure Moutard

- **Projet collaboratif (Agence de biomédecine et ANR CILAXCAL)**

Pr Tania-Attié-Bittach (Hôpital Necker): Développement d'un panel callosome : >400 gènes associés à l'ACC chez l'homme ou la souris + gènes candidats par fonction

Objectifs

↪ Evaluer la **nature et fréquence des anomalies génétiques** chez les enfants avec ACC

↪ Améliorer le **conseil prénatal** (pronostic neuro-développemental) des couples confrontés à la question de poursuivre ou d'interrompre la grossesse

Contexte des études PSL/Trousseau



Recrutement prénatal

Enfants nés avec **ACC apparemment isolée de découverte prénatale**, à partir d'une cohorte de patientes référées en consultation prénatale de neuropédiatrie et/ou de génétique pour ACC foetale

Hôpital Trousseau et Pitié-Salpêtrière - Période de 2005 à 2013 (9 ans)



Recrutement postnatal : 173 patients avec ACC et DI

- **PHRC ACCREM – Agénésie du Corps Calleux avec Retard Mental (depuis 2009)**
Coordination Dr Delphine Héron et Dr Marie-Laure Moutard
- **Projet collaboratif (Agence de biomédecine et ANR CILAXCAL)**
Pr Tania-Attie-Bittach (Hôpital Necker): Développement d'un panel callosome : >400 gènes associés à l'ACC chez l'homme ou la souris + gènes candidats par fonction

1

Cohorte Trousseau/PSL

ACC prénatale
417

Caryotype, IRM

Pas de caryotype et IRM
64

353

Naissance = 9

ACC apparemment isolée
188 (53%)

ACC associée
165 (47%)

IMG = 52
(28%)

Perdus = 25

Naissances = 111
(59%)

Perdus = 11

IMG = 79
(48%)

Naissances = 52
(31%)

Perdus = 34 (20%)

100

Retard psychomoteur = 11

ACC associée = 11

ACC isolée = 89

Trop jeunes = 7

Développement normal = 69 (77%)

Retard psychomoteur = 13 (15%)
Léger = 9, Modéré à sévère = 4
(de 2 à 9 ans)

1

Cohorte Trousseau/PSL

ACC prénatale
417

Caryotype, MRI

Pas de caryotype et IRM
64

353

Naissance = 9

ACC apparemment isolée
188 (53%)

ACC associée
165 (47%)

IMG = 52
(28%)

Perdus = 25

Naissances = 111
(59%)

Perdus = 11

IMG = 79
(48%)

Naissances = 52
(31%)

Perdus = 34 (20%)

100

Retard psychomoteur = 11

ACC associée = 11

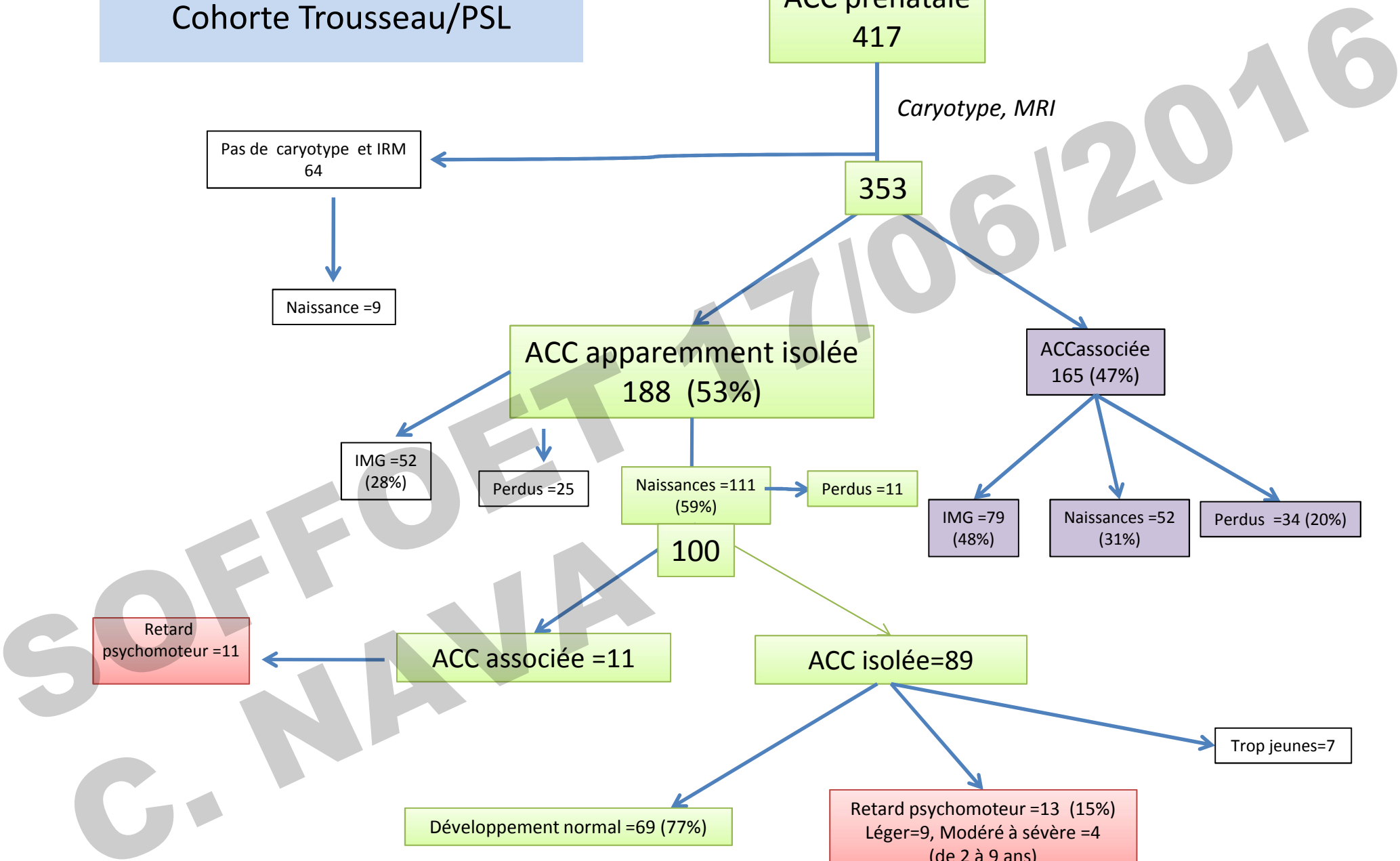
ACC isolée = 89

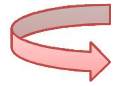
Trop jeunes = 7

Développement normal = 69 (77%)

Retard psychomoteur = 13 (15%)
Léger = 9, Modéré à sévère = 4
(de 2 à 9 ans)

24 patients avec DI





24 patients avec DI : 8 diagnostics

- Coffin Siris (*ARID1B*) = 5
- Pitt Hopkins (*TCF4*) = 1
- Rubinstein-Taybi (*CREBBP*) = 1
- Mowat Wilson (*ZEB1*) = 1



ACC associée en post-natal (11)

Dysmorphie = 11

Autre = 7

Cardiomyopathie = 1
Malformation rénale = 2
Malformation cérébrale = 2
Insuffisance thyroïdienne = 1
Hemivertebres = 1

Contexte des études PSL/Trousseau



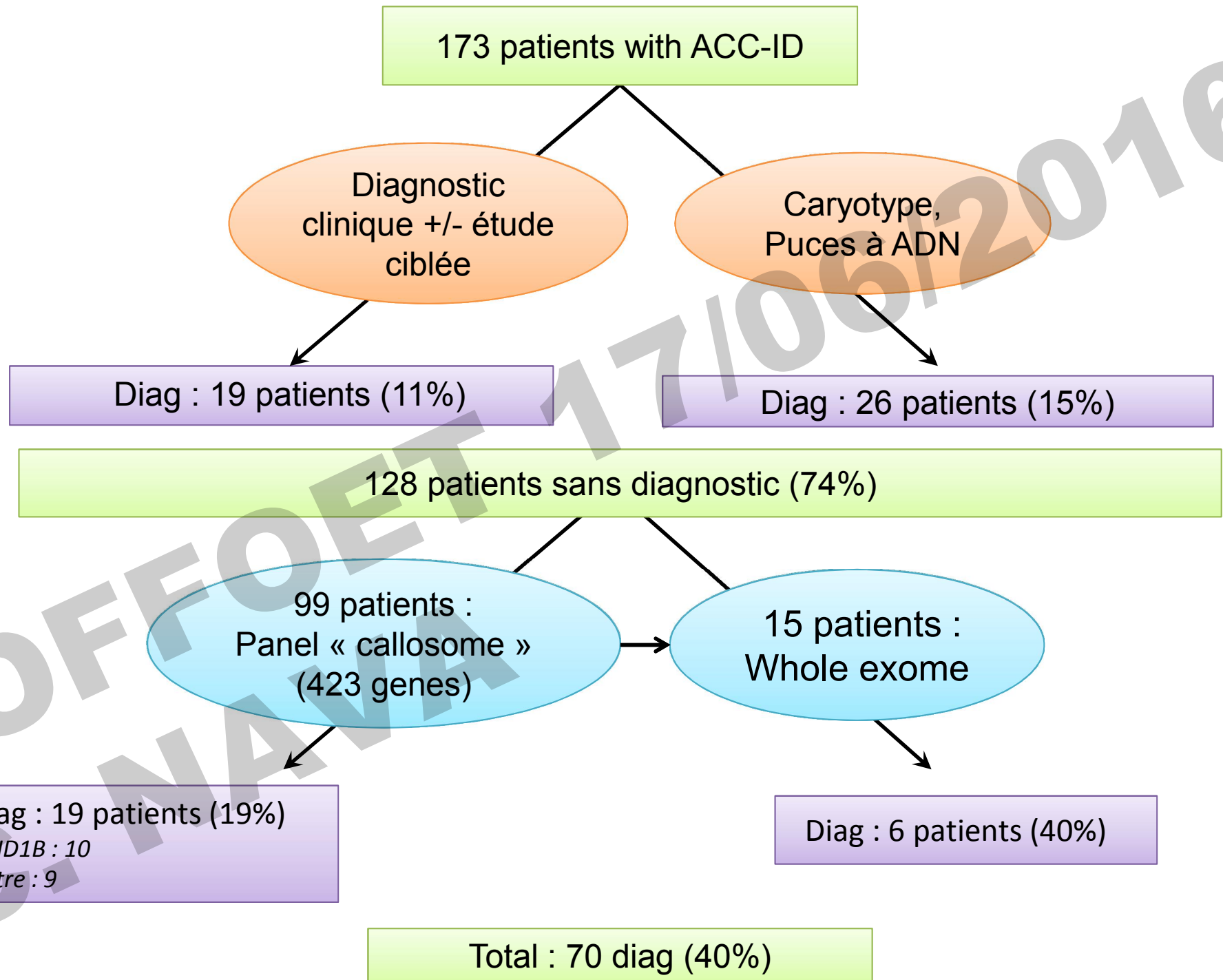
Recrutement prénatal

Enfants nés avec **ACC** apparemment isolée de découverte prénatale, à partir d'une cohorte de patientes référées en consultation prénatale de neuropédiatrie et/ou de génétique pour ACC foétale
Hôpital Trousseau et Pitié-Salpêtrière - Période de 2005 à 2013 (9 ans)



Recrutement postnatal : 173 patients avec ACC et DI

- **PHRC ACCREM – Agénésie du Corps Calleux avec Retard Mental (depuis 2009)**
Coordination Dr Delphine Héron et Dr Marie-Laure Moutard
- **Projet collaboratif (Agence de biomédecine et ANR CILAXCAL)**
Pr Tania-Attie-Bittach (Hôpital Necker): Développement d'un panel callosome :
>400 gènes associés à l'ACC chez l'homme ou la souris + gènes candidats par fonction



173 patients with ACC-ID

Diagnostic
clinique +/- étude
ciblée

Diag : 19 patients (11%)

Grande hétérogénéité génétique+++

Syndrome	Fréquence
FOXG1	3
Pitt-Hopkins	3
Mowat-Wilson	2
Noonan	2
Aicardi	1
Coffin-Siris	1
DCX	1
KANSL1	1
KIF7	1
L1CAM	1
OFD1	1
Rubinstein-Taybi	1
ARX	1

173 patients with ACC-ID

Syndromes
génétique connus

- del 17p13 (*YWHAE*)
- del 3q26 (*SOX2*)
- del 18q21 (*TCF4*)
- del 14q12 (*FOXG1*)

Caryotype,
Puces à ADN

Diag : 26 patients (15%)

CNV déjà rapporté dans l'ACC

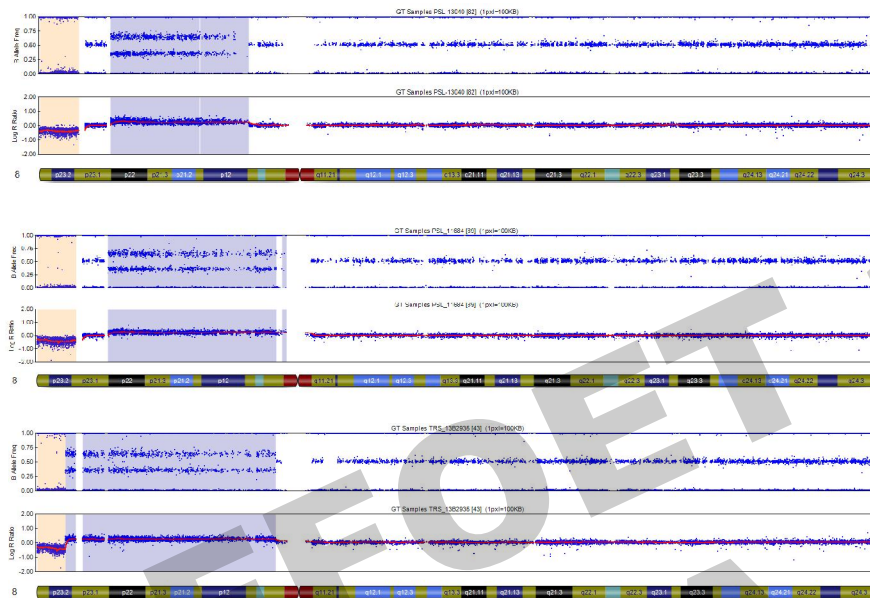
- invdupdel 8p
- trisomy 8 mosaicism
- tetrasomy 8 mosaicism
- del 1q43
- del 3p26
- del 6q27
- del 8q21
- del 13q31
- dup 19q13
- dup 7q36
- del 6p25
- del 3q11.2q21.1
- dup 20q13
- del 21q11

CNV avec gènes candidats

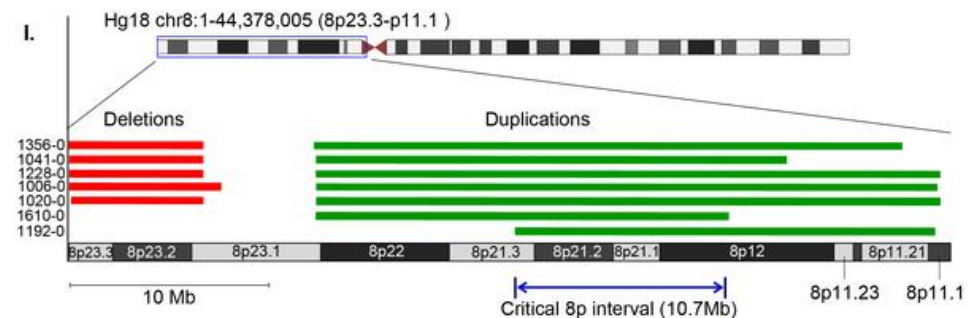
- del 10p12 (*ZEB1*)
- del 17q11.2 (*NF1*)
- del 3q29 (*DLG1*)

CNVs récurrents (3 patients)

Inversion duplication délétion du chromosome 8



- Réarrangement chromosomique le plus fréquent chez les patients ACC et DI (O'Driscoll *et al.* 2010)
- Retard du développement, DI légère à sévère
- Dysmorphie faciale
- Hypertonie progressive, troubles orthopédiques sévères (contractures articulaires, scoliose)
- Malformations cardiaques, oculaires, vésico-rénales rapportées



128 patients sans diagnostic (74%)

99 patients :
Panel « callosome »
(423 genes)

Diag : 19 patients (19%)

1 gène majeur : ARID1B :

10 patients : mutation *de novo* d'ARID1B

9 patients : autre :

- 2 *de novo* mutation in **TUBA1A**
- 2 *de novo* mutations in **ZBTB18**
- 1 *de novo* mutation in **MED12**
- 1 *de novo* mutation in **SPTAN1**
- 1 *de novo* mutation in **FOXG1**
- 1 *de novo* mutation in **DYNC1H1**
- 2 nonsense mutation in **ARX** (*female*)

Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene *ARID1B* cause Coffin-Siris syndrome

Gijs W E Santen¹, Emmelien Aten¹, Yu Sun¹, Rowida Almomani¹, Christian Gilissen², Maartje Nielsen¹, Sarina G Kant¹, Irina N Snoeck³, Els A J Peeters³, Yvonne Hilhorst-Hofstee¹, Marja W Wessels⁴, Nicolette S den Hollander¹, Claudia A L Ruivenkamp¹, Gert-Jan B van Ommen¹, Martijn H Breuning¹, Johan T den Dunnen^{1,5}, Arie van Haeringen^{1,6,7} & Marjolein Kriek^{1,7}

Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome

Yoshinori Tsurusaki¹, Nobuhiko Okamoto², Hirofumi Ohashi³, Tomoki Kosho⁴, Yoko Imai⁵, Yumiko Hibi-Ko⁵, Tadashi Kaname⁶, Kenji Naritomi⁶, Hiroshi Kawame^{7,8}, Keiko Wakui⁴, Yoshimitsu Fukushima⁴, Tomomi Homma⁹, Mitsuhiro Kato¹⁰, Yoko Hiraki¹¹, Takanori Yamagata¹², Shoji Yano¹³, Seiji Mizuno¹⁴, Satoru Sakazume¹⁵, Takuma Ishii^{15,16}, Toshiro Nagai¹⁵, Masaaki Shiina¹⁷, Kazuhiro Ogata¹⁷, Tohru Ohta¹⁸, Norio Niikawa¹⁸, Satoko Miyatake¹, Ippei Okada¹, Takeshi Mizuguchi¹, Hiroshi Doi¹, Hirotomo Saito¹, Noriko Miyake¹ & Naomichi Matsumoto¹



***ARID1B* est le gène principal** du syndrome de **Coffin-Siris** : DI constante de sévérité variable, dysmorphie faciale, hypo/ aplasie des ongles et des troisièmes phalanges prédominant aux cinquièmes doigts et orteils. Env 50 % des cas : corps calleux anormal

	sexe	DI	ACC	Autres
p.Gly480Alafs*22	F	légère	Partielle	difficultés alimentaires, retard de croissance staturo-pondérale,
p.Trp490Glyfs*43	M	modérée / sévère	?	épilepsie, traits autistiques, craniosténose
p.Val862Glyfs*80	M	modérée / sévère	Partielle	anxiété et agitation, dysplasie corticale gauche, ptosis gauche congénital
p.Phe1282Leufs*4	F	modérée / sévère	Totale	agénésie des bulbes, sévère
p.Tyr1701*	M	modérée / sévère	Totale	cryptorchidie bilatérale, calculs rénaux, retard croissance, médulloblastome
p.Glu1756Alafs*9	M		Partielle	surdité, petite insuffisance aortique, troubles de l'alimentation avec nécessité de gavage
p.Arg1926*	F	modérée / sévère	Totale	troubles pigmentation, hyperpilosité dorsale
p.Arg1990*	F		Partielle	hypotonie axiale à la naissance, problèmes d'alimentation, TED, strabisme unilatéral convergent

SOFFOET
C. NAVA

128 patients sans diagnostic (74%)

15 patients :
Whole exome

Diag : 6 patients (40%)

Mutation de novo :

- *TUBB3*
- *PPP2R1A*
- *MED12*
- *KDM5C*

Lié à l'X :

- *PAK3*

Récessif :

- *AMPD2* (*htz composite*)

Anténatal : ACC isolée
taille -2DS, PC -3DS, cassure PC à 6 mois
grandes oreilles dysplasiques, front bombé
Stéréotypies, retard langage, DI modérée
Syndrome pyramidal
IRM : ACC partielle et isolée, agénésie du splénium
1 grossesse déjà interrompue pour hydrocéphalie et ACC



PAK3 (missense, chrX)

cDNA Level:	NM_001128168.1:c.1378G>A
gDNA Level:	ChrX(GRCh37):g.110439731G>A
Protein Level:	p.Gly460Arg

- Serine/threonine protein kinase
- This protein may be necessary for dendritic development and for the rapid cytoskeletal reorganization in dendritic spines associated with synaptic plasticity

A mutation in PAK3 with a dual molecular effect deregulates the RAS/MAPK pathway and drives an X-linked syndromic phenotype.

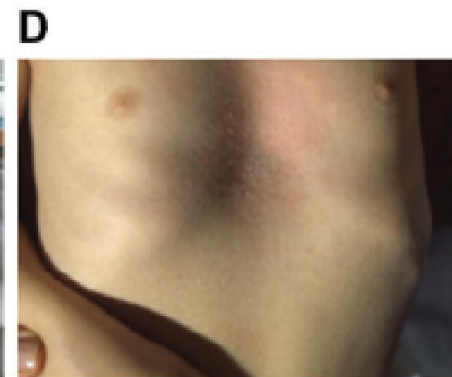
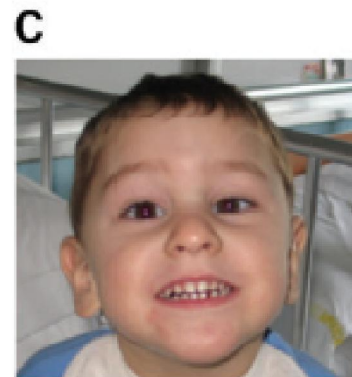
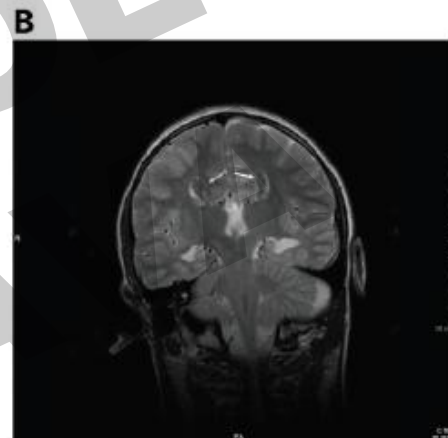
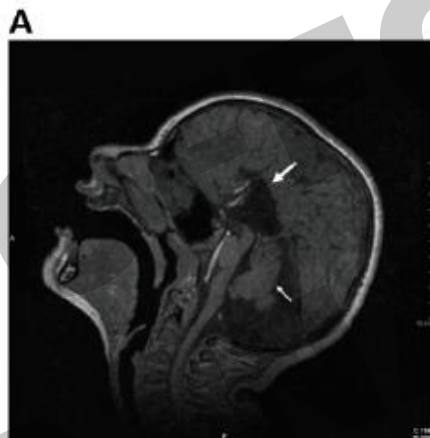
Magini P¹, Pippucci T¹, Tsai IC², Coppola S³, Stellacci E⁴, Bartoletti-Stella A⁵, Turchetti D¹, Graziano C¹, Cenacchi G⁶, Neri I⁷, Cordelli DM⁸, Marchiani V⁸, Bergamaschi R⁹, Gasparre G¹, Neri G¹⁰, Mazzanti L¹¹, Patrizi A⁷, Franzoni E⁸, Romeo G¹, Bordo D¹², Tartaglia M⁴, Katsanis N², Seri M¹³.

⊕ Author information

Abstract

Loss-of-function mutations in PAK3 contribute to non-syndromic X-linked intellectual disability (NS-XLID) by affecting dendritic spine density and morphology. Linkage analysis in a three-generation family with affected males showing ID, agenesis of corpus callosum, cerebellar hypoplasia, microcephaly and ichthyosis, revealed a candidate disease locus in Xq21.33q24 encompassing over 280 genes. Subsequent to sequencing all coding exons of the X chromosome, we identified a single novel variant within the linkage region, affecting a conserved codon of PAK3.

Biochemical studies showed that, similar to previous NS-XLID-associated lesions, the predicted amino acid substitution (Lys389Asn) abolished the kinase activity of PAK3. In addition, the introduced residue conferred a dominant-negative function to the protein that drives the syndromic phenotype. Using a combination of in vitro and in vivo studies in zebrafish embryos, we show that PAK3(N389) escapes its physiologic degradation and is able to perturb MAPK signaling via an uncontrolled kinase-independent function, which in turn leads to alterations of cerebral and craniofacial structures in vivo. Our data expand the spectrum of phenotypes associated with PAK3 mutations, characterize a novel mechanism resulting in a dual molecular effect of the same mutation with a complex PAK3 functional deregulation and provide evidence for a direct functional impact of aberrant PAK3 function on MAPK signaling.



Conclusions



ACC isolée en prénatal : 70% pas de DI (mais certains encore jeunes)



ACC+DI : **hétérogénéité génétique**+++

- Caryotype et ACPA permettent un diagnostic dans 15 à 20% des cas
- Taux de diagnostic important (40%) en combinant approche clinique, cytogénétique (ACPA) et moléculaire par NGS
- Parmi les gènes identifiés chez les patients avec ACC+DI, **certains sont récurrents, et donnent des pathologies sévères avec une présentation ACC apparemment isolée** (dysmorphie non visible)

TCF4, FOXG1, ZEB2.....

ARID1B+++



Conséquences++ pour le DPN



De nombreux gènes restent à identifier

- Dans les ACC avec DI
- Dans les ACC sans DI

Perspectives



en diagnostic

- Poursuite des études ACC avec DI en diagnostic par séquençage d'exomes cliniques (étude des gènes connus en pathologie)



en recherche

- Identification de nouveaux gènes d'ACC avec DI, par séquençage d'exomes en trio
- Recherche de gènes d'ACC **sans DI** par exome en trio pour les cas sporadiques, et sur les familles déjà collectées

Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

Pr Florent Soubrier

UF Génétique Clinique

Dr Delphine Héron

Dr Cyril Mignot

Dr Aurélie Jacquette

Dr Perrine Charles

Dr Isabelle Marey

Dr Marie-Lorraine Monin

Fabien Lesne

Anne Faudet

UF Génomique du développement

Dr Boris Keren

Hôpital d'enfants Armand Trousseau

Cytogénétique

Pr Jean-Pierre Siffroi

Dr Sandra Chantot-Bastaraud

Neuropédiatrie

Pr Thierry Billette

Dr Marie-Laure Moutard

Dr Diane Doummar

Génétique Clinique

Dr Alexandra Afenjar

Dr Sandra Whalen

Necker

Pr Tania Attié Bittach

Dr Caroline Alby

Dr Christine Bole

Dr Cécile Masson

Dr Sophie Thomas



ICM

Pr Alexis Brice

Dr Christel Depienne

Agnès Rastetter

Dr Caroline Nava

Dr Solveig Heide



ACCREM investigateurs

Dr Delphine HERON

Dr Aurélie JACQUETTE

Dr Sandra WHALEN

Dr Perrine CHARLES

Dr Cyril MIGNOT

Dr Marie Laure MOUTARD

Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR

Dr Alexandra AFENJAR

Lydie BURGLEN

Catherine GAREL

Dr Clarisse BAUMANN

Dr Jennifer FABRE-TESTE

Dr Damien HAYE

Pr Alain VERLOES

Dr Laurence PERRIN

Dr Sandrine PASSEMARD

Dr Marlène RIO

Pr Tania ATTIE-BITACH

Dr Caroline ALBY

Dr Christine BOLE

Dr Cécile FOURAGE

Dr Sophie THOMAS

Pr Vincent DES PORTES

Dr Dorothée VILLE

Dr Christelle ROUGEOT

Dr Massimiliano ROSSI

Pr Didier LACOMBE

Pr Cyril GOIZET

Dr Sophie NAUDION

Pr Laurence OLIVIER FAIVRE

Dr Christel THAUVIN

Dr Alice MASUREL

Dr Salima EL CHEMADEH

Dr Annick TOUTAIN

Dr Marie-Anne BARTHEZ

Dr Sophie BLESSON

Dr Catherine SARRET

Dr Christine FRANCANNET