

Vendredi 20 Octobre 2017

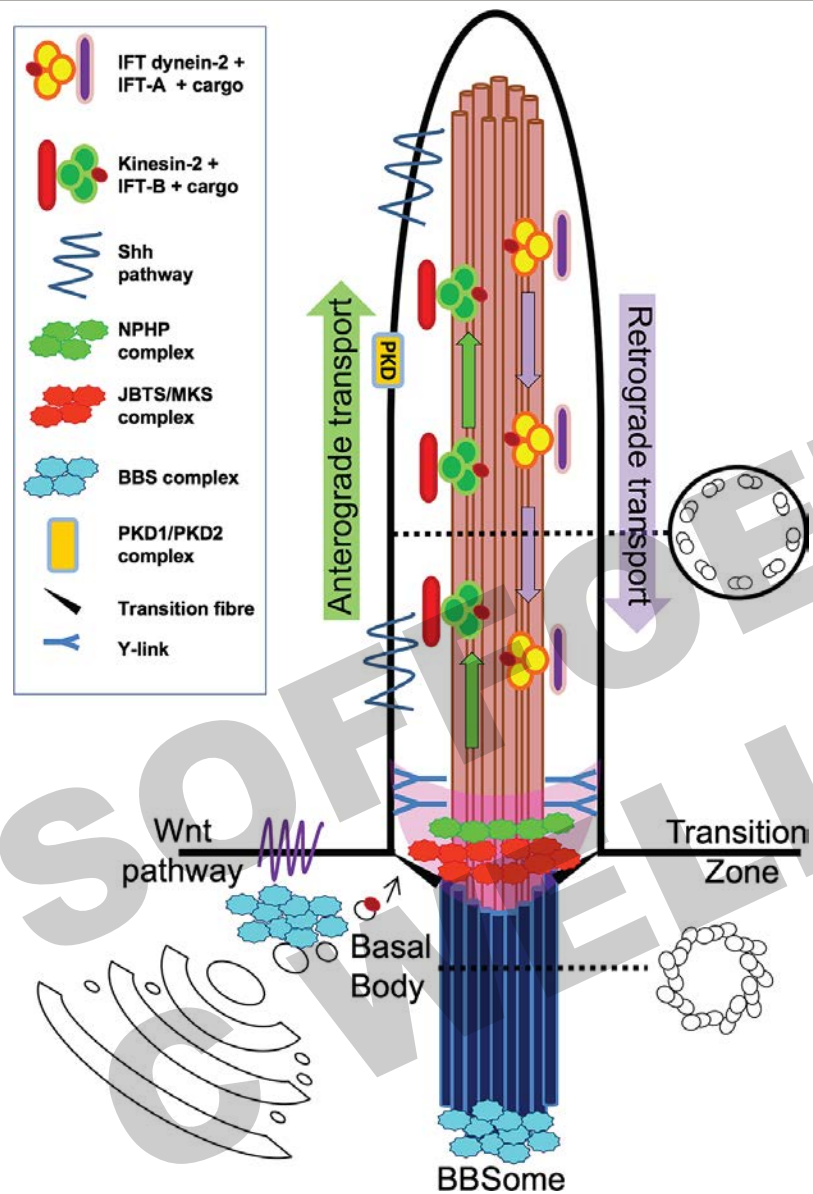
SOFFOET - Best of

**Aspects génotypiques et phénotypiques d'une
cohorte de 453 foetus atteints de ciliopathie:
20 ans d'étude**

Constance Wells

Interne de Génétique et Foetopathologie
CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Cil primaire



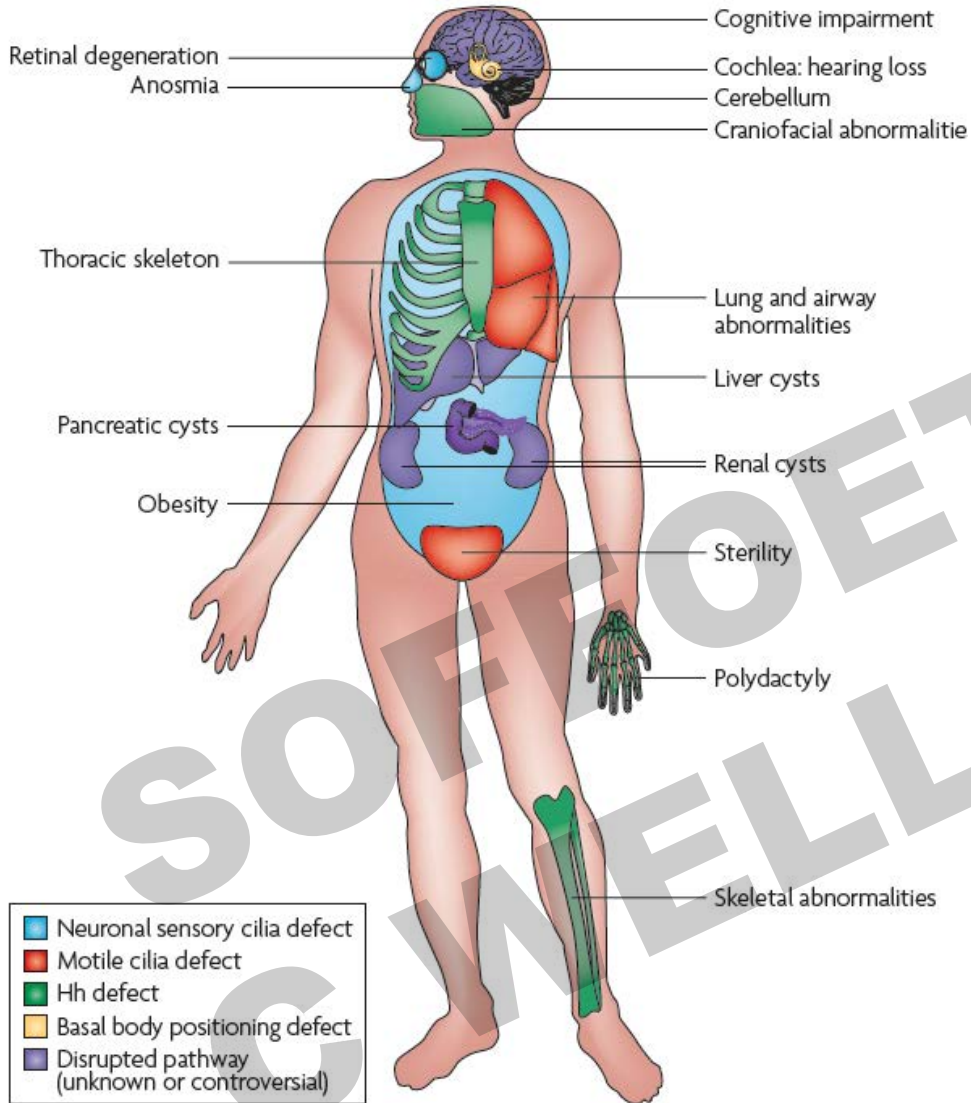
• Structure

- 9+0
- Plusieurs sous-compartiments:
 - corps basal
 - zone de transition
 - zone distale

• Rôle :

- Homéostasie
- Sensorielle
- Développement embryonnaire
- Signalisation cellulaire (voie Wnt, voie SHH)
- Cycle cellulaire

Effet pléiotropique des ciliopathies



	RHPD	Bardet-Biedl	NPHP/ SLS	OFD type 1	Joubert	Meckel	Acrocallosal	Hydrolethalus	SRP
<i>Situs inversus</i>	✓	✓			✓	✓			
Atteinte pancréatique	✓					✓			
Reins polykystiques	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Rétinite pigmentaire		✓	✓		✓				✓
Polydactylie		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Obésité, hypogonadisme		✓							
Atteinte hépatique	✓	✓			✓	✓			
Fente palatine				✓	✓	✓		✓	✓
Dysgénésie vermienne				✓	✓	✓	✓	✓	✓
Agénésie du corps calleux				✓	✓	✓	✓	✓	
AFTN					✓	✓		✓	
Dysplasie squelettique						✓		✓	✓

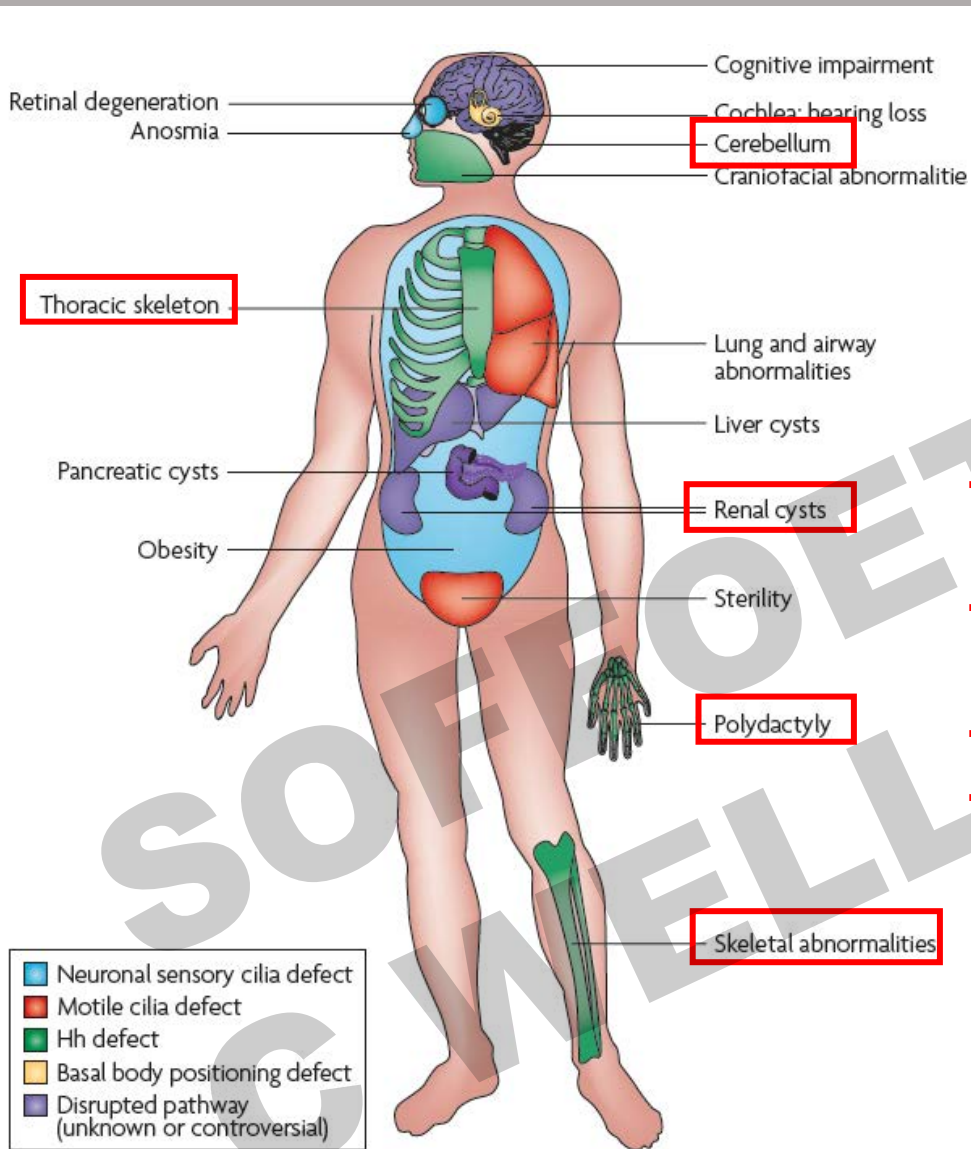
Lethal

Meckel

Hydrolethalus

SRP

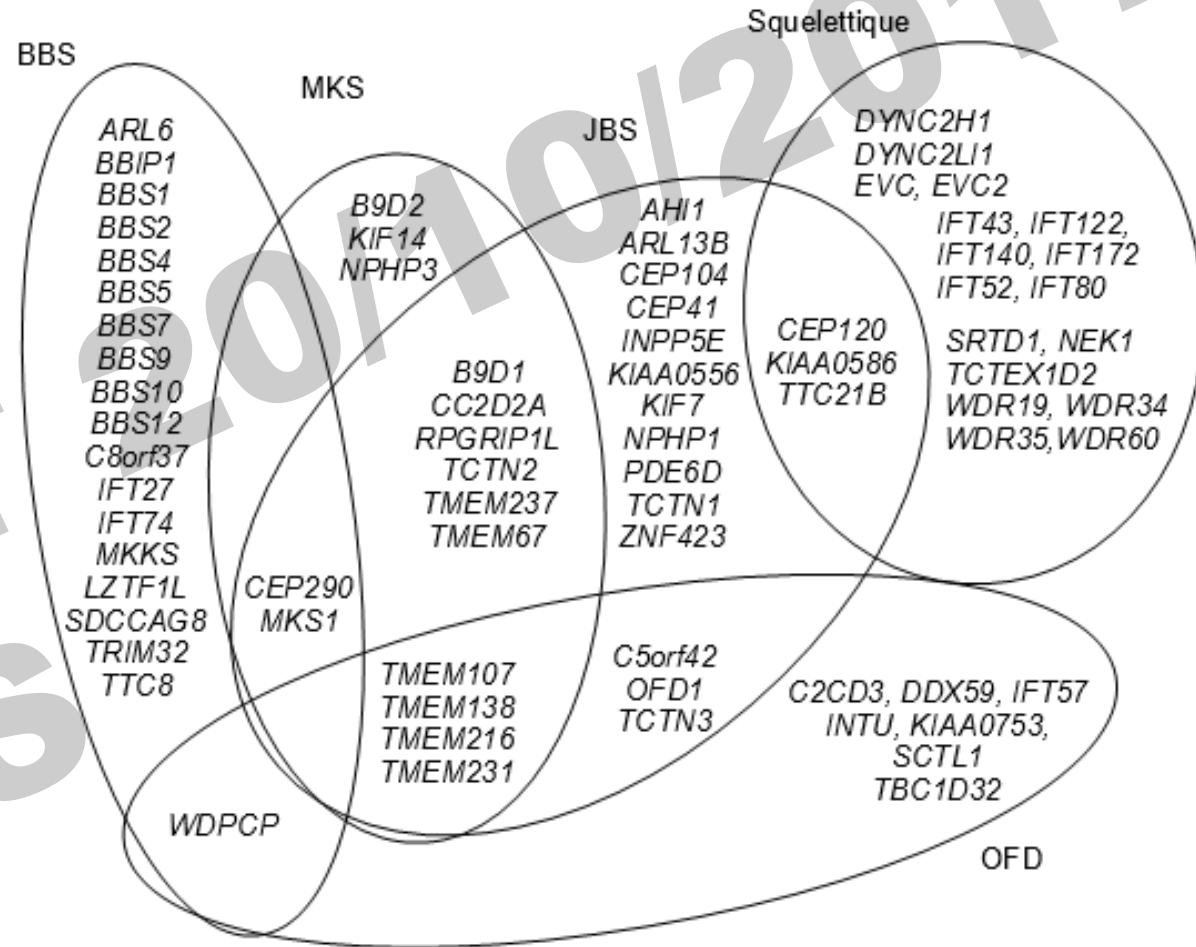
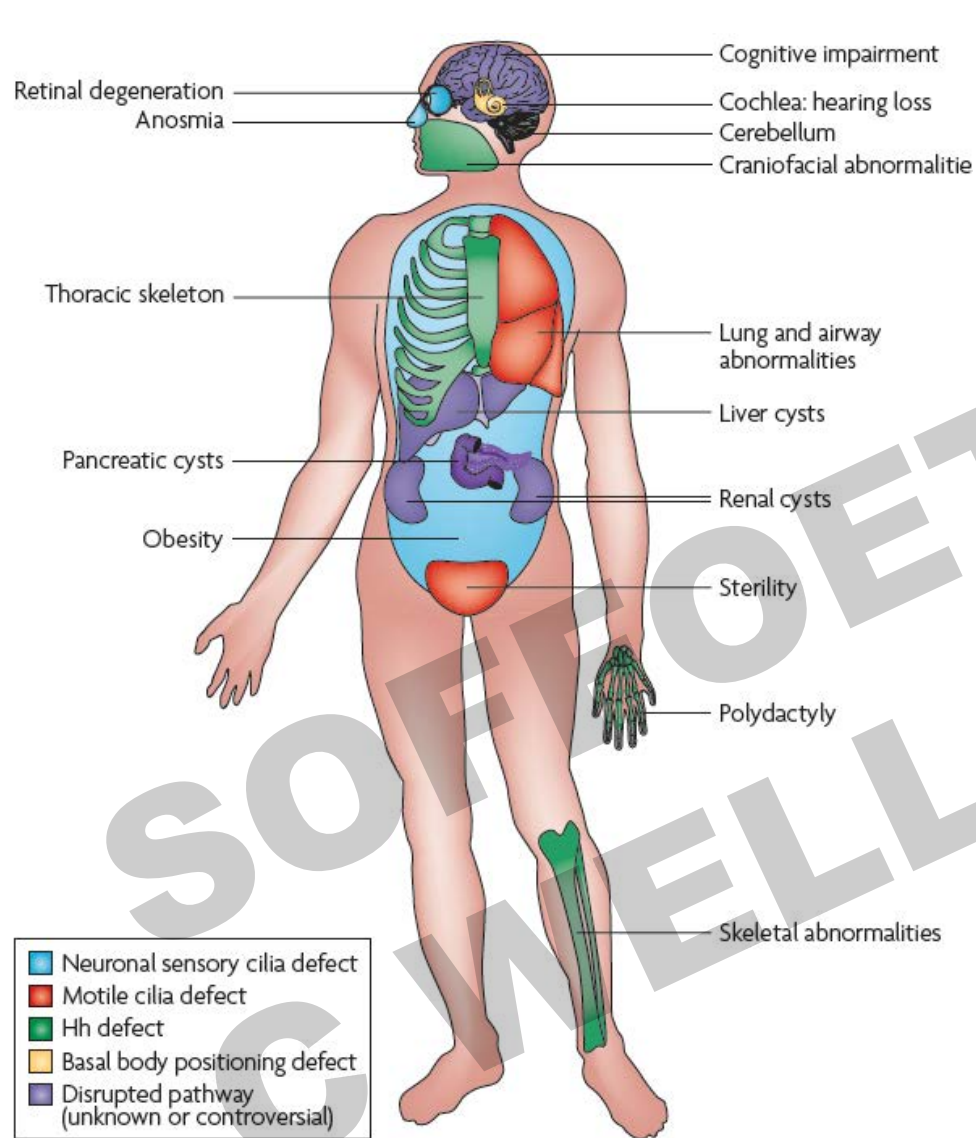
Présentation anté-natale



Lethal

	RHPD	Bardet-Biedl	NPHP/ SLS	OFD type 1	Joubert	Meckel	Acrocallosal	Hydrolethalus	SRP
Situs inversus	✓	✓			✓	✓			
Atteinte pancréatique	✓					✓			
Reins polykystiques	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓
Rétinite pigmentaire		✓	✓		✓				✓
Polydactylie		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Obésité, hypogonadisme		✓							
Atteinte hépatique	✓	✓			✓	✓			
Fente palatine				✓		✓		✓	✓
Dysgénésie vermienne				✓	✓	✓	✓	✓	✓
Agénésie du corps calleux				✓	✓	✓	✓	✓	
AFTN					✓	✓		✓	
Dysplasie squelettique						✓		✓	✓

Chevauchement génétique



- RHPD: *NEK8, NPHP3*
- ACLS: *KIF7*
- HYLS: *HYLS1, KIF7*

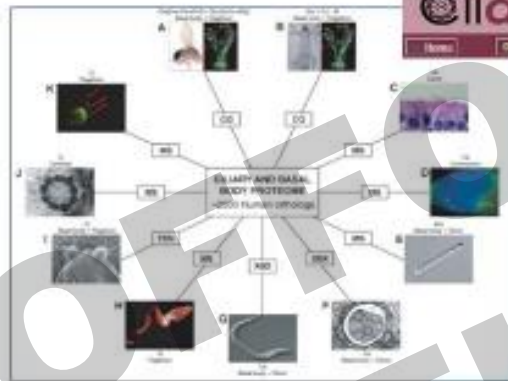
Objectifs

- Décrire les gènes impliqués dans une cohorte foetale ciliopathie et plus particulièrement dans le syndrome de Meckel
- Etablir des corrélations génotypes-phénotypes dans les syndromes de Meckel, Joubert et Bardet-Biedl
- Rendement du panel de gènes impliqués dans les ciliopathies dans leur présentation anténatale

Patients et méthodes

- Fœtus ayant un phénotype évoquant une ciliopathie, non mutés *GLI3*
 - Dont la mutation a été retrouvée par séquençage Sanger
 - Ou ayant bénéficié d'une analyse moléculaire en séquençage haut débit: ciliome, cildiag et/ou exome
- Adressé au laboratoire d'embryologie moléculaire du Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique de Necker Enfants Malades
- Fœtus parmi les antécédents familiaux pour lesquels il y a des renseignements cliniques

1210 genes candidats

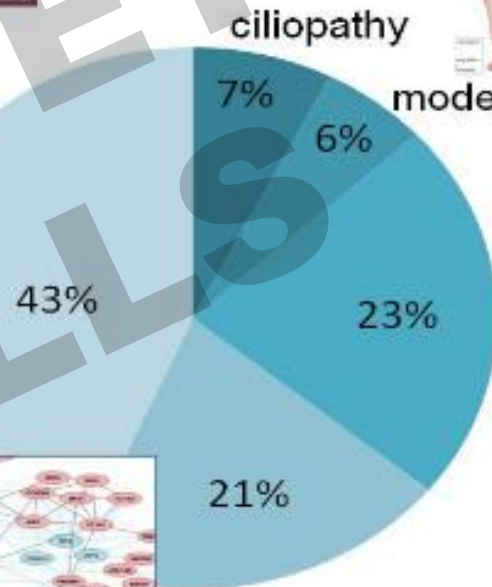


Ciliary candidates

(comparative genomic and proteomic)



Ciliary interactants

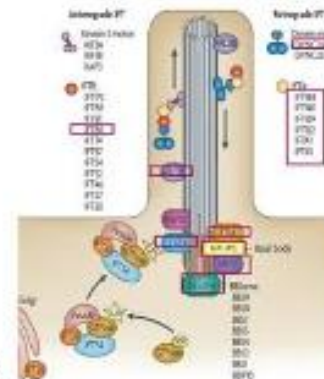


ciliopathy

models



Ciliary fonction/structure

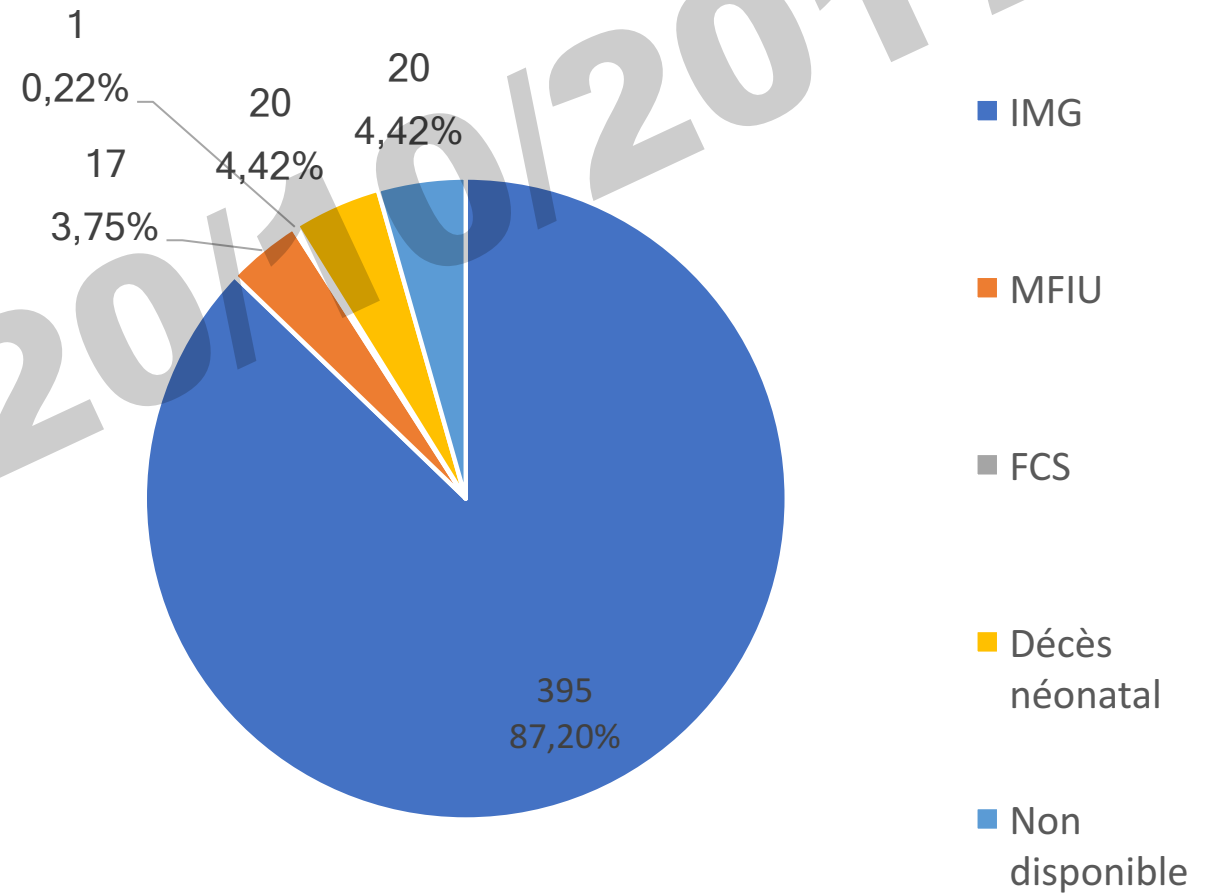


J. Cohen, CNRS Gif s/Yvette
B. Durand, Université Lyon
P. Jackson, Genentech, CA

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

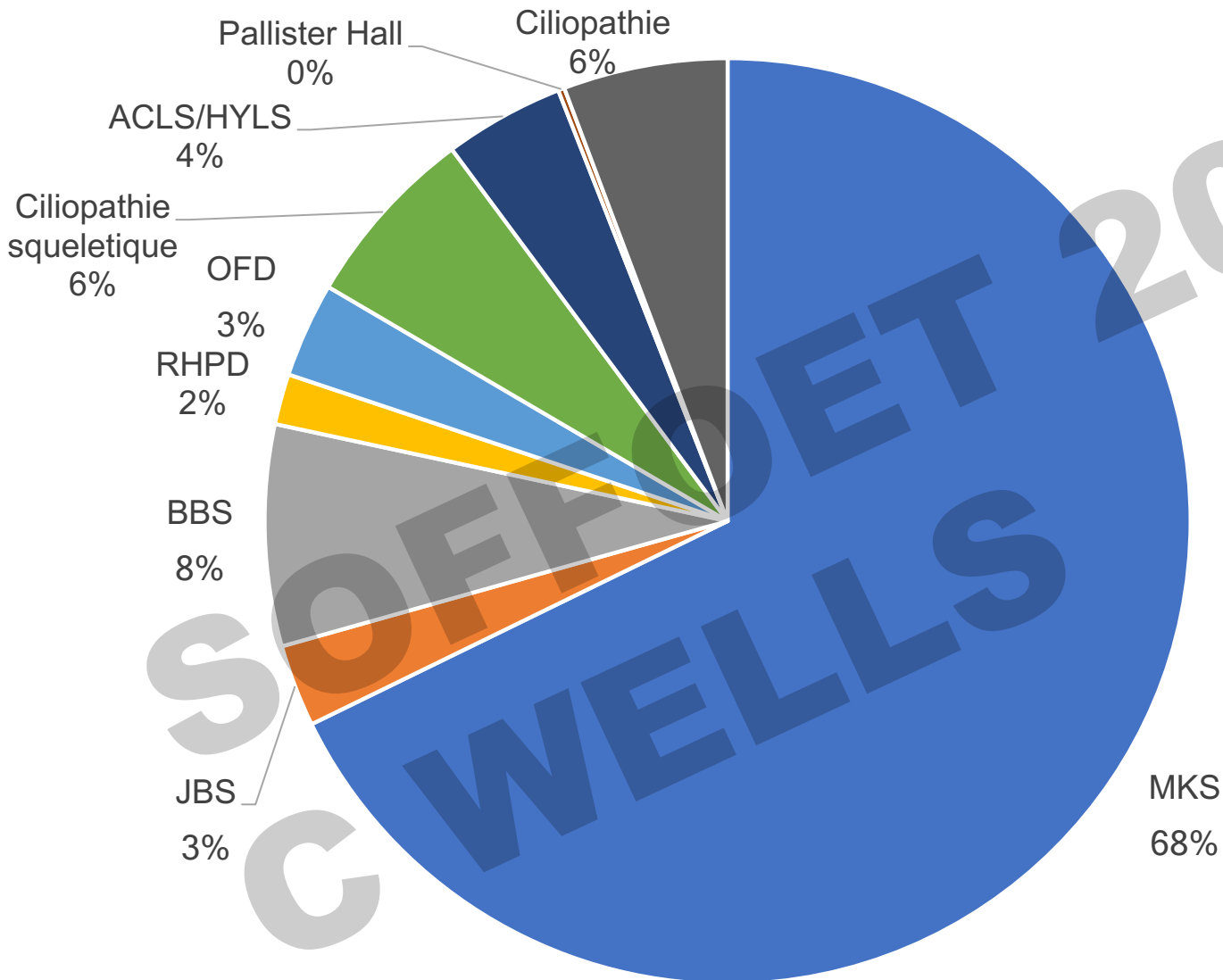
Population

- 453 fœtus de 338 familles différentes dont 93 familles consanguines
- Âge moyen si IMG 20,57SA
- Autopsie réalisée dans 394 cas (86,98%)
- 393 cas ont eu une analyse moléculaire



=>la grande majorité des fœtus sont issus d'IMG et ont eu une autopsie

Répartition des phénotypes



- MKS phénotype le plus fréquent de cette cohorte
- Lié:
 - à la thématique de recherche du laboratoire
 - à la gravité du phénotype, toujours de présentation anténatale

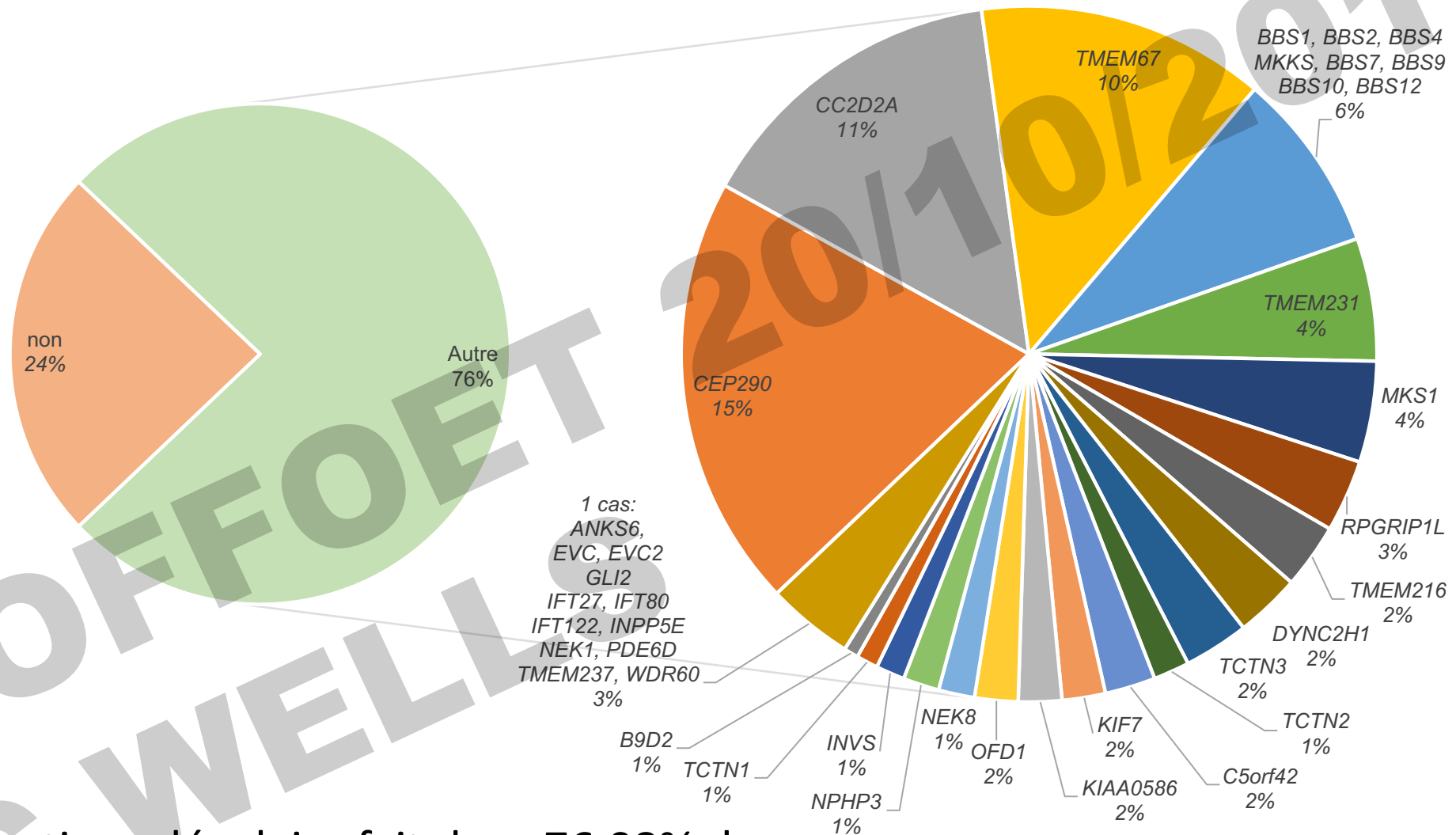
Analyse moléculaire: Rendement ciliome et cildiag

	Total	Ciliome V1	Ciliome V2	Ciliome V3	Ciliome V4	Cildiag
Nombre de gènes		1644	1407	1221	1339	141 +33
Nombre d'analyses	217	12	37	84	51	33
Rendement ciliome	57,14%	63,64%	56,25%	51,81%	58,82%	66,67%

=>Meilleur rendement du cildiag:

- Absence de séquençage avant NGS
- Augmentation du nombre de gènes connus impliqués dans les ciliopathies

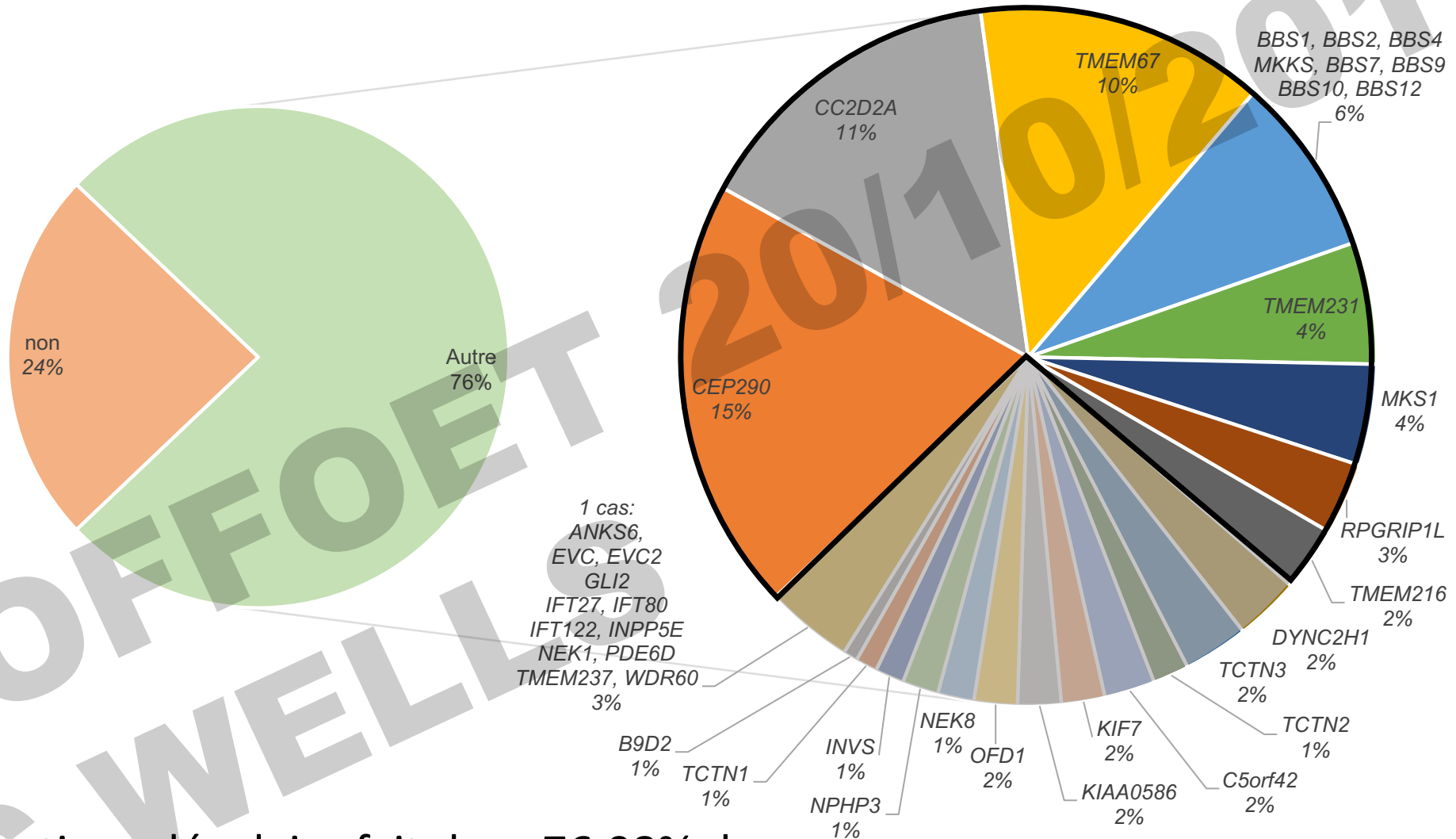
Gènes impliqués



=> Diagnostic moléculaire fait dans 76,08% des cas

=> Gènes les plus fréquemment mutés liés à la cohorte

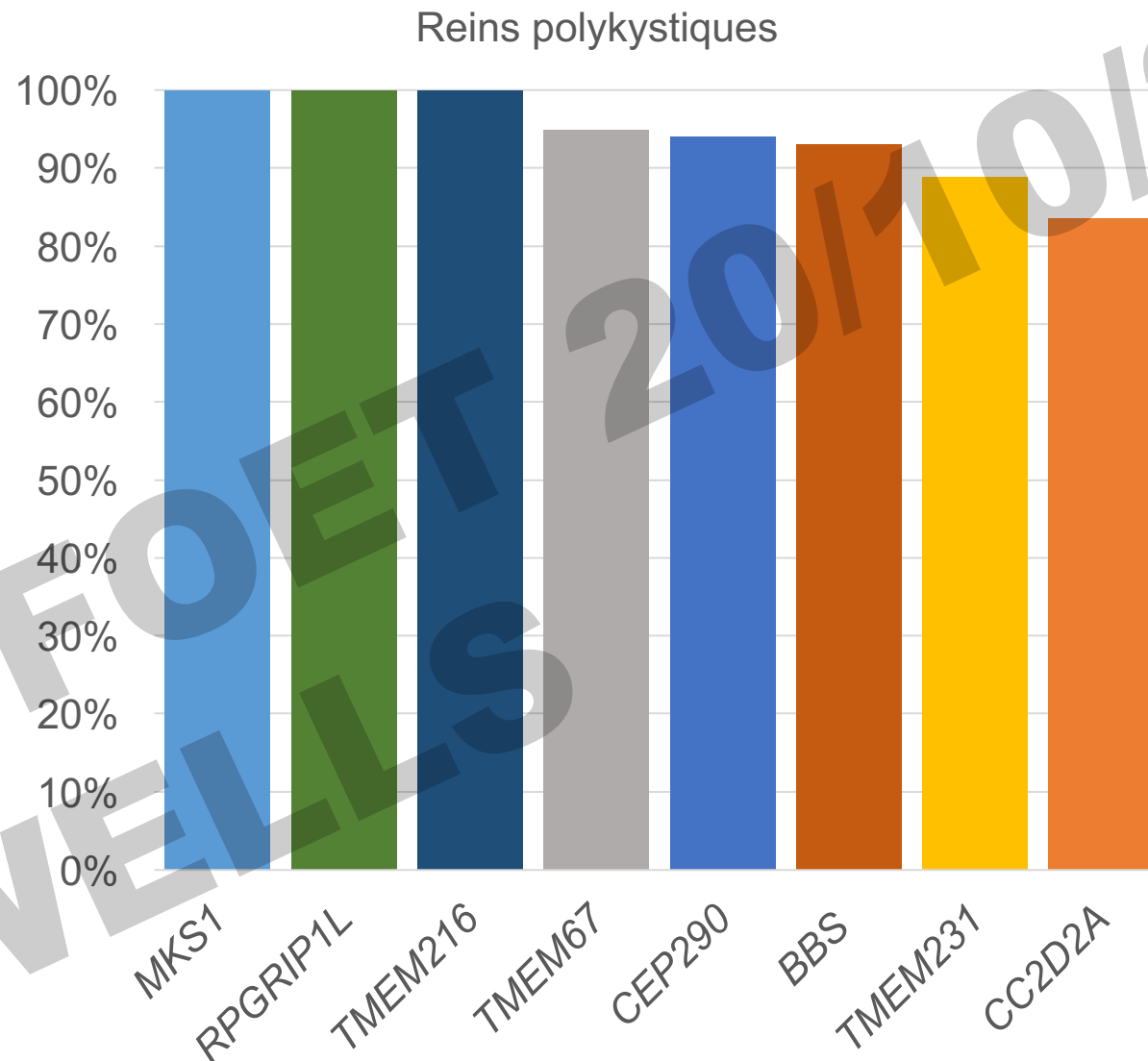
Gènes impliqués



=> Diagnostic moléculaire fait dans 76,08% des cas

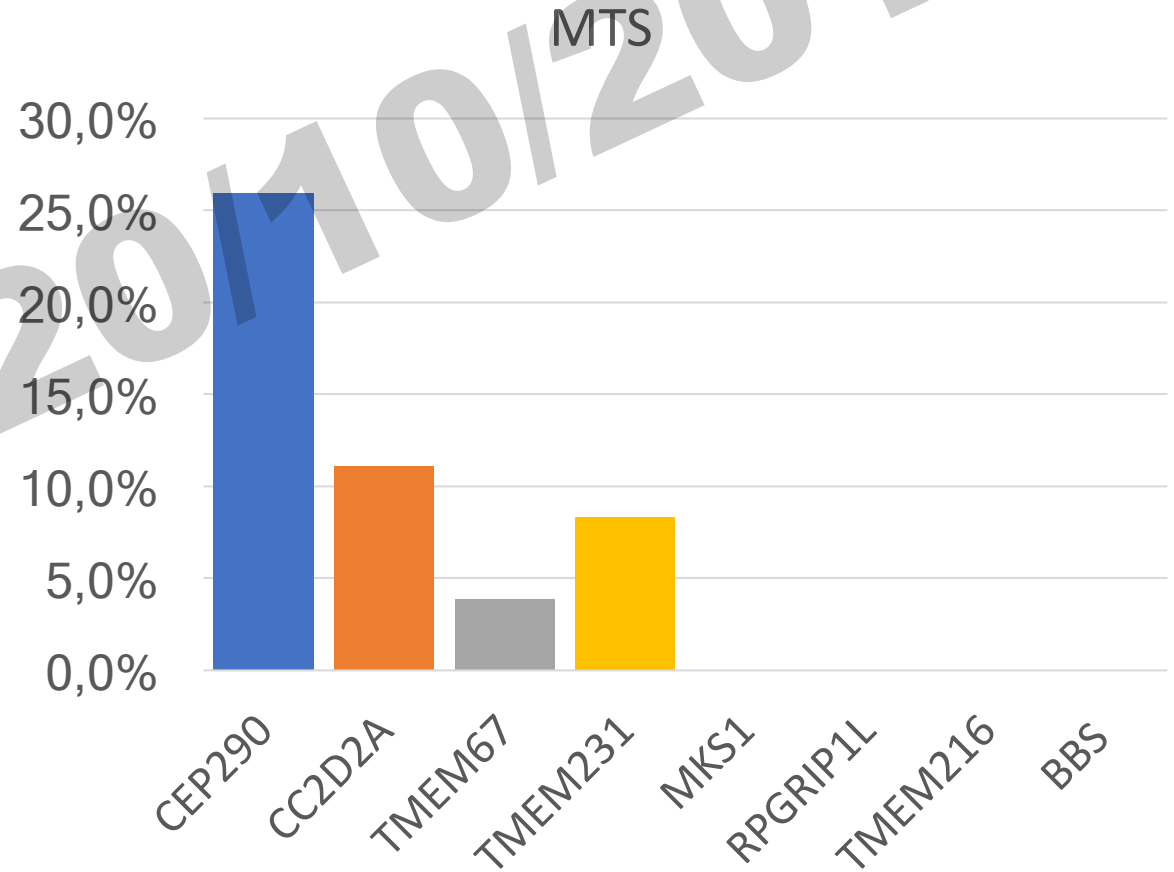
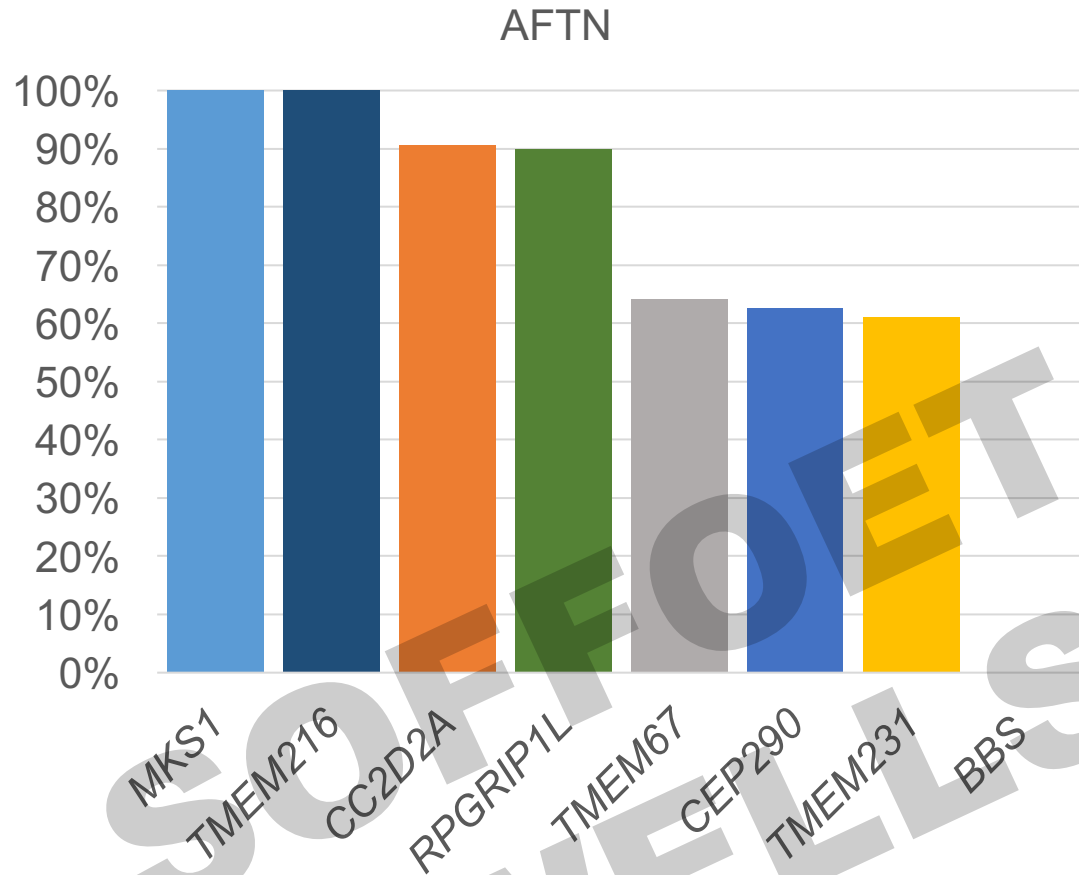
=> Gènes les plus fréquemment mutés liés à la cohorte

Corrélation génotype-phénotype: Reins



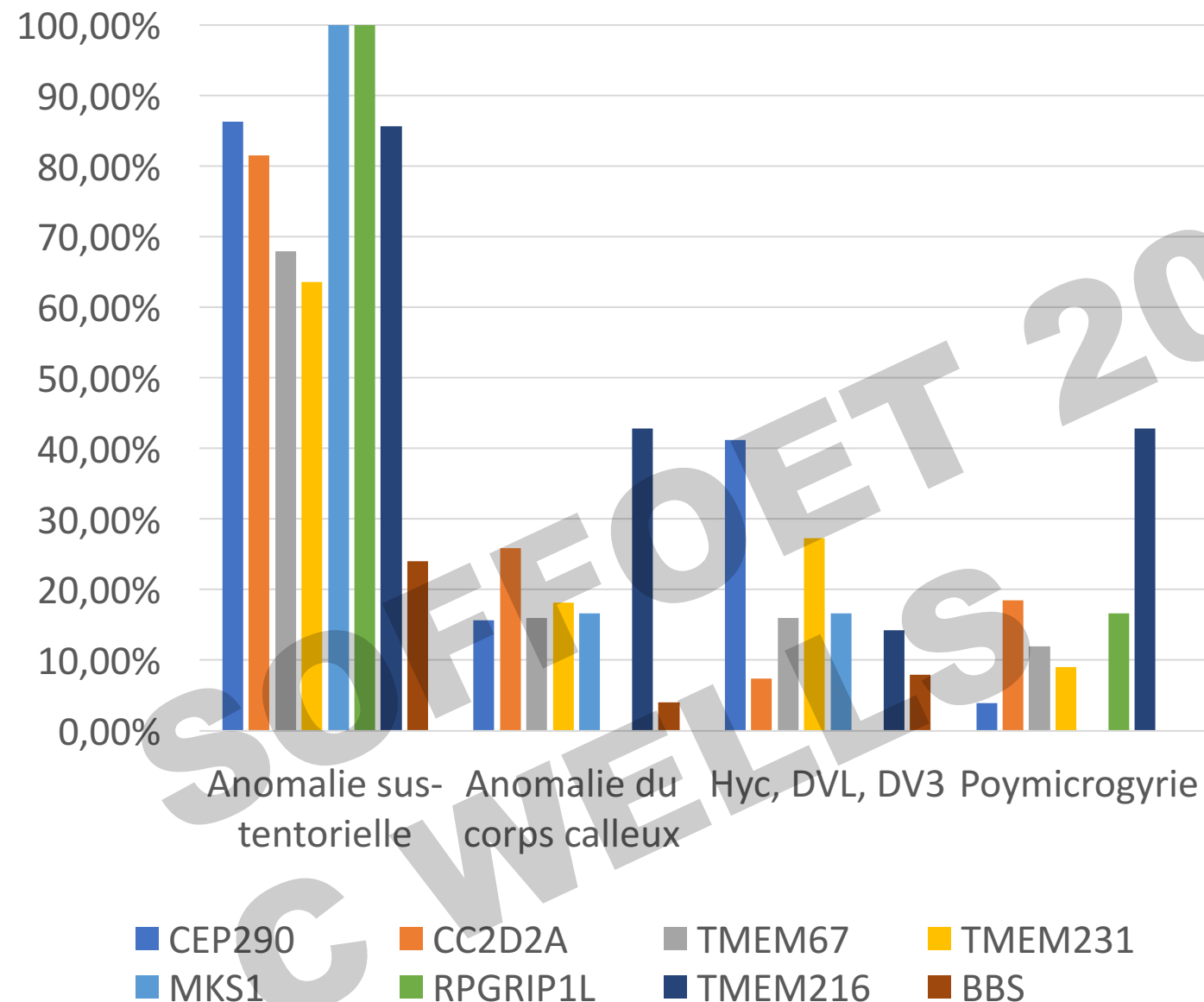
=> Atteinte rénale polykystique non constante: *TMEM231*, *CEP290*, *CC2D2A*

Corrélation génotype-phénotype: SNC



- 3 groupes:
 - AFTN constantes ou quasi-constantes: *MKS1*, *TMEM216*, *CC2D2A* et *RPGRIP1L*
 - AFTN fréquentes: *TMEM67*, *CEP290* et *TMEM231*
 - Pas d'AFTN: *BBS*

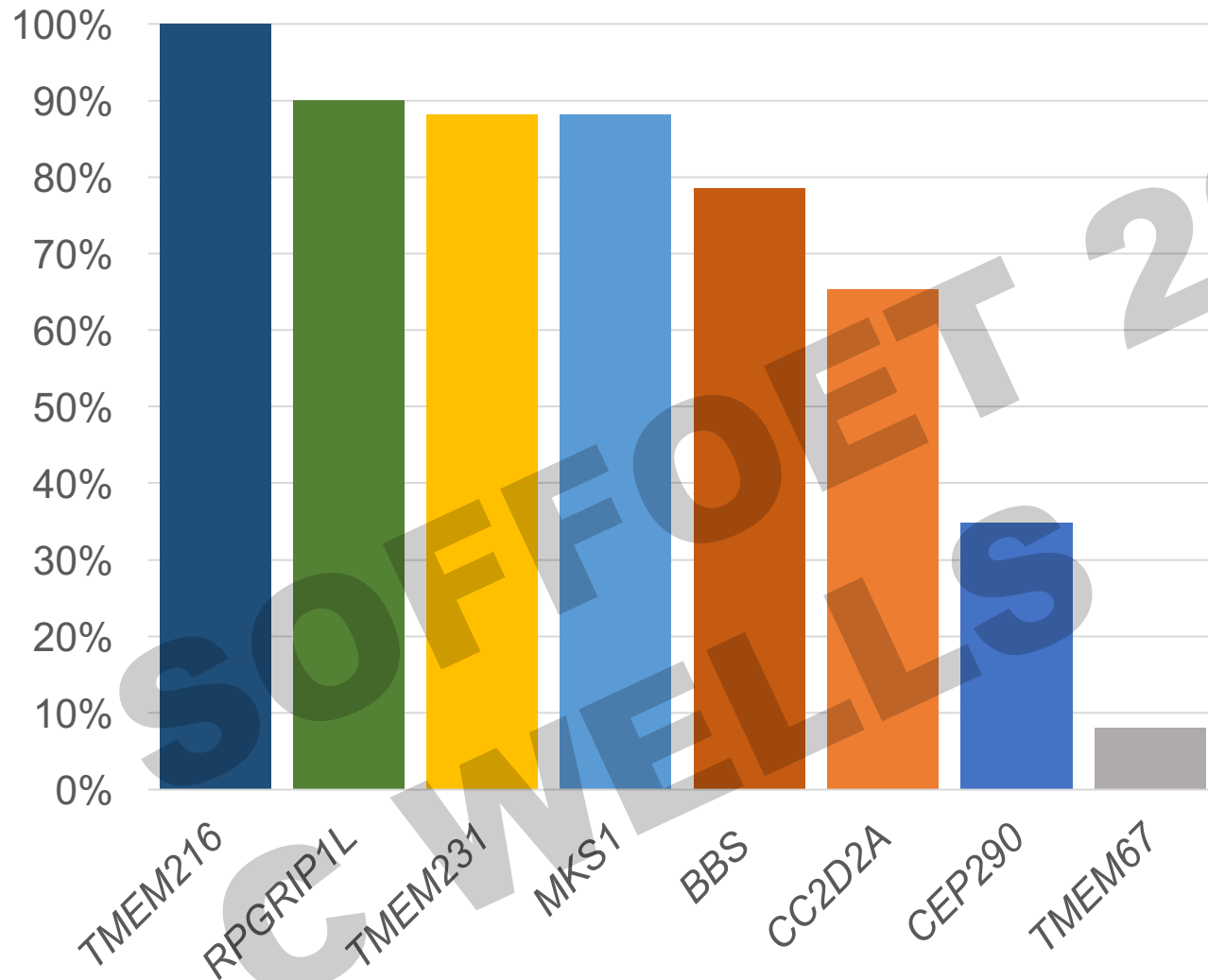
Corrélation génotype-phénotype: SNC



- Anomalie sus-tentorielle constante:
MKS1 et *RPGRIP1L*
- Anomalie du corps calleux et polymicrogyrie:
TMEM216
- Hydrocéphalie, dilatation des ventricules latéraux et/ou du V3:
CEP290

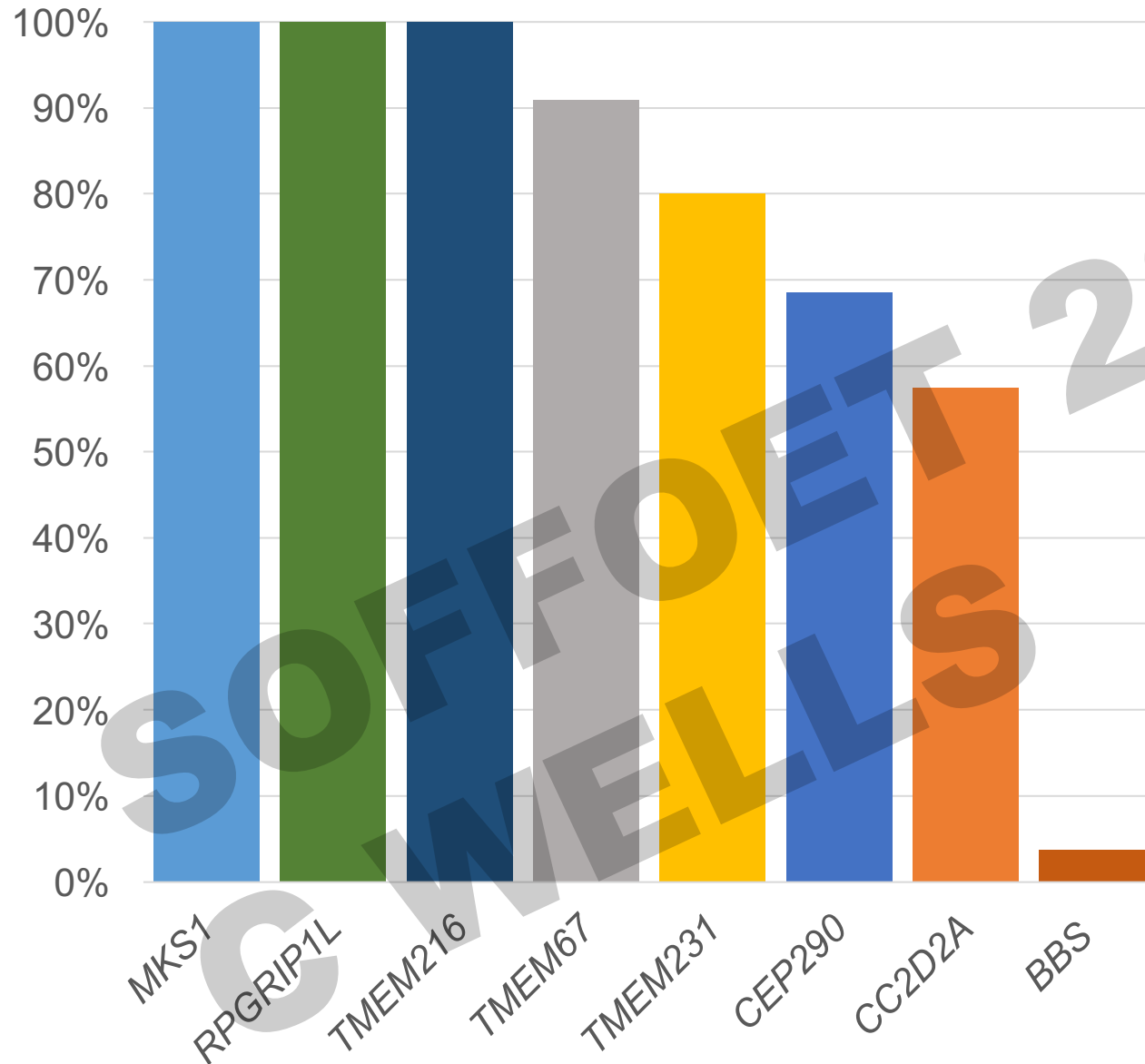
Corrélation génotype-phénotype: Polydactylie

PD mains et/ou pieds



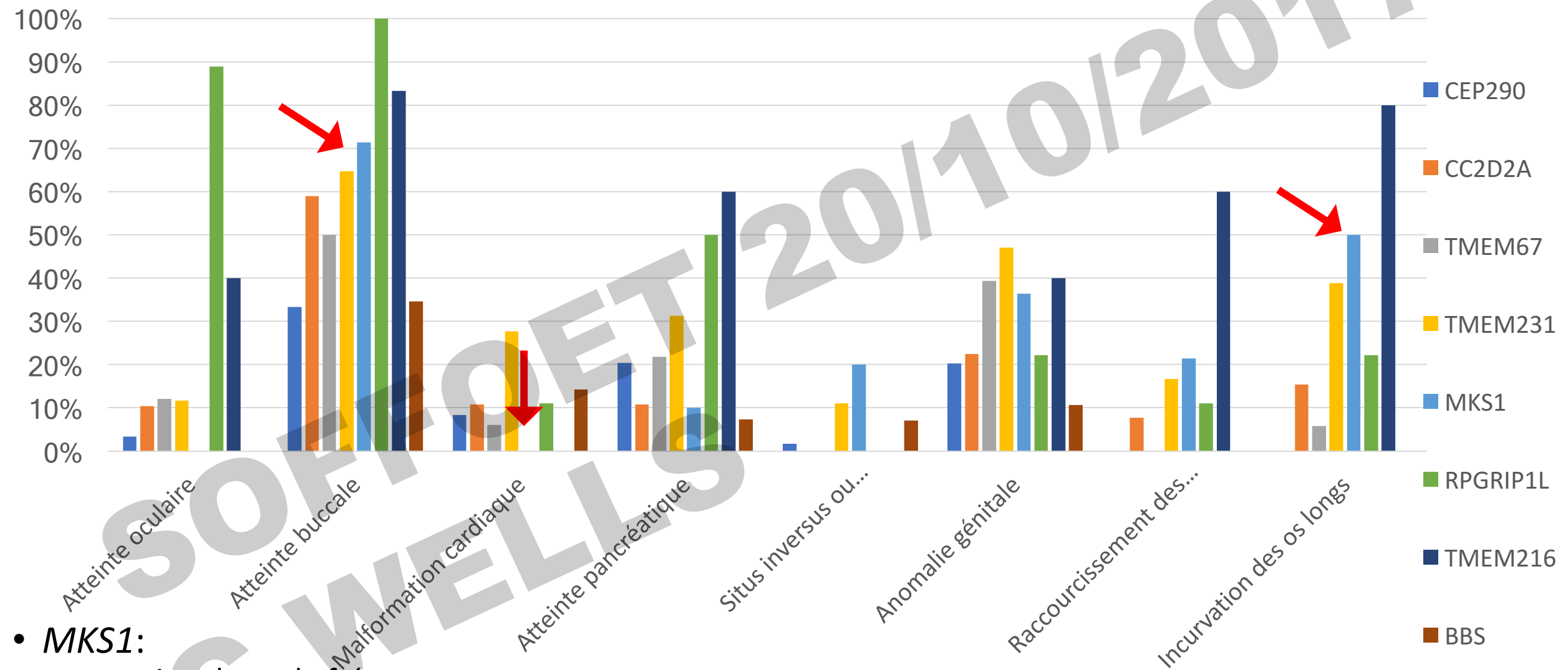
- PD constante ou quasi-constante:
TMEM216
RPGRIP1L, TMEM231, MKS1
- Absence de polydactylie:
TMEM67, CEP290
- BBS: PD plus fréquente aux MI

Corrélation génotype-phénotype: Prolifération des voies biliaires



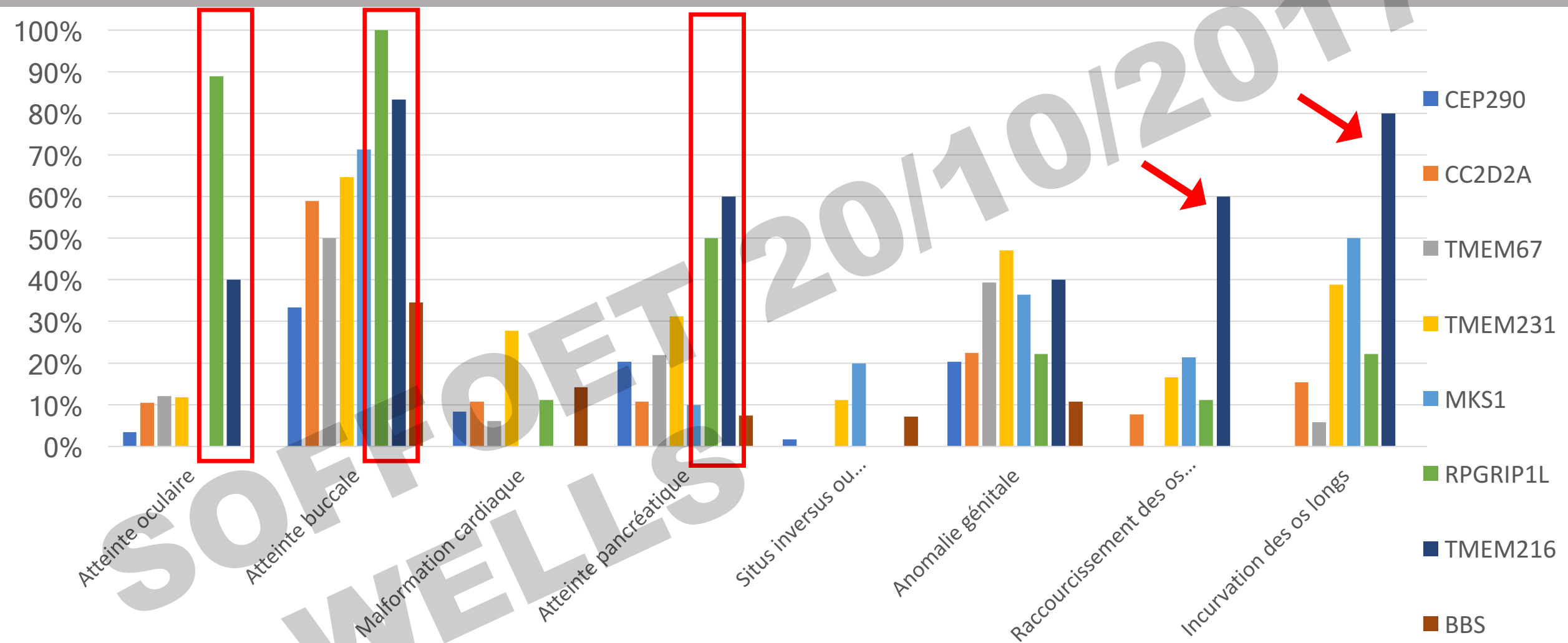
- Atteinte hépatique constante: *MKS1*, *RPGRIP1L* et *TMEM216*
- Quasi-constante: *TMEM67*
- Inconstante: *CEP290* et *CC2D2A*

Corrélation génotype-phénotype: Autres organes



- **MKS1:**
 - atteinte buccale fréquente
 - RCIU et incurvation des os longs présents
 - Absence de malformation cardiaque

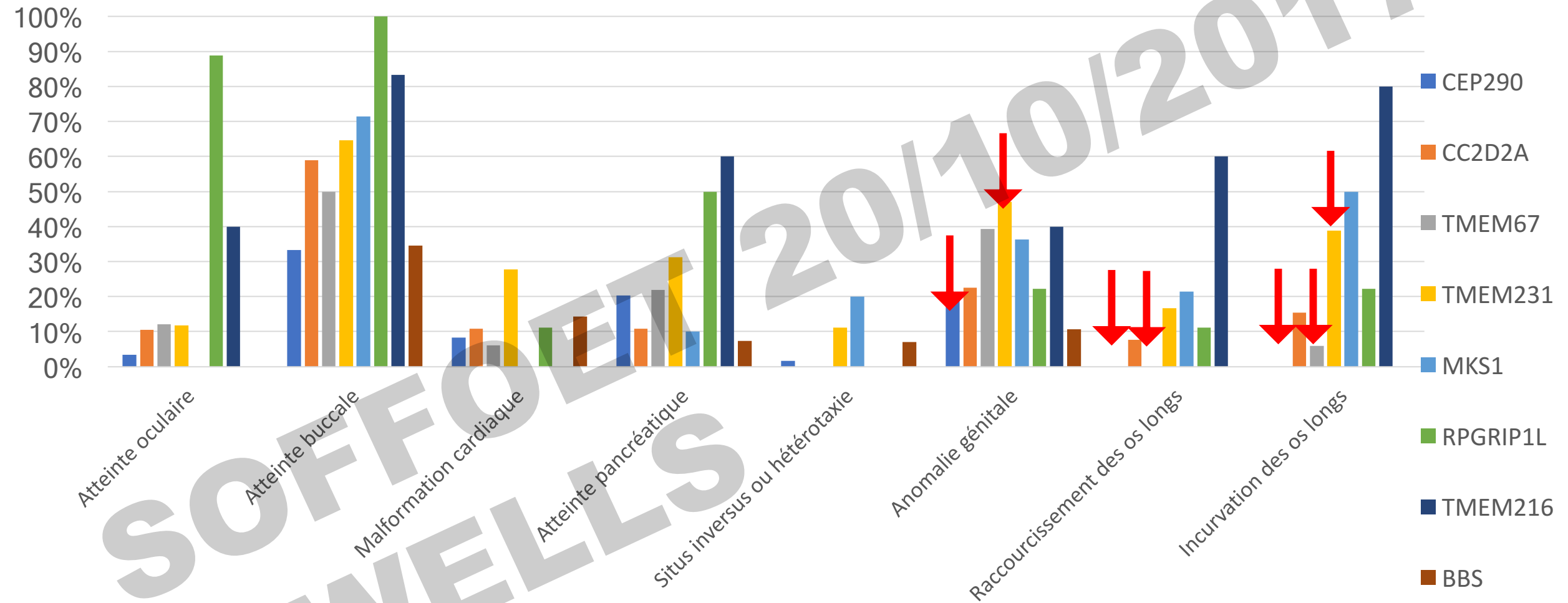
Corrélation génotype-phénotype: Autres organes



- ***RPGRIP1L* et *TMEM216*:**

- atteinte buccale, oculaire et pancréatique fréquente
- atteinte squelettique fréquente pour *TMEM216*

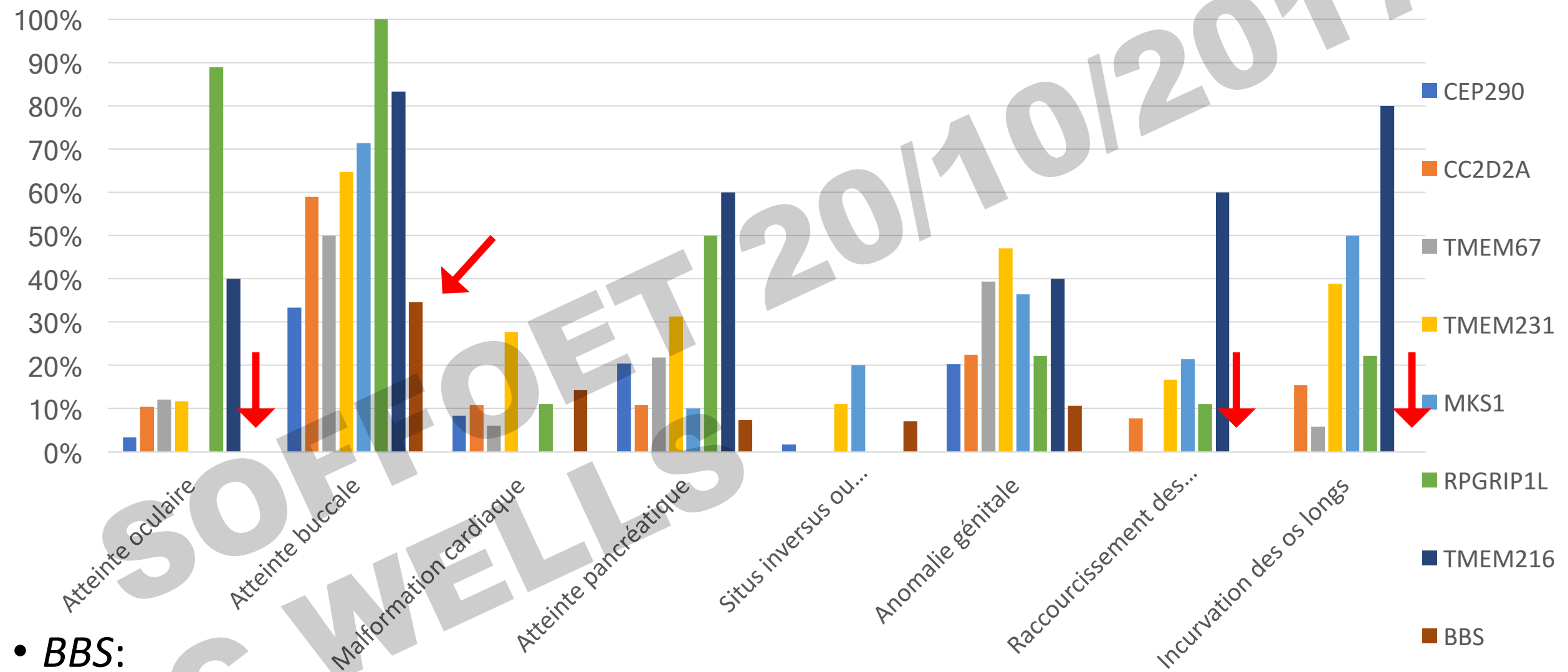
Corrélation génotype-phénotype: Autres organes



- **TMEM67 et CEP290:**
 - absence d'atteinte osseuse et de fente labio-palatine
 - **CEP290:** atteinte génitale organes génitaux féminins

- **TMEM231:**
 - Atteinte osseuse: RCIU et incurvation des os longs
 - atteinte génitale organes génitaux masculin

Corrélation génotype-phénotype: Autres organes



- **BBS:**
 - Pas d'atteinte osseuse ni oculaire, pas de fente labio-palatine ou palatine

Résumé

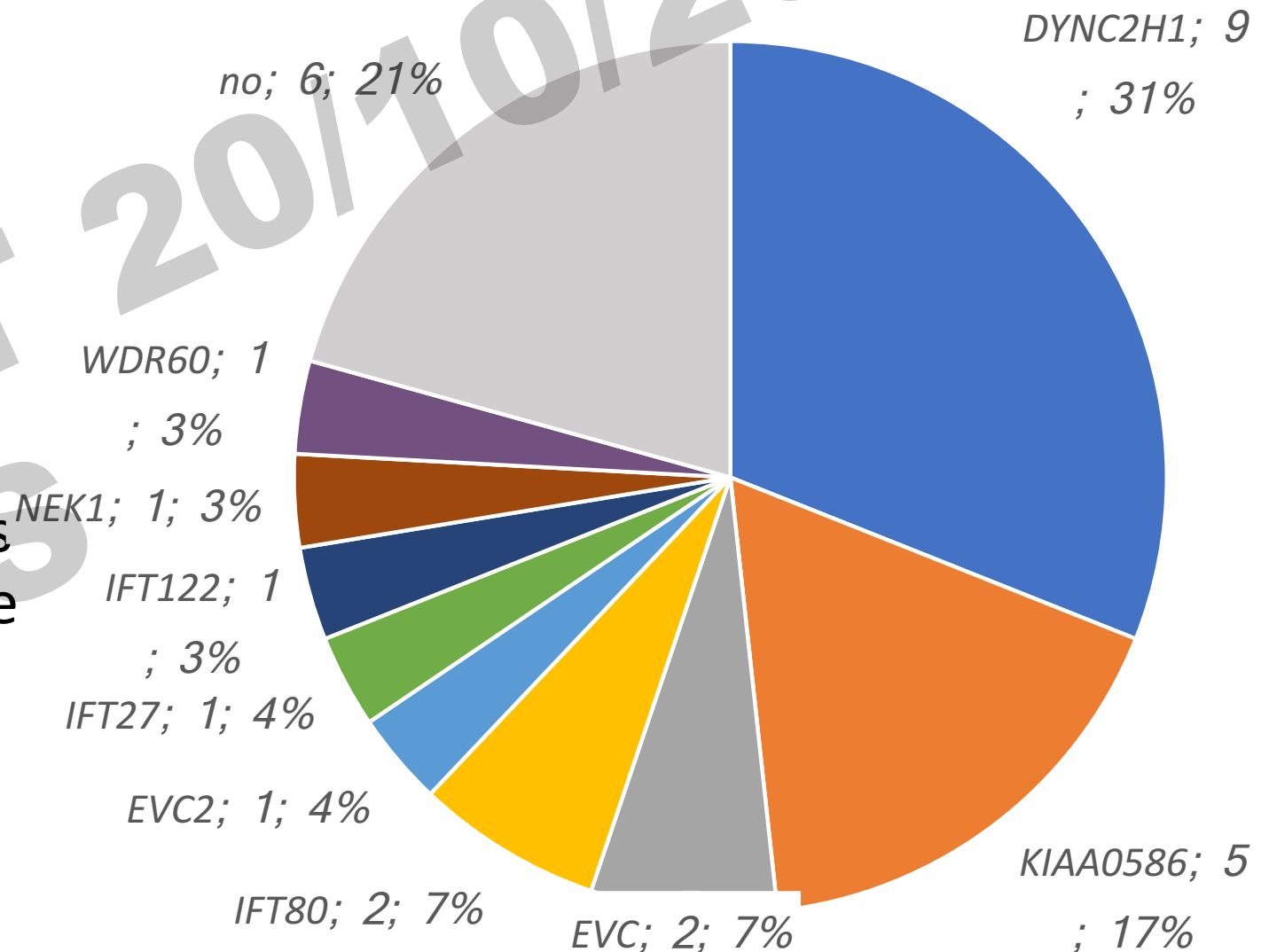
Gène	AFTN	Reins polykystiques	Prolifération des voies biliaires	Polydactylie post-axiale
<i>MKS1</i>	constante	constante	constante	quasi-constante
<i>RPGRIP1L</i>	quasi-constante	constante	constante	quasi-constante
<i>TMEM216</i>	constante	constante	constante	constante
<i>CEP290</i>	≈60%	≈95%	≈70%	≈35%
<i>TMEM67</i>	≈60%	≈95%	≈90%	<10%

- Age d'IMG:
 - ↘ foetus mutés *MKS1* (15,43 SA) et *RPGRIP1L* (17,89 SA)
 - ↗ foetus mutés dans gènes de *BBS* (23,79 SA)

Ciliopathies squelettiques

- 29 fœtus de 24 familles
- Rendement diagnostique: 76%

=> *DYNC2H1* gène le plus fréquemment muté chez les fœtus atteints de ciliopathie squelettique de cette cohorte

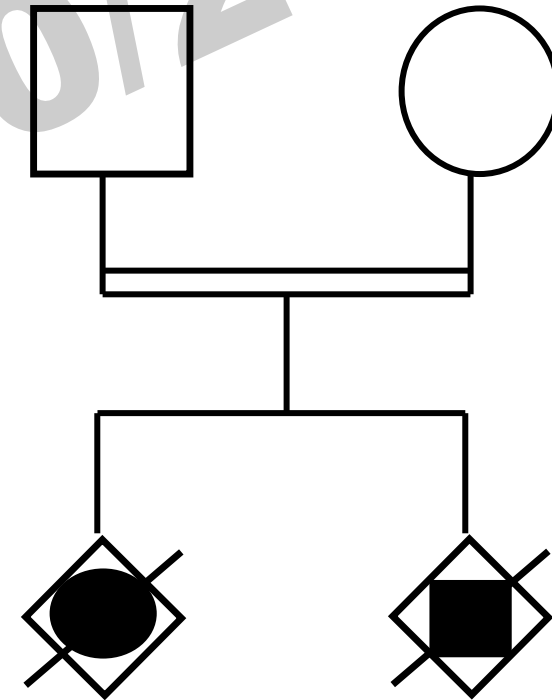


Syndrome Acrocalleux et Hydrolethalus

- 19 foetus de 13 familles
- Rendement diagnostique: 18,18%

⇒ *KIF7* et *KIAA0586*

Extension du phénotype de *KIAA0586*



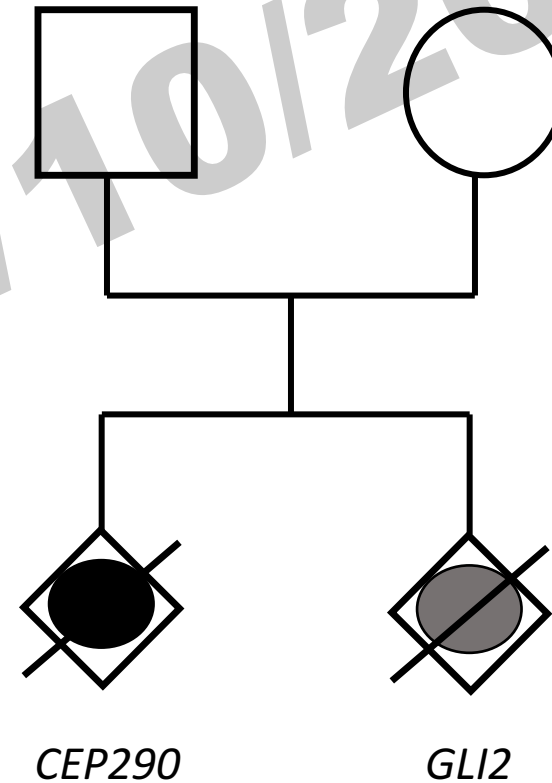
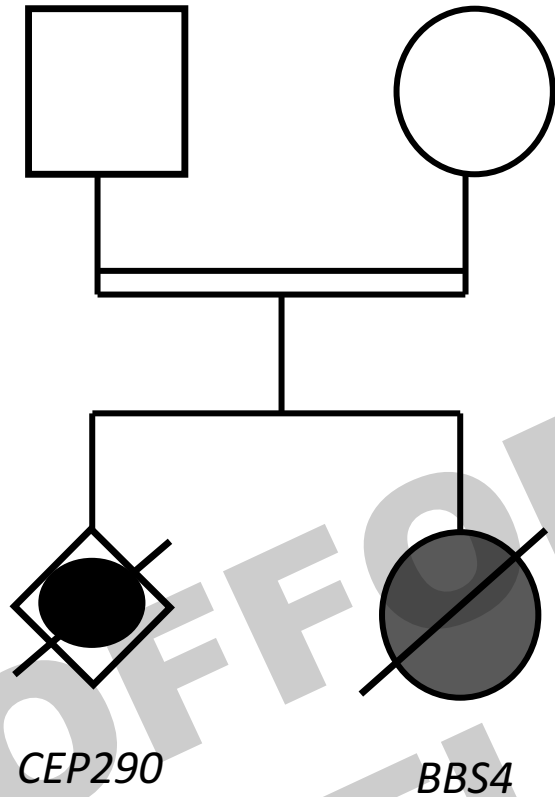
Hydrocéphalie
PDPostA MS G
PDPréA bilatérale MI
Ailes iliaques larges
Fente palatine
Hernie diaphragmatique

Hydrocéphalie
PDPostA bilatérale MI
Agénésie claviculaire
Fente labiopalatine
bilatérale

Dysplasie réno-hépatopancréatique

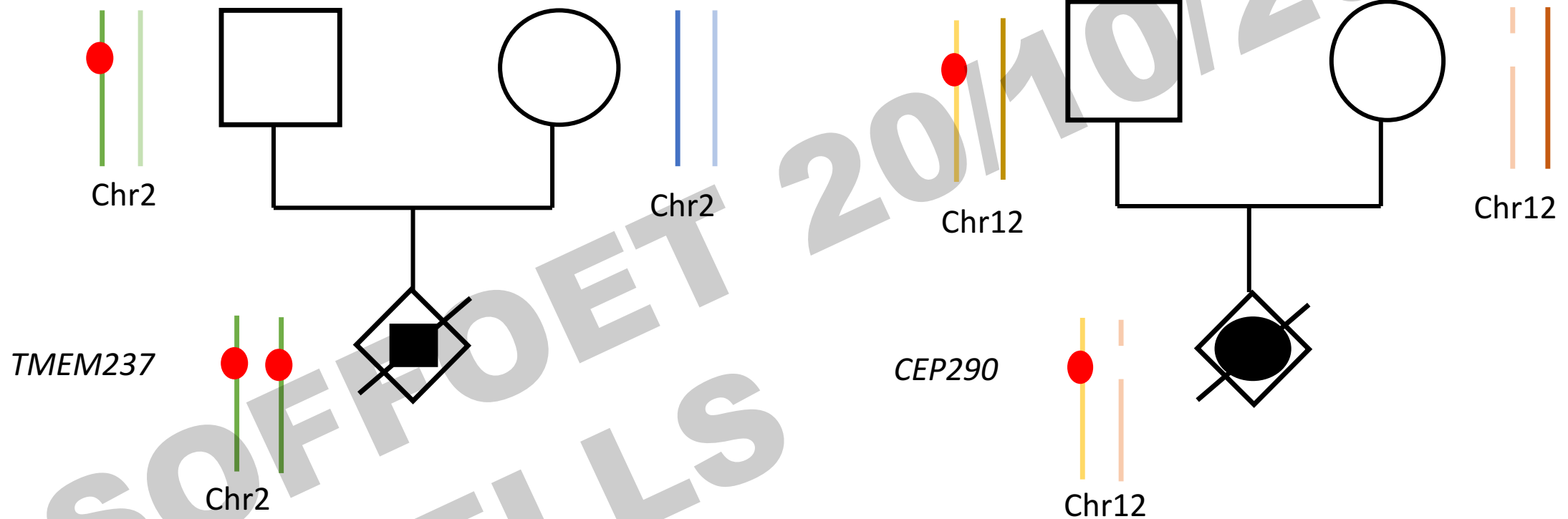
- 8 foetus de 8 familles
- Rendement diagnostique: 100%
=> *NPHP3* (3 cas) et *NEK8* (3 cas)
- Deux nouveaux gènes:
 - *ANKS6*: décrit dans la néphrophtise avec atteinte hépatique et cardiaque (Czarnecki et al., *Nat Commun.* 2015)
 - *INVS*: néphrophtise avec insuffisance rénale précoce, quelques cas de situs inversus (Otto et al., *Nat Genet.*, 2015)

Conseil génétique: familles discordantes



=> Faire l'analyse moléculaire des récidives et des foetus précédents surtout si phénotype discordant

Conseil génétique: anomalies chromosomiques



=> Faire l'étude de la ségrégation

Perspectives

- Comprendre la variabilité phénotypique:
 - Inter-familiale:
 - Lié au gène
 - Lié au type de mutation (troncante ou faux-sens)
 - Intra-fratrie:
 - Effet additif de variants à effet modificateur
- Expliquer les cas négatifs:
 - Cas avec une mutation déjà identifiée:
 - Mutation:
 - non couverte
 - introniques profonde
 - dans les régions régulatrices
 - RT-PCR pour révéler les mutations ayant un impact sur l'épissage
 - Nouvelle analyse du ciliome
 - Nouveaux gènes: séquençage de l'exome ou du génome

Institut IMAGINE
Genomics and Bioinformatics

Patrick Nistchke
Christine Bole-Feysot
Nicolas Cagnard

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

 UNIVERSITÉ
PARIS DESCARTES

INSERM U1163

Tania Attie-Bitach
Sophie Thomas
Kevin Piquand
Nadia El Khartoufi
Amale Ichkou
Stanislas Lyonnet
Ferechté Razavi
Michel Vekemans

Lekbir Baala
Houda Karmous
Soumaya Mougou-Zrelli
Audrey Putoux
Caroline Alby
Marine Legendre

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

GIS
Institut des
maladies
rares

Agence Nationale de la Recherche
ANR

Sophie Saunier
Valérie Cormier Daire
Christel Thauvin-Robinet