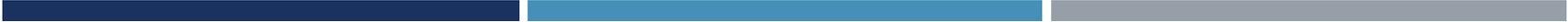


# DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE DES PATHOLOGIES RÉNALES

Laurence MICHEL – CALEMARD

Pathologies Rénales et Osseuses  
Service de Biochimie Biologie Moléculaire  
HCL



# PLACE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE

## ➤ **Après la fœtopath**

- Confirmation (ou non) du diagnostic évoqué
- Mise en évidence du gène et des variants impliqués
- Préparation d'un futur DPN

## ➤ **Avant la fœtopath**

- Grossesse en cours, signes d'appel échographiques (SAE)
- Mise en évidence du gène et des variants impliqués
- Confirmation fœtopath si IMG +++ (insister auprès des parents)

**Important : tissu rénal et/ou hépatique cryopréservé +++**

# DPN SUR SIGNES D'APPEL ÉCHOGRAPHIQUES

## ➤ Demandes souvent faites après l'écho T2

**reins hyperéchogènes, néphromégalie**

**CAKUT (hypodysplasies, agénésies...)**

**anomalie de la quantité de LA (oligo-anamnios)**

**autres signes d'orientation**

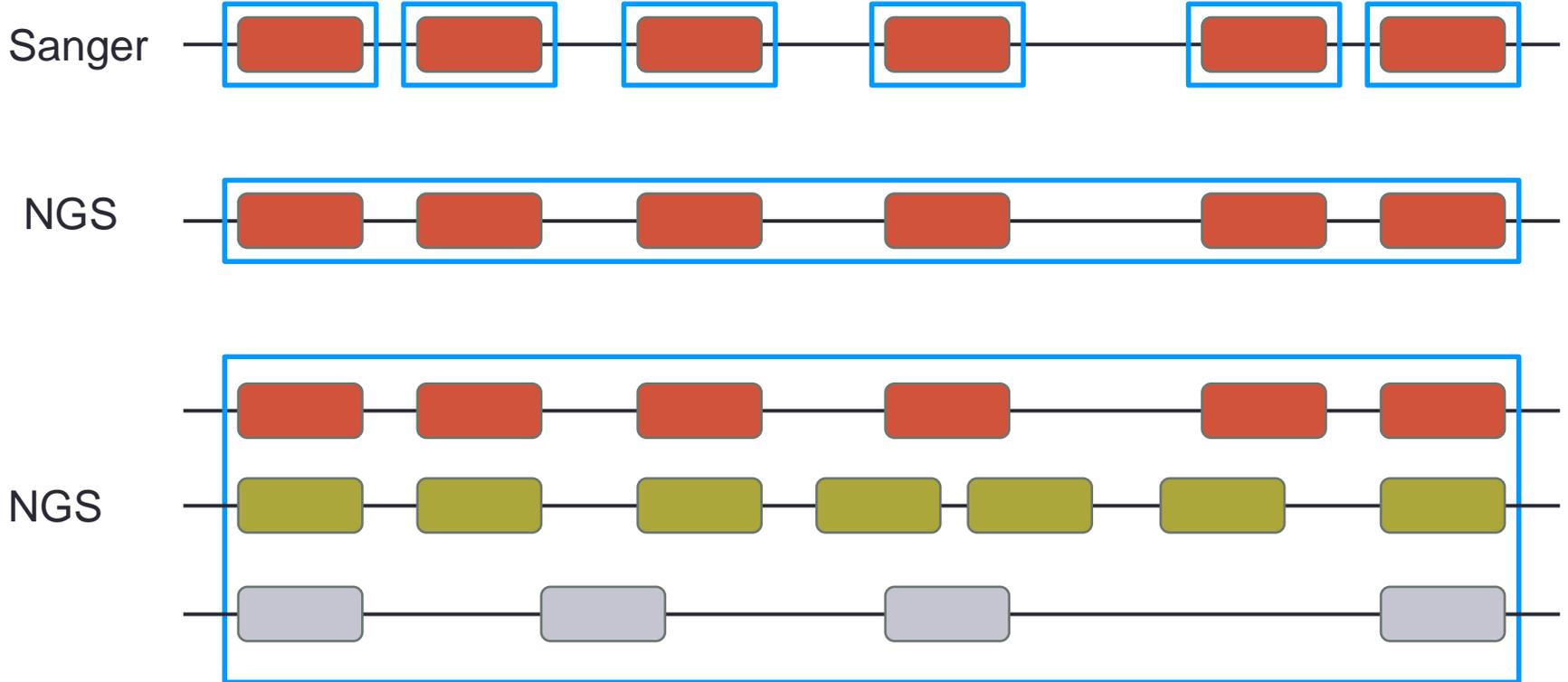
## ➤ Enquête génétique (arbre généalogique +++)

**atcd familiaux**

**consanguinité parentale**

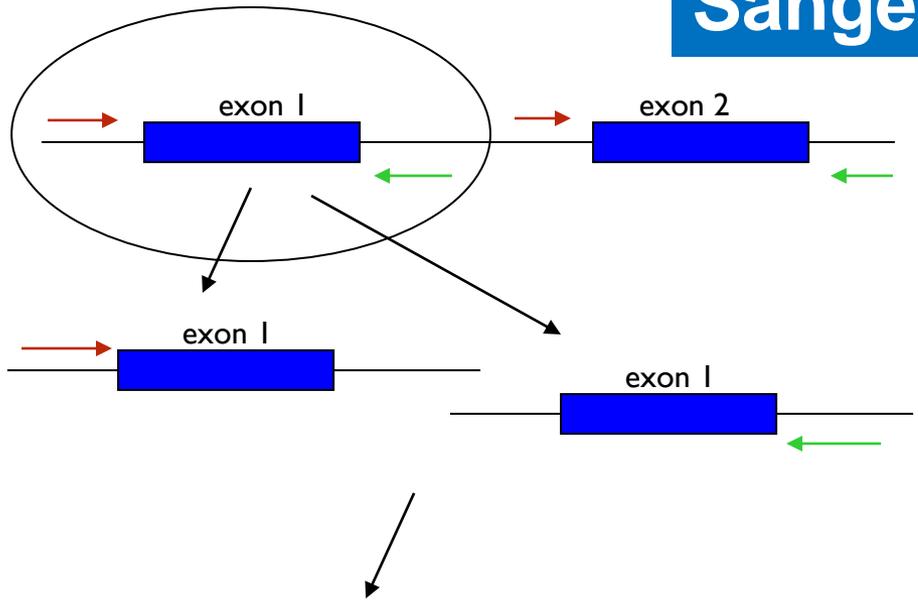
**écho parents**

# SÉQUENÇAGE ÉVOLUTION / RÉVOLUTION

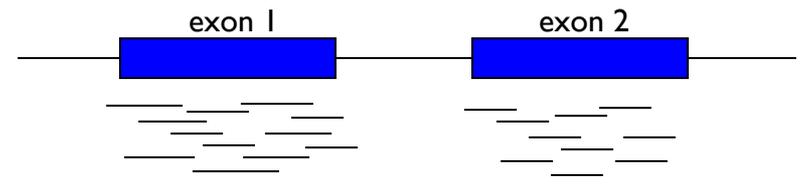
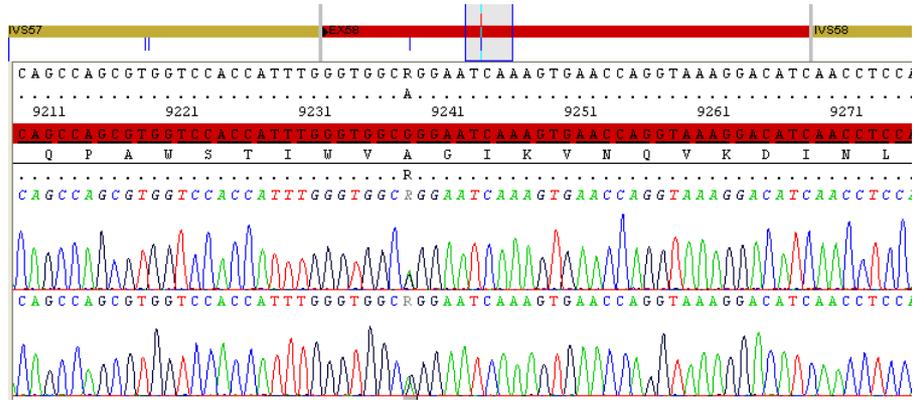


**Panels de gènes**  
**Exomes WES**  
**Génomes WGS**  
**RNAseq**

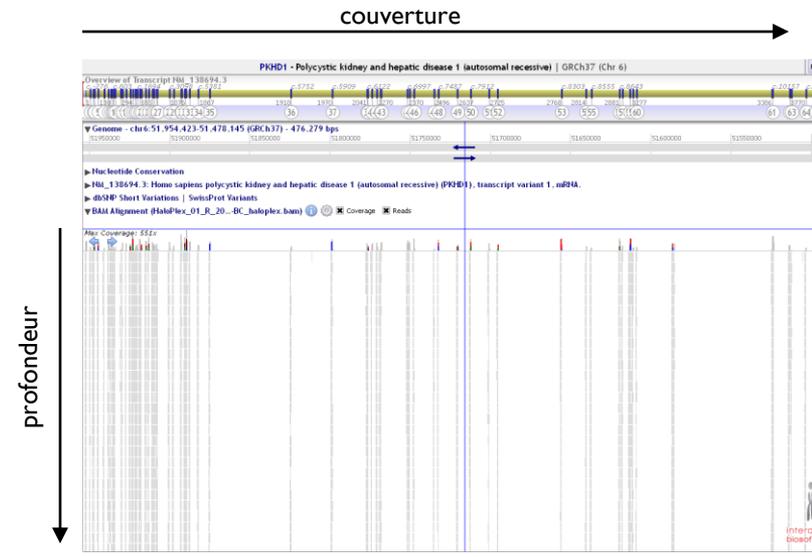
# Sanger / NGS



alignement des séquences sens et antisens sur séquence de référence

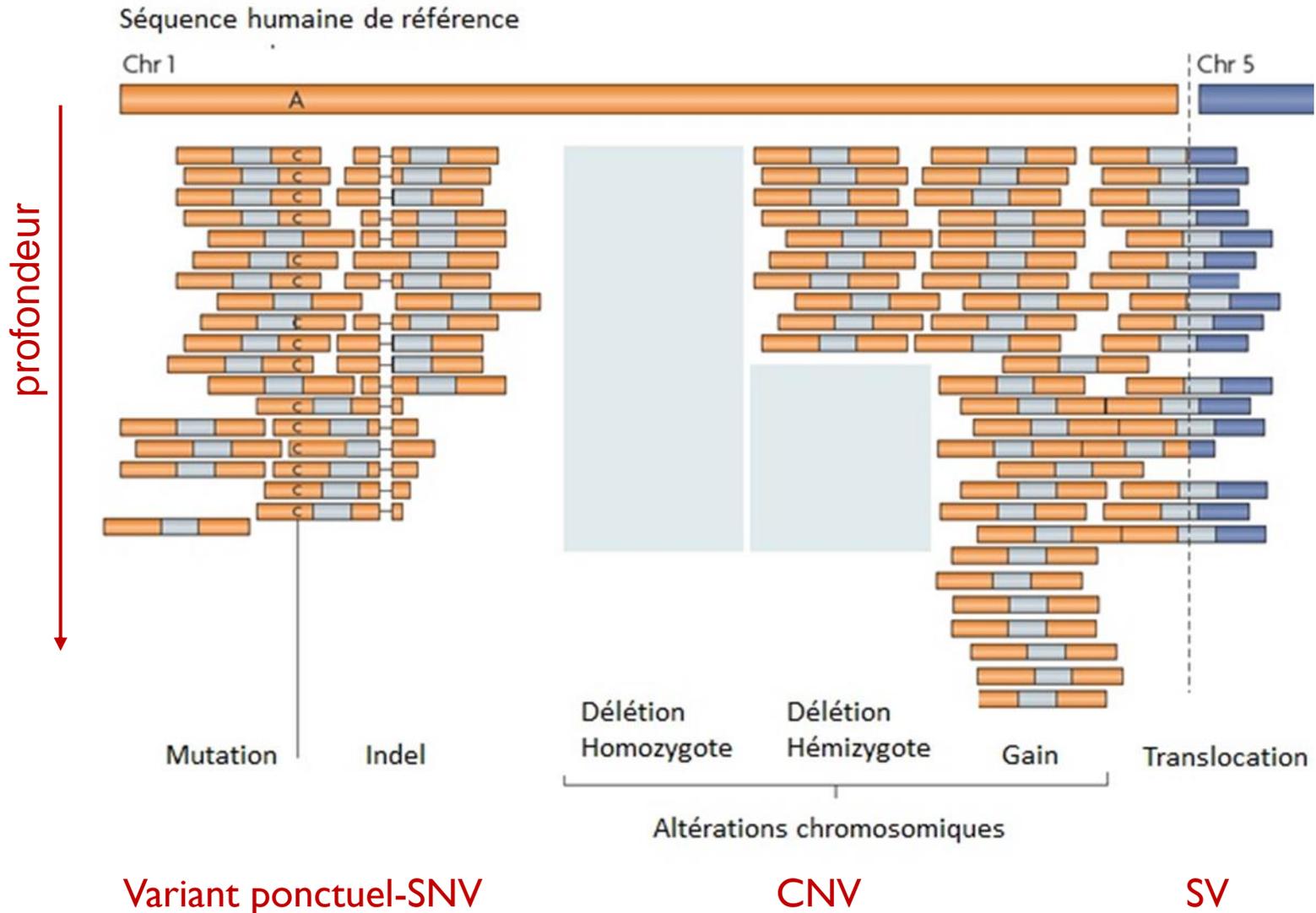


Alignement des reads sur séquence de référence



# analyse informatique des données

couverture



# Analyse des données

- type de variant
- interrogation des bases de données
- analyse *in silico*
- Analyses post génomiques (ARN, protéine...)

## Classification ACMG

<b>Classe 1</b>	<b>bénin</b>
<b>Classe 2</b>	<b>probablement bénin</b>
<b>Classe 3</b>	<b>VSI (VOUS)</b>
<b>Classe 4</b>	<b>probablement pathogène</b>
<b>Classe 5</b>	<b>pathogène</b>

# PANELS NÉPHROGÉNÉTIQUE HCL

## Panel « reins fœtaux hyperéchogènes »

*ALG8, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, C8orf37, CEP290, CYP24A1, HNF1B, IFT140, INVS, MKKS, NEK8, NPHP1, NPHP3, PKD1, PKD2, PKHD1, SLC34A1, SLC34A3, TMEM67, TRIM32, TTC8*

## Panel « CAKUT »

*ACE, AGT, AGTR1, EYA1, GREB1L, HNF1B, NEK8, PAX2, PBX1, REN, SALL1, SIX1, SIX5, UMOD, WNT4*

Panel « reins kystiques de 1<sup>ère</sup> intention »

Panel « ADPKD »

Panel « ADTKD »

Panel « NPHP »

Panel « BBS »

Panel « dysgénésie tubulaire rénale »

Panel « syndrome d'Alport »

Panel « syndromes néphrotiques »

Panel « Lithiases »

Panel « IRC d'origine indéterminée »

Panel étendu « reins kystiques » = reins kystiques 1 + NPHP + BBS

## EVOLUTION DES DPN-SAE DANS NOTRE LABORATOIRE REINS FŒTAUX HYPERÉCHOGÈNES / CAKUT

année	technique	nombre	positif	IMG	DNN
2012	Sanger	4	1	1	0
2013	Sanger	3	2	0	0
2014	Sanger>NGS	6	4	1	2
2015	NGS-ampliseq	3	2	1	0
2016	NGS-ampliseq	3	1	0	0
2017	NGS-capture V1	13	9	6	0
2018	NGS-capture V1>V2	8	4	2	1
2019	NGS-capture V2	12	9	7	1
2020	NGS-capture V3	14	9	5	1
2021	NGS-capture V4	27	13	4	1
2022	NGS-capture V4>V5	24	14	2	0
2023	NGS-capture V5	32	16	2	0
2024	NGS-capture V5	22	6	0	1
<b>total</b>		<b>171</b>	<b>90</b>	<b>31</b>	<b>6</b>

Rendement diagnostique global

53 %

Reins fœtaux hyperéchogènes

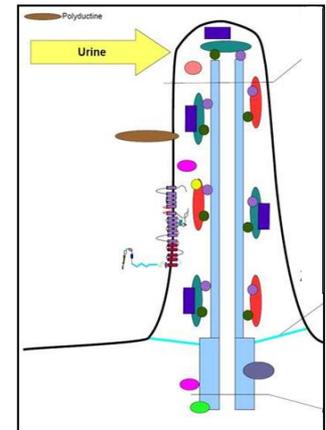
58 %

CAKUT

23 %

# Polykystose Rénale Autosomique Récessive (ARPKD)

- **1 seul gène *PKHD1* (67 exons)**  
**Si 2 variants « tronquants » : DNN presque 100%**
- **Hétérogénéité phénotypique**  
formes sévères : décès néonatal 30 % des cas  
formes modérées : survivants mais peuvent avoir une IRT précoce  
formes hépatiques isolées ou prédominantes (FHC)  
variabilité intra-familiale modérée
- **Protéine transmembranaire localisée au niveau du cil**  
**Fibrocystine/Polyductine (1 passage transmembranaire)**
- **Diagnostic anténatal**  
Echo T2, gros reins hyperéchogènes +/- oligoamnios
- **Aspect anapath typique**  
reins dilatation du système collecteur bilatérale et symétrique  
fibroadénomatose biliaire constante



# DPN-SAE PKHD1 - ARPKD

**17** positifs

Evolution péjorative en général **10** IMG  
**5** DNN

Si **2 variants tronquants** décès néonatal dans **99,9%** des cas

**2** ayant survécu (diagnostic T3, néphromégalie, oligoamnios)

- réanimation néonatale pour détresse respiratoire, pneumothorax, HTA, fonction rénale N
- bonne évolution, HTA débutante, fibrose hépatique

Ces 2 enfants portent au moins 1 variant non tronquant

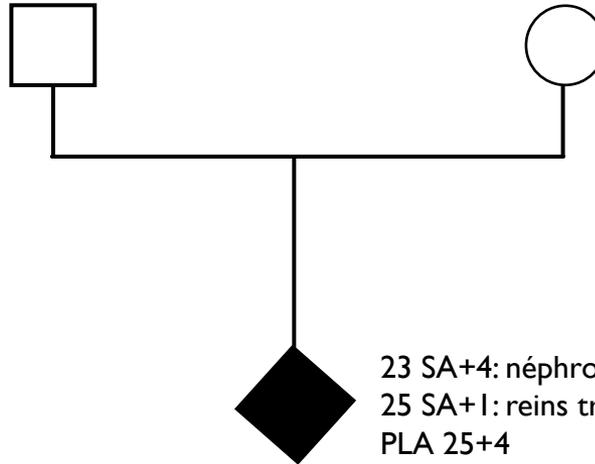
**Difficulté pour évaluer la sévérité des variants non tronquants**

Nécessité de bases de variants et de cohortes de patients

# Polykystose Rénale Autosomique Récessive (ARPKD)

Père : échographie normale

Mère : échographie normale



23 SA+4: néphromégalie bilatérale, LA normal  
25 SA+1: reins très volumineux, dédifférenciés, oligoamnios  
PLA 25+4

NM\_138694.4(PKHD1):c.9689del p.(Asp3230Valfs\*34)

Fœtus homozygote pour un variant tronquant

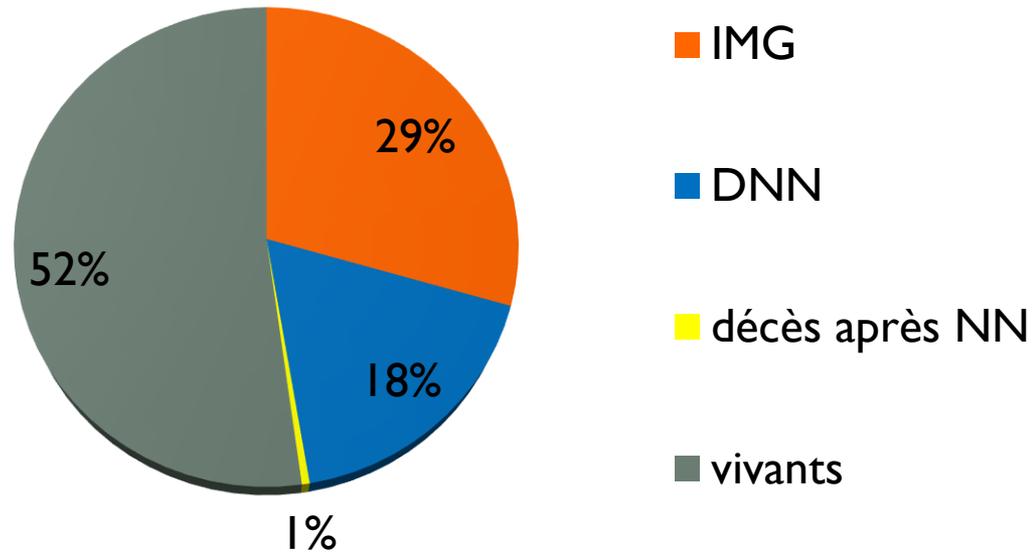
Prédiction d'un phénotype sévère avec DNN > proposition IMG

Refus IMG > naissance 34SA, garçon décédé en salle d'accouchement

**DPN ciblé précoce pour les futures grossesses**

# Polykystose Rénale Autosomique Récessive Gène *PKHD1*

## ARPKD



**510** patients / **426** familles

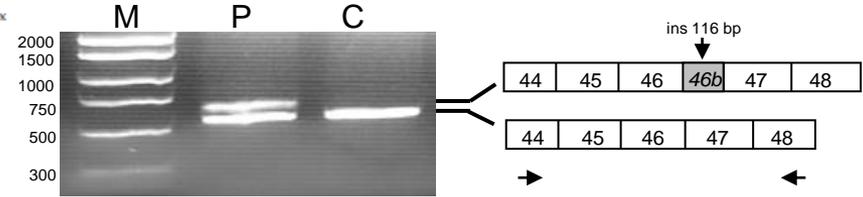
# Mise en évidence d'une nouvelle mutation sur l'ARN Extrait à partir de rein fœtal

Clin Genet 2009; 75: 203-206  
Printed in Singapore. All rights reserved

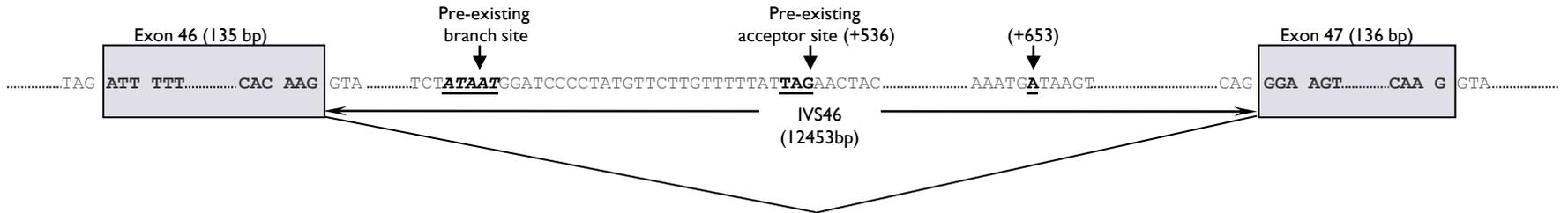
© 2008 The Authors  
Journal compilation © 2008 Blackwell Munksgaard  
CLINICAL GENETICS  
doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01106.x

## Letter to the Editor

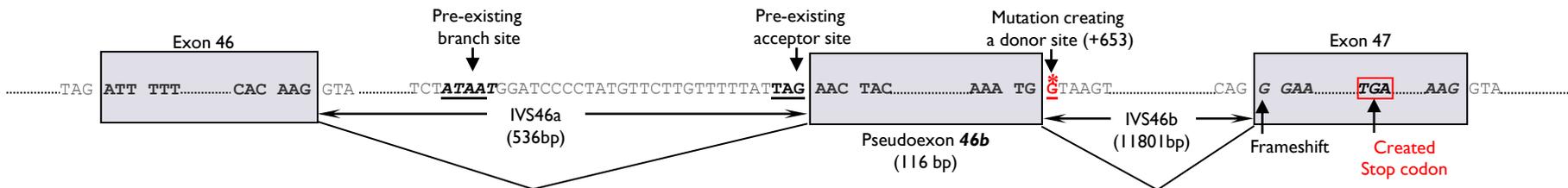
Pseudoexon activation in the *PKHD1* gene: a French founder intronic mutation IVS46+653A>G causing severe autosomal recessive polycystic kidney disease



### NORMAL SPLICING



### PSEUDOEXON ACTIVATION



# HNFB (TCF2)

JASN 2007

Anomalies of the *TCF2* Gene Are the Main Cause of Fetal Bilateral Hyperechogenic Kidneys

Stéphane Decramer,<sup>\*¶</sup> Olivier Parant,<sup>†</sup> Sandrine Beaufile,<sup>‡</sup> Séverine Clauin,<sup>‡</sup> Cécile Guillou,<sup>¶</sup> Sylvie Kessler,<sup>†</sup> Jacqueline Aziza,<sup>§</sup> Flavio Bandin,<sup>\*¶</sup> Joost P. Schanstra,<sup>\*</sup> and Christine Bellanné-Chantelot<sup>||</sup>

Impliqué dans les **reins fœtaux hyperéchogènes (30 % ?)**  
**Syndrome RCAD, CAKUT, ADTKD**

**Délétion complète** du gène (del 17q12) + gènes contigus

**Variants ponctuels**

**AD, de novo** fréquent mais **pénétrance incomplète et expressivité variable (PIEV)**

**Diabète MODY5, retard psychomoteur, autisme,  
Hyperuricémie, hypomagnésémie, bilan hépatique perturbé  
Anomalie tractus génital (utérus, épiddyme...)**



**Fœtopath (devrait être rare) : pancréas et tractus génital**

# HNFB ANTÉNATAL

**28** positifs 15 délétions complètes (CNV)  
13 variants ponctuels (SNV)

Transmission

17 *de novo*

7 hérités d'un parent souvent considéré asymptomatique

4 ségrégations non réalisées

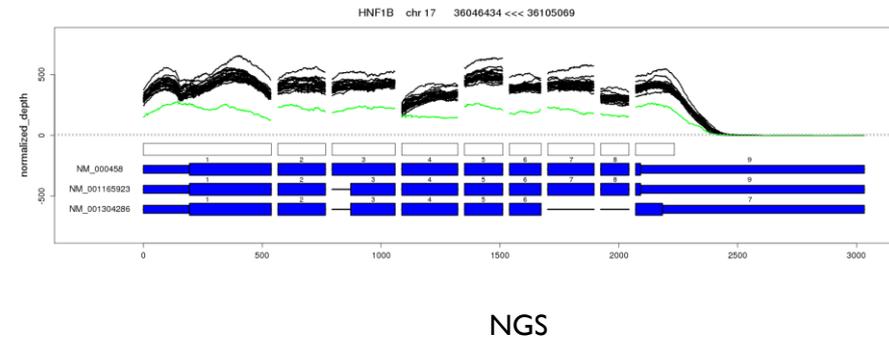
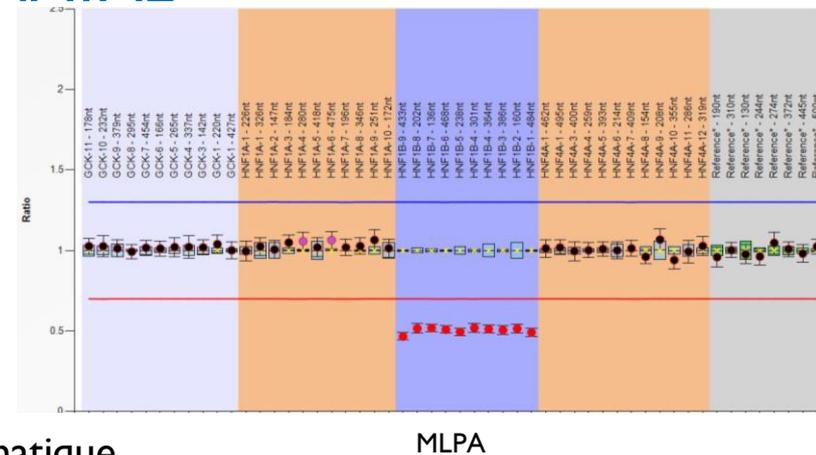
Phénotype variable

reins hyperéchogènes et/ou CAKUT

LA normal en général, parfois hydramnios

**26** Grossesses poursuivies

**2** IMG pour oligoamnios ou  $\beta$ 2-microglobuline élevée



**Conseil génétique compliqué (variabilité phénotypique, pénétrance incomplète)**

**Décision d'IMG seulement sur évolution péjorative**

# HNF1B (TCF2)

## Bilan global de notre cohorte

**279** patients appartenant à **221** familles

### Génotypes

152 délétions complètes	68,8%
68 variants ponctuels (SNV)	30,8%
1 duplication partielle	0,4%

**130** patients avec signes en anténatal 46,6%

**17** IMG, **2** décès périnataux 6,8%

### Transmission

- 81 *de novo*
- 42 hérités d'un parent
- 98 ségrégations non réalisées

### Phénotypes très variables

- Reins fœtaux hyperéchogènes
- CAKUT, RCAD
- ADTKD, reins kystiques

# CAKUT

## Malformations résultant d'un défaut de morphogénèse du rein et/ou des voies urinaires

Agénésie rénale  
Hypodysplasie  
Dysplasie multikystique  
Hydronéphrose  
Anomalie de la jonction  
Megauretère  
Duplication urétérale  
Reflux vésico urétéral  
Valves de l'urètre postérieur

Causes environnementales : diabète maternel

Causes génétiques (ATCD familiaux ++)

- CNV et aneuploïdie
- Formes monogéniques minoritaires (10-15% des formes avec au moins atteinte touchant les parenchymes des deux reins)

**15-20 % des anomalies détectées en prénatal**

**40-50 % des enfants avec maladie rénale chronique**

**<20% avec diagnostic moléculaire**

Heidet JASN 2017: cohorte 204 CAKUT

4.4 % **HNFI1B**

4.4 % **PAX2**

2.5 % **EYA1**

2.5 % **PBX1**

3.8 % autres gènes

# CAKUT DPN-SAE

18 demandes

5 (28 %) diagnostics positifs

3 *PAX2*

1 *IMG*

2 enfants nés, bilan néphro rassurants, FO à suivre

1 *HNF1B*

*IMG* sur  $\beta$ 2-microglobuline élevée

1 *SALL1*

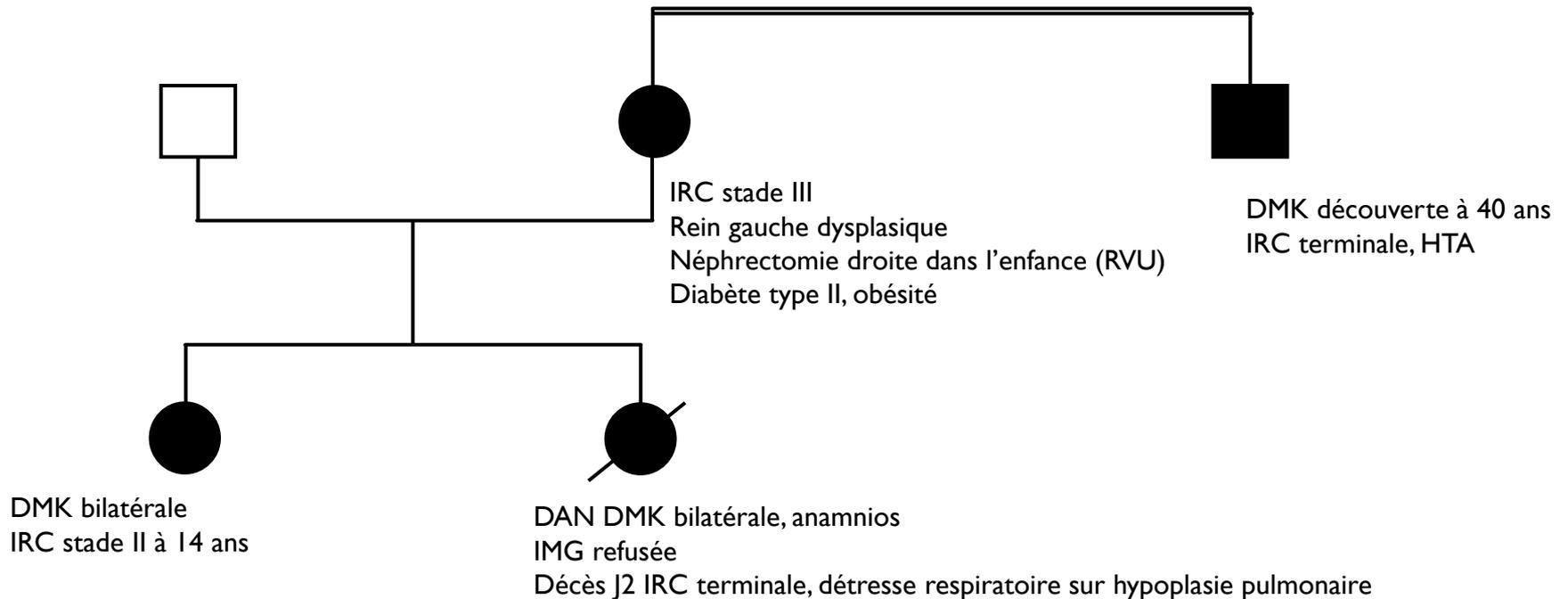
enfant né, IR sévère néonatale sur hypoplasie sévère, signes extra-rénaux ?

Mauvais rendement diagnostique

Variabilité phénotypique intra familiale et pénétrance incomplète  
peut faire découvrir une pathologie familiale méconnue

# PAX2

## Syndrome rein colobome

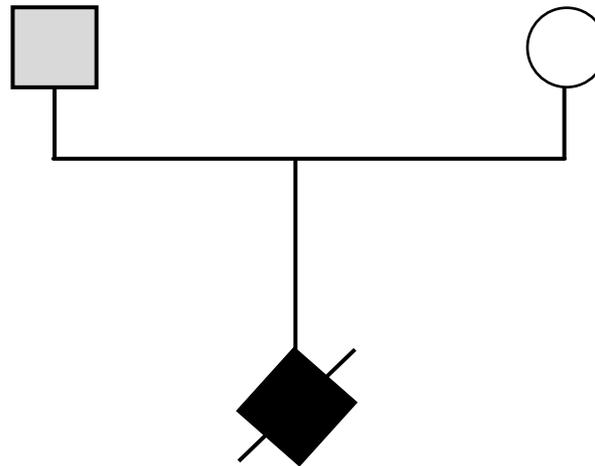


NM\_003990.4(PAX2):c.76dup p.Val26Glyfs\*28

# GREBIL

**Gène découvert simultanément par 2 équipes en 2017**  
**Ajout à notre panel CAKUT en 2018**

Rein unique



MFIU 36SA

Agénésie rénale bilatérale, anamnios complet

Fœtopath : garçon , RCIU harmonieux, Potter, agénésie rénale,

Hypoplasie pulmonaire

NM\_001142966.2(*GREBIL*):c.3022\_3023del p.(Arg1008Ilefs\*8)

Expressivité variable > conseil génétique ?

Quelle surveillance pour les futures grossesses ?

Analyser la famille paternelle

# Dysgénésies tubulaires rénales

## Formation de l'appareil excréteur

Angiotensinogène 2 (R1 et R2) division du BU et élongation TC

Gènes du SRA            *AGT* (angiotensinogène)

AR                        *REN* (rénine)

*ACE* (enzyme de conversion)

*AGTRI* (R1 de l'angiotensine II)

Pathologie sévère du développement des tubes rénaux

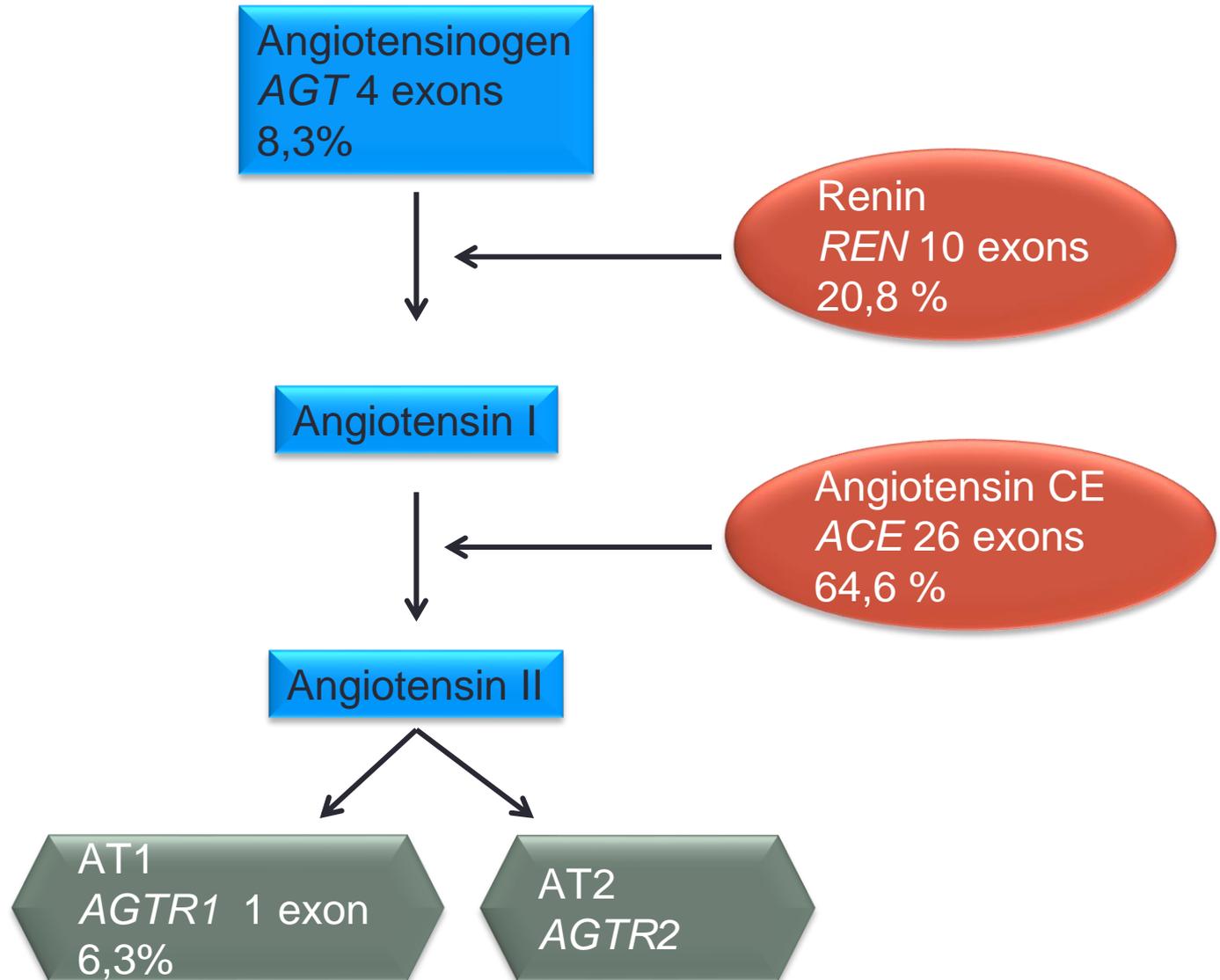
Anurie fœtale précoce > oligo-anamnios, Potter,  
défaut d'ossification (fontanelles)

Peu d'anomalie rénale ou urinaire à l'écho, fœtopath +++

Décès périnatal +++, IRC ou IRT, hypotension réfractaire

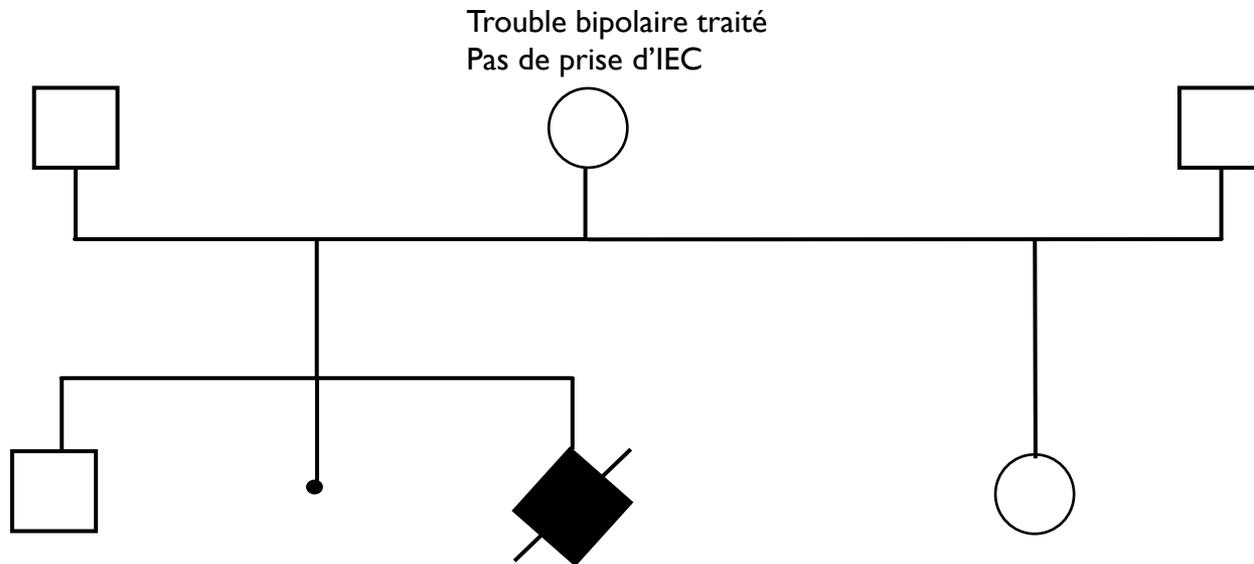
Rare (incidence non connue) mais sous-diagnostiquée ?

# Dysgénésies tubulaires rénales



# Dysgénésie tubulaire rénale

Panel DTR ACE, AGT, AGTRI, REN



Anamnios, reins hyperéchogènes dédifférenciés

IMG 27 SA+3

Fœtopath : fœtus féminin, dysmorphie faciale, élargissement fontanelle postérieure

Hypertrophie rénale bilatérale non kystique de type cérébroïde

Histologie DTR

NM\_000789.3(ACE):exon 5 **c.798C>A p.(Tyr266\*)** + exon 1 **c.38\_49del p.(Leu13\_Leu16del)**

2 variants pathogènes connus

Vérifier la ségrégation parentale

**DPN ciblé précoce pour les futures grossesses**

# ACE - forme modérée

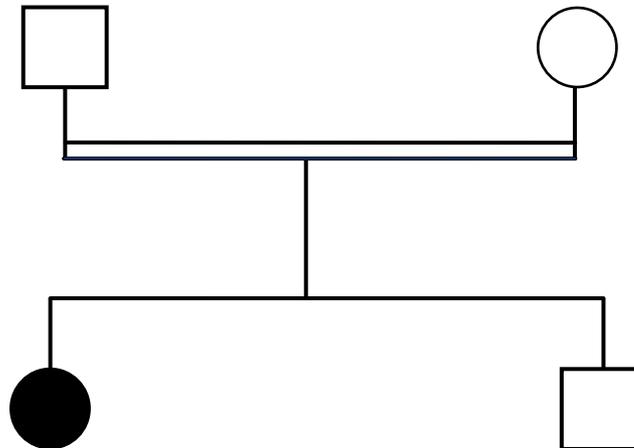
Pediatric Nephrology (2020) 35:1125–1128  
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04524-4>

BRIEF REPORT



Bi-allelic mutations in renin-angiotensin system genes, associated with renal tubular dysgenesis, can also present as a progressive chronic kidney disease

Marc Fila<sup>1</sup> · Vincent Morinière<sup>2</sup> · Philippe Eckart<sup>3</sup> · Joelle Terzic<sup>4</sup> · Marie-Claire Gubler<sup>5</sup> · Corinne Antignac<sup>2,5</sup> · Laurence Heidet<sup>6</sup> 



IR légère  
Hypoplasie rénale  
Anémie  
Maladie goutteuse avec hyperuricémie sévère traitée

NM\_000789.3(ACE):c.38\_43del p.(Leu13\_Leu14del) +/+

# Polykystose Rénale Autosomique Dominante

Rarement diagnostiquée en anténatal

Possibilité de formes prénatales rares si mutation additionnelle

BASIC RESEARCH

www.jasn.org

## Mutations in Multiple PKD Genes May Explain Early and Severe Polycystic Kidney Disease

Carsten Bergmann,<sup>\*,†</sup> Jennifer von Bothmer,<sup>†</sup> Nadina Ortiz Bröchle,<sup>†</sup> Andreas Venghaus,<sup>†</sup>

2011

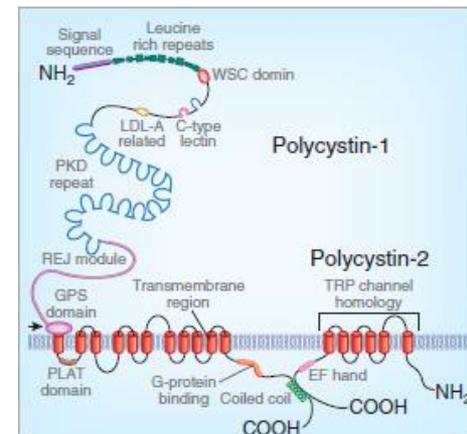
BRIEF COMMUNICATION

www.jasn.org

## Comprehensive *PKD1* and *PKD2* Mutation Analysis in Prenatal Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Marie-Pierre Audrézet,<sup>\*</sup> Christine Corbiere,<sup>†</sup> Said Lebbah,<sup>†</sup> Vincent Morinière,<sup>†</sup> Françoise Broux,<sup>‡</sup>

2015



# ADPKD : les variants hypomorphes

Published in final edited form as:  
*Kidney Int.* 2009 April ; 75(8): 848. doi:10.1038/ki.2008.686.

2009

Brief Communication

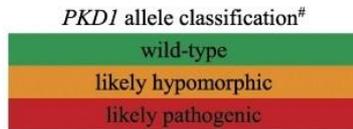
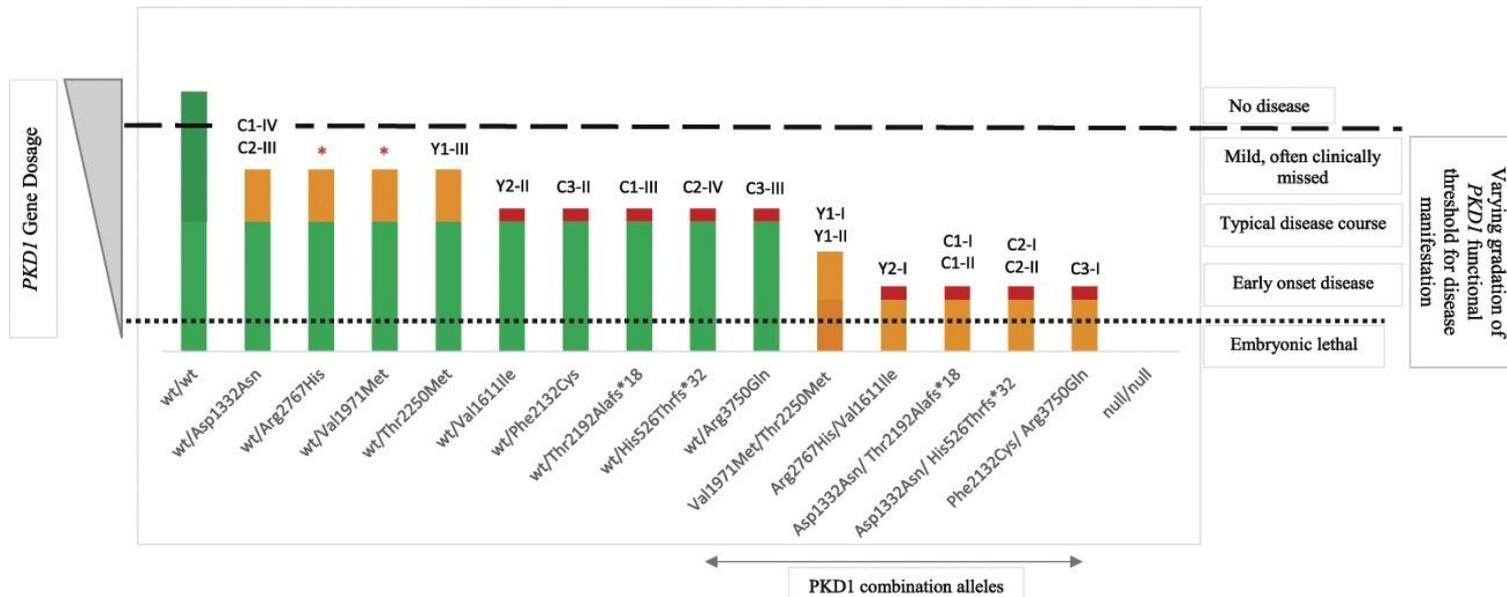
2023

## Incompletely penetrant *PKD1* alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease

Sandro Rossetti<sup>1</sup>, Vickie J. Kubly<sup>1</sup>, Mark B. Consugar<sup>1</sup>, Katharina Hopp<sup>2</sup>, Sushmita Roy<sup>3</sup>, Sharon W. Horsley<sup>4</sup>, Dominique Chauveau<sup>5</sup>, Lesley Rees<sup>3</sup>, T. Martin Barratt<sup>3</sup>, William G. van't Hoff<sup>3</sup>, W. Patrick Naudet<sup>6</sup>, Vicente E. Torres<sup>1</sup>, and Peter C. Harris<sup>1,2</sup>

## Hypomorphic *PKD1* Alleles Impact Disease Variability in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Ashima Gulati,<sup>1,2</sup> Neera K. Dahl,<sup>3</sup> Erum A. Hartung,<sup>4,5</sup> Stephanie L. Clark,<sup>4,5</sup> Asha Moudgil,<sup>1</sup> Julie Goodwin,<sup>6</sup> and Stefan Somlo<sup>3</sup>



PKD1 functional level required to form and maintain tubule structure

PKD1 functional level critical for survival

<sup>#</sup>PKD1 allele classification is based on criteria listed in Table 1  
 \*clinically inferred genotype, not tested

# ADPKD « pseudo-récessives » ou bi-alléliques DPN sur SAE

Au moins **14 cas positifs** majorité des variants dans *PKD1*

## Génotypes variés

- variant pathogène transmis par un parent (ADPKD familiale) et variant hypomorphe transmis par l'autre parent
- variant pathogène *de novo* (ou mosaïque parentale) et variant hypomorphe transmis par un parent
- variant hypomorphe transmis par chaque parent

## Evolution

- **5 IMG** sur signe de sévérité (oligo-anamnios)  
foetopath similaires : kystes rénaux intéressant tous les segments du néphron  
(y compris glomérulaires)  
fibroadénomatose biliaire
- **1 MFIU**
- **1 DNN**
- **7 naissances** évolutions souvent inconnues

## ADPKD « pseudo-récessive »



I9 SA+6 : reins volumineux, dédifférenciés, kystiques, oligoamnios  
Surveillance échographique : aggravation, reins très volumineux, anamnios

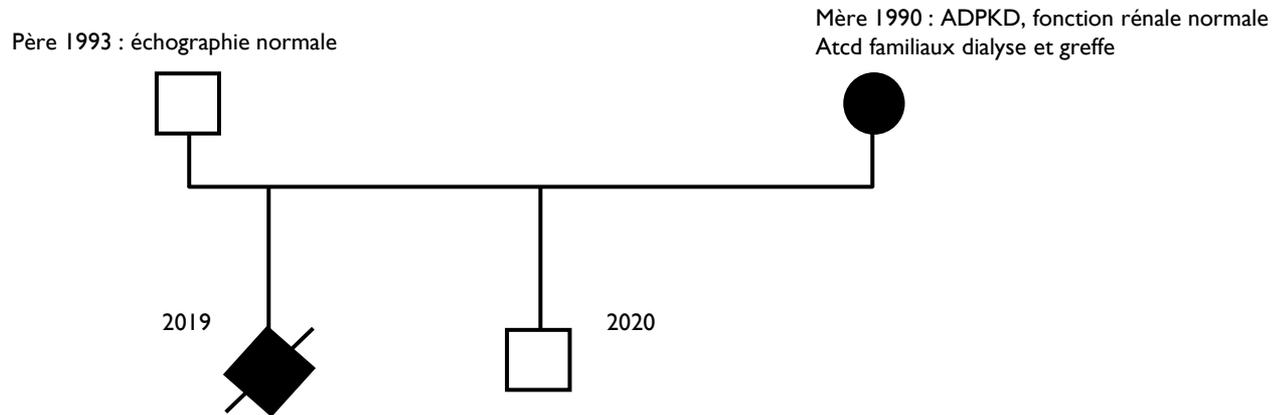
### IMG 26 + 3

Fœtopath : séquence de Potter, dilatation kystique de tous les segments du néphron  
avec dysplasie, fibro-adénomatose biliaire (ciliopathie Meckel like)

Ciliome normal

- I variant intronique délétère *PKD1* transmis par la mère
- I variant faux-sens *PKD1* inconnu transmis par le père, hypomorphe ?

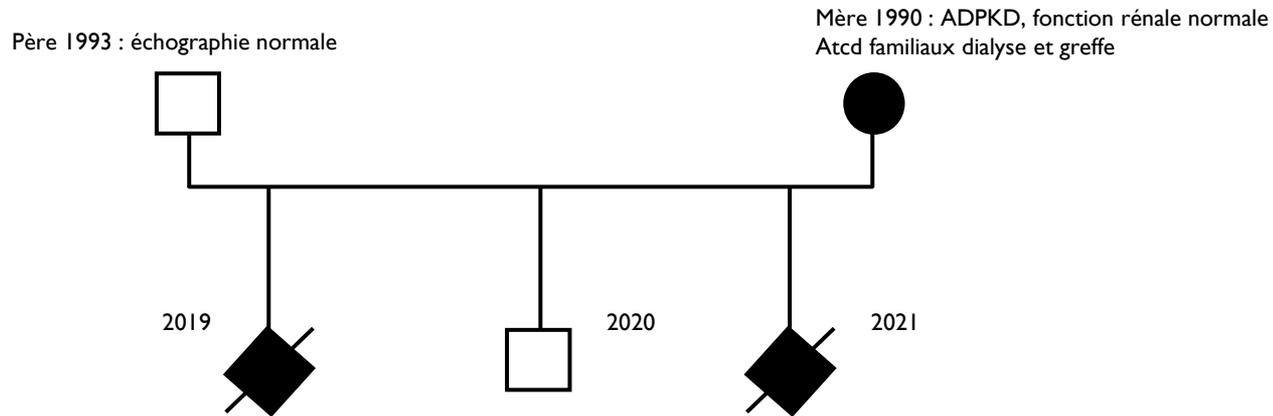
## ADPKD « pseudo-récessive »



I variant intronique délétère *PKD1* transmis par la mère  
I variant faux-sens *PKD1* inconnu transmis par le père, hypomorphe ?

Difficultés pour affirmer le caractère hypomorphe d'un variant  
évaluation pathogénicité *in silico*  
beaucoup classés bénins sur Mayo Clinic ou ClinVar  
besoin de cohortes  
pas d'étude fonctionnelle

## ADPKD « pseudo-récessive »



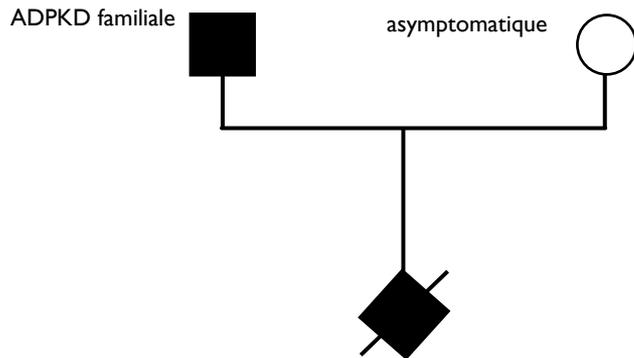
19 SA+6 : reins volumineux, dédifférenciés, kystiques, oligoamnios  
Surveillance échographique : aggravation, reins très volumineux, anamnios  
IMG 26 + 3  
Fœtopath : séquence de Potter, dilatation kystique de tous les segments du néphron avec dysplasie, fibro-adénomatose biliaire (ciliopathie Meckel like)  
Ciliome normal

14 SA+3 : gros reins hyperéchogènes, génotype identique  
**IMG 17 + 5**

Fœtopath : distension abdo avec reins volumineux, séquence de Potter sur oligoamnios, reins kystiques (glomérules et tubes), lésions de fibroadénomatose biliaire

| variant intronique délétère *PKD1* transmis par la mère  
| variant faux-sens *PKD1* inconnu transmis par le père, **hypomorphe**

# ADPKD « pseudo-récessive »



17 SA reins très volumineux, mal différenciés, kystiques

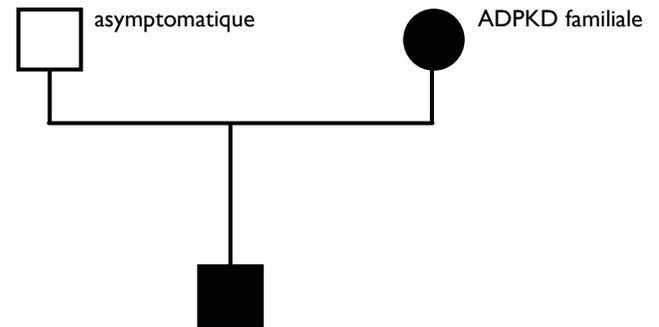
Oligoamnios > anamnios

**IMG 26 + 3**

Fœtopath : Potter, kystes tubes collecteurs et différentes portions du néphron y compris glomérule

Fibrose modérée espaces portes sans malformation plaque ductale

I variant délétère tronquant *PKD1* transmis par le père  
I variant faux-sens hypomorphe connu *PKD1* transmis par la mère



17 SA + 6 néphromégalie bilatérale hyperéchogène, 1 kyste anéchogène du RD

LA normale

Evolution 29 SA+3 : reins très volumineux, apparition de kystes

LA normale

$\beta$ 2-microglobuline normale

**Naissance 38SA +4J**, césarienne programmée, Apgar 10/10/10,

HTA sous bithérapie

**Néphromégalie (10 cm à 4 mois)**, kystes, dédifférenciation CM

I variant délétère tronquant *PKD1* transmis par la mère  
I variant faux-sens hypomorphe connu *PKD1* transmis par le père

Découverte récente : kystes rénaux chez le grand-père paternel

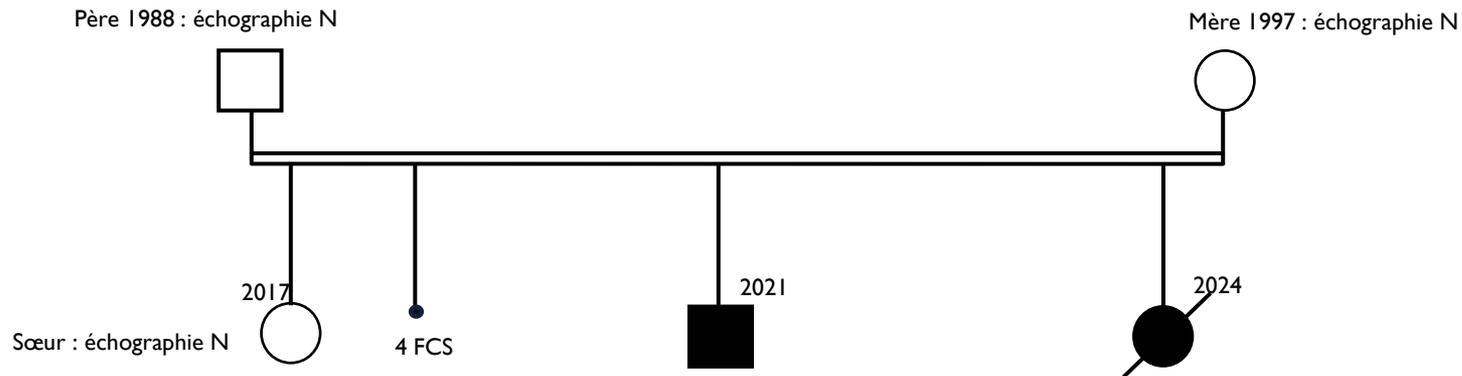
## ADPKD « pseudo-récessive »



Echo 26SA : très gros reins hyperéchogènes dédifférenciés  
LA diminué  
AVB 39SA déclenché, Apgar 9/10/10/10  
JI: reins 80-90mm, hyperéchogènes,  
multiples kystes corticaux (+/- médullaires)  
HTA sous bi-thérapie  
Fonction rénale subnormale puis normalisation

Homozygote pour 1 variant faux-sens *PKD1* inconnu, hypomorphe ?

## ADPKD « pseudo-récessive »



Echo 26SA : très gros reins hyperéchogènes dédifférenciés  
LA diminué  
AVB 39SA déclenché, Apgar 9/10/10/10  
J1: reins 80-90mm, hyperéchogènes,  
multiples kystes corticaux (+/- médullaires)  
HTA sous bi-thérapie puis mono-thérapie  
Fonction rénale subnormale puis normalisation

T1 : PVC pour nuque (caryotype + CGH)  
Echo 17SA : reins hyperéchogènes, kystiques, 29mm  
21SA : LA diminué > anamnios, ascite, épanchement  
péricardique  
AVB 33SA + 6J, Apgar 1/1/1/1  
Décès en salle de naissance

Homozygote pour 1 variant faux-sens *PKD1* inconnu, hypomorphe

# ADPKD : nouveaux gènes

**GANAB**  
**DNAJB11**  
**ALG5**  
**ALG8**  
**ALG9**  
**IFT140**

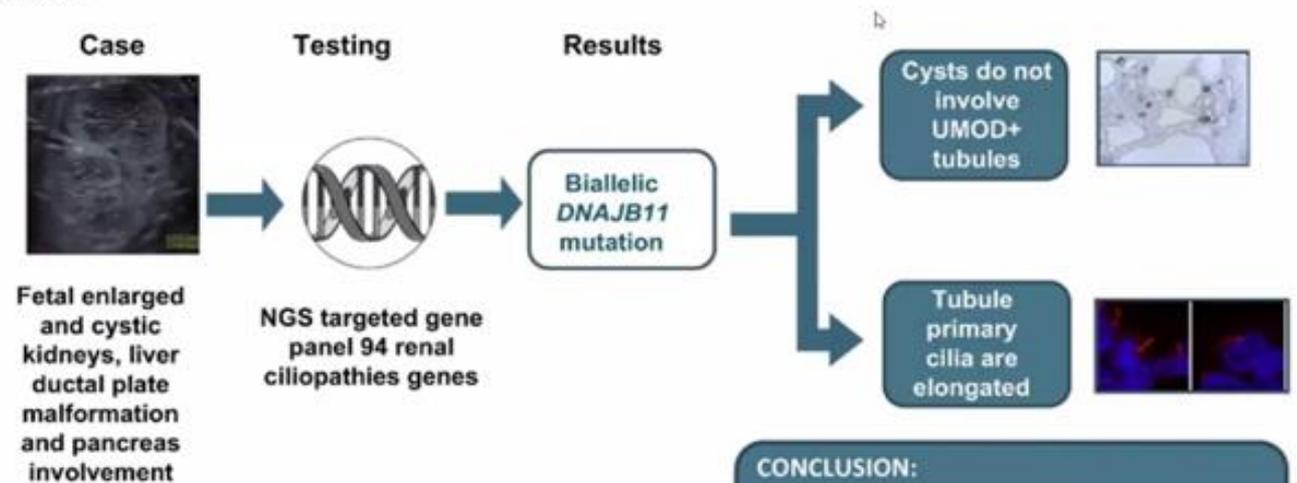
www.kidney-international.org

basic research

## Bi-allelic pathogenic variations in *DNAJB11* cause Ivemark II syndrome, a renal-hepatic-pancreatic dysplasia

Check for updates

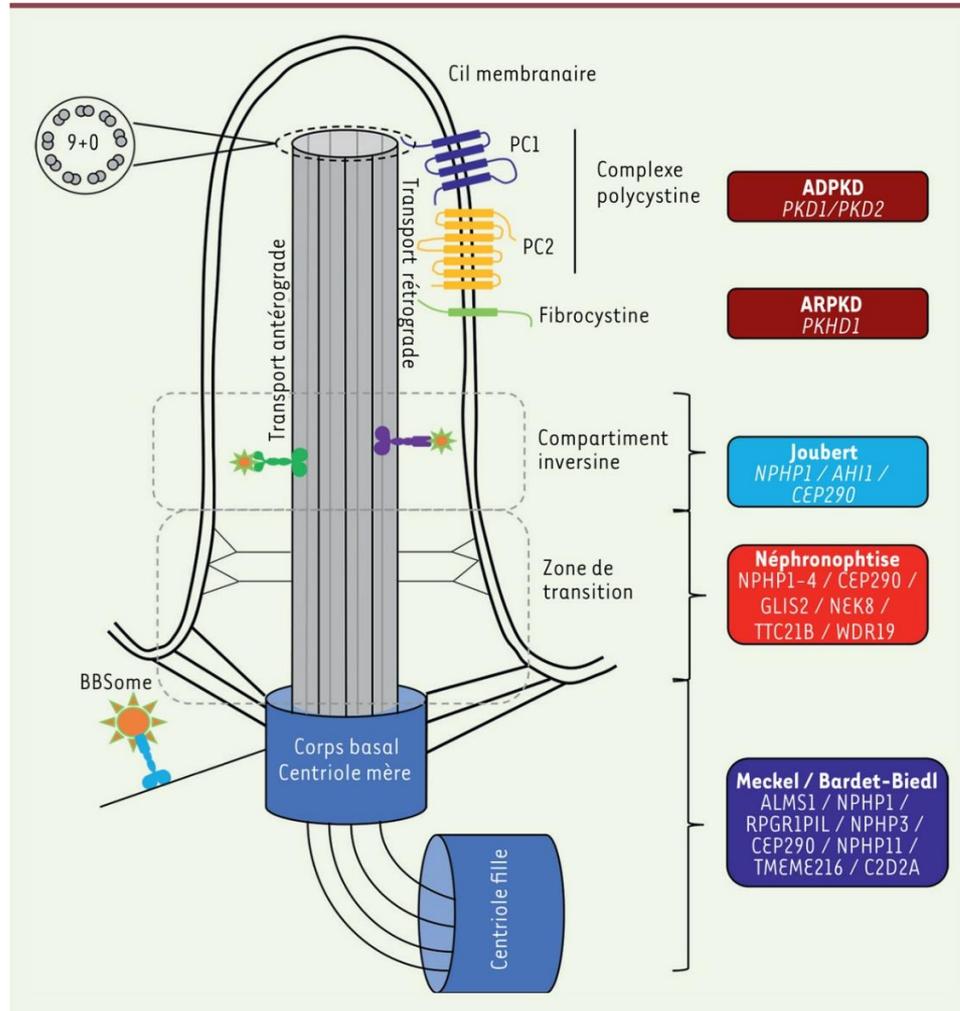
Penelope Jordan<sup>1</sup>, Christelle Arrondel<sup>2</sup>, Bettina Bessières<sup>3</sup>, Aude Tessier<sup>3</sup>, Tania Attié-Bitach<sup>3,4</sup>, Sarah Guterman<sup>5</sup>, Vincent Morinière<sup>1</sup>, Corinne Antignac<sup>1,2,4</sup>, Sophie Saunier<sup>2</sup>, Marie-Claire Gubler<sup>2</sup> and Laurence Heidet<sup>2,6</sup>



### CONCLUSION:

*DNAJB11* recessive mutations are a cause of prenatal hyperechogenic/ cystic kidney; *DNAJB11* nephropathy is a ciliopathy

# Ciliopathies



# Ciliopathies

- **Continuité phénotypique** formes létales > formes modérées
- **Hétérogénéité génétique et phénotypique**
  - I même gène peut donner différents phénotypes
  - I même phénotype peut être lié à différents gènes
- **CEP290** (BBS14, NPHP6, MKS4, JBTS, SLNS6)
- **Ivemark type II Dysplasie réno-hépto-pancréatique**
  - Classiquement *NPHP3*
  - famille avec mutation *INVS* (*NPHP2*)
- **Atteintes extra-rénales +/-**
- ***NPHP1***
  - délétion complète du gène fréquente (découverte incidente)

# Ciliopathies DPN sur SAE

18 positifs (1<sup>ères</sup> demandes = diagnostic différentiel ARPKD)

13	Bardet Biedl, dont 3 seulement avec polydactylie	10 IMG
2	Syndrome de Joubert, anomalies vermiennes	2 IMG
3	Ciliopathies NPHP	2 IMG

Signes extra rénaux majoritairement absents dans les BBS ~~yp~~ penser !

# Nouveaux gènes impliqués dans les reins fœtaux hyperéchogènes

Pediatric Nephrology (2018) 33:1723–1729

<https://doi.org/10.1007/s00467-018-3998-z>

ORIGINAL ARTICLE



## Prenatal hyperechogenic kidneys in three cases of infantile hypercalcemia associated with *SLC34A1* mutations

Marguerite Hureauux<sup>1,2,3</sup> · Arnaud Molin<sup>4,5,6</sup> · Nadine Jay<sup>7</sup> · Anne Hélène Saliou<sup>8</sup> · Emmanuel Spaggiari<sup>9</sup> · Rémi Salomon<sup>2,3,10</sup> · Alexandra Benachi<sup>11</sup> · Rosa Vargas-Poussou<sup>1,3</sup> · Laurence Heidet<sup>3,10</sup>



2022-2023 nouveau panel pour le diagnostic des lithiases en post natal

ajout des gènes *SLC34A1*, *CYP24A1* et *SLC34A3*

**6 *SLC34A1*** dont 1 rétrospectif

Evaluation post natale du métabolisme phosphocalcique

Echographie post natale > néphrocalcinose

Suivi néphropédiatrie pour adapter la supplémentation en vitD

# PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025

## Filière ORKID Organisation et fréquence des RCP

I RCP Amont  
Paris MARHEA

Coordonnée par L. Heidet et  
R Vargas-Poussou

I RCP Amont Grand-Est

Coordonnée par C. Thauvin et  
N. Cognard

I RCP Amont  
G4 IdeF: Coordonnée par  
L. Mesnard et AS Lebre



I RCP Amont Toulouse  
SORARE

Coordonnée par D. Chauveau

I RCP Amont Lyon  
NEPHROGONES

Coordonnée par A. Bertholet-Thomas et L. Michel-Calemard

## Mise en place d'une RCP d'aval nationale

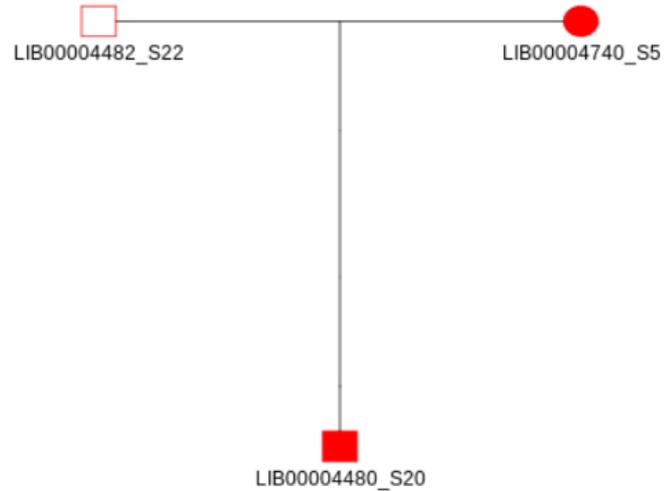
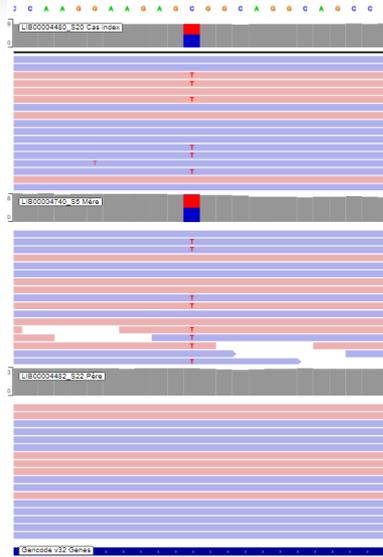
# NEK8

## Symptômes renseignés

0003774: Période terminale de l'insuffisance rénale  
 0005562: Kystes rénaux multiples  
 0001744: Splénomégalie

## Hypothèse diagnostique

730 - Polykystose rénale autosomique dominante



NM\_178170.3(NEK8):c.133C>T p.(Arg45Trp)

## Variations ponctuelles et petites insertions délétions

Les variations dans cette section ont été sélectionnées sur les critères **avec parent(s)**, cf. matériel et méthodes.

Code couleur allèle :

- De novo
- Homozygote
- Hérité du père
- Hérité de la mère
- Probablement hérité du père
- Probablement hérité de la mère
- Héritage non déterminé
- ⊗ Autre

?Nephronophthisis 9  
 Renal-hepatic-pancreatic dysplasia 2

Inter.	Gène Panels	Allèle & VAF Ségrégation familiale	HGVSc HGVS Changement protéique	Fréquence GnomAD v3 Fréquence cohorte	Scores de prédiction	ClinVar OMIM
<a href="#">VSI</a>	<b>NEK8</b> hpo:107 expert	<span style="color: pink;">○</span> 0.44 Ségrégation familiale	chr17:g.28734068C>T c.133C>T e.2/15 <span style="color: orange;">●</span> p.Arg45Trp	— —	CADD 23.90 GERP++ -0.0942 PPH2 probably_damaging(0.999) SpliceAI —	Signification Incertaine  <a href="#">2 maladies OMIM</a>

## Experimental Nephrology and Genetics: Case Study of Genetic Interest

Nephron 2023;147:229–233  
DOI: 10.1159/000526841Received: March 16, 2022  
Accepted: August 8, 2022  
Published online: October 10, 2022NEK8-Associated Nephropathies:  
Do Autosomal Dominant Forms Exist?Cybel Mehawej<sup>a</sup> Eliane Chouery<sup>a</sup> Ramy Ghabril<sup>b</sup> Sima Tokajian<sup>c</sup>  
Andre Megarbane<sup>a,d</sup><sup>a</sup>Department of Human Genetics, Gilbert and Rose-Marie Chagoury School of Medicine, Lebanese American University, Byblos, Lebanon; <sup>b</sup>Pediatric Nephrology Unit, Department of Clinical Pediatrics, Saint George University Hospital, University of Balamand, Beirut, Lebanon; <sup>c</sup>Department of Natural Sciences, School of Arts and Sciences, Lebanese American University, Byblos, Lebanon; <sup>d</sup>Institut Jérôme Lejeune, Paris, France

## Certain heterozygous variants in the kinase domain of the serine/threonine kinase NEK8 can cause an autosomal dominant form of polycystic kidney disease

Check for updates

Laura R. Claus<sup>1,3,4</sup>, Chuan Chen<sup>2,3,4</sup>, Jennifer Stallworth<sup>3,35,36</sup>, Joshua L. Turner<sup>4,35</sup>, Gisela G. Slaats<sup>5</sup>, Alexandra L. Hawks<sup>4</sup>, Holly Mabilard<sup>6</sup>, Sarah R. Senum<sup>7</sup>, Sujata Srikanth<sup>3</sup>, Heather Flanagan-Steet<sup>3</sup>, Raymond J. Louie<sup>3</sup>, Josh Silver<sup>8,9</sup>, Jordan Lerner-Ellis<sup>9,10,11</sup>, Chantal Morel<sup>8,12</sup>, Chloe Mighton<sup>10,11</sup>, Frank Sleutels<sup>13</sup>, Marjon van Slegtenhorst<sup>13</sup>, Tjakko van Ham<sup>13</sup>, Alice S. Brooks<sup>13</sup>, Eiske M. Dorresteijn<sup>14</sup>, Tahsin Stefan Barakat<sup>13</sup>, Karin Dahan<sup>15</sup>, Nathalie Demoulin<sup>16,17</sup>, Eric Jean Goffin<sup>16,17</sup>, Eric Olinger<sup>6</sup>, Genomics England Research Consortium<sup>33</sup>, Martin Larsen<sup>18,19</sup>, Jens Michael Hertz<sup>18,19</sup>, Marc R. Lilien<sup>20</sup>, Lena Obeidová<sup>21</sup>, Tomas Seeman<sup>22,23,24</sup>, Hillarey K. Stone<sup>25</sup>, Larissa Kerecuk<sup>26</sup>, Mihai Gurgu<sup>27</sup>, Fjodor A. Yousef Yengej<sup>28,29</sup>, Carola M.E. Ammerlaan<sup>28,29</sup>, Maarten B. Rookmaaker<sup>28</sup>, Christian Hanna<sup>7,30</sup>, R. Curtis Rogers<sup>3</sup>, Karen Duran<sup>1,†</sup>, Edith Peters<sup>1</sup>, John A. Sayer<sup>6,31,32</sup>, Gijs van Haften<sup>1,37</sup>, Peter C. Harris<sup>2,7,37</sup>, Kun Ling<sup>2,7,38</sup>, Jennifer M. Mason<sup>4,38</sup>, Albertien M. van Eerde<sup>1,38</sup> and Richard Steet<sup>3,38</sup>

## Certain heterozygous variants in the kinase domain of the serine/threonine kinase NEK8 can cause an autosomal dominant form of polycystic kidney disease.



## Cohort

12 families  
- 21 individualsHeterozygous *NEK8* variants

Biallelic variants previously shown to cause syndromic ciliopathy

## Methods

Clinical evaluation  
In silico assessment

In vitro investigation ciliogenesis, protein interactions, kinase function &amp; DNA damage response

## Outcomes

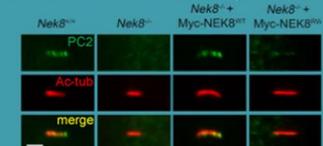


Phenotype:

- polycystic kidney disease
- mostly early-onset kidney failure
- no consistent extra-renal features

## In vitro assays

- Variant Nek8 localizes to cilium
- Nek8 knockout IMCD3 cells expressing variant-bearing Nek8: decreased polycystin-2 in cilia & reduced kinase activity
- DNA damage signaling increased in patient derived tubuloids and Nek8 knockout IMCD3 cells
- Dominant-negative mechanism proposed

p.Arg45Trp recurrent in 10 families  
→ 6 *de novo* + 2 mosaic parents

Claus, 2023

## CONCLUSION

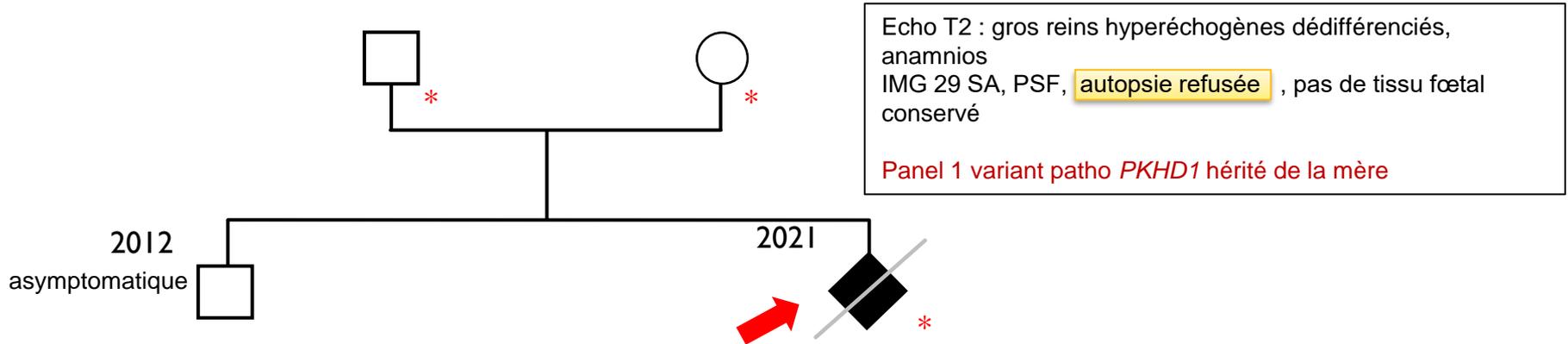
Heterozygous *NEK8* variants should be considered in genetic testing of children and adults with polycystic kidney disease

## NEK8

- Analyse rétrospective de notre cohorte de patients avec reins kystiques d'étiologie non élucidée
- Recherche du variant NM\_178170.3(NEK8):c.133C>T p.(Arg45Trp)
- 8 patients appartenant à 6 familles envoyés pour polykystose rénale (AR ou AD selon l'histoire familiale)
- Dans 2 familles variant hérité d'un parent atteint transplanté jeune
- Dans les 4 autres familles, ségrégation non réalisée

Binéphrectomie chez 1 patient : 2 énormes reins (1330g 22.5x12x9.8cm, 1305g 20x10.5x11.2cm)  
Etude anatomo-pathologique : aspect macroscopique et microscopique des reins propres pas du tout typique d'une ARPKD, plutôt évocateur d'une ADPKD dans une forme particulière sévère au vu de la précocité de l'insuffisance rénale et de la kystogenèse.

# PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025



Analyse génomique en trio\* sur SeqOIA (envoi d'ADN fœtal depuis Lyon)

Identification d'un variant intronique profond *PKHD1* hérité du père  
Nécessité d'analyse post-génomique pour déterminer la pathogénicité du variant

Pas de rein fœtal conservé et diagnostic non établi de façon certaine

➤ DPN impossible pour les futures grossesses

Essai de RNAseq à partir des urines du père à Necker (infructueux)  
Minigène à Lyon (non concluant)

# CONCLUSIONS (I)

- Les progrès de l'échographie fœtale et le développement du NGS permettent de mieux connaître les gènes impliqués dans les anomalies néphrologiques fœtales et pédiatriques
- Le NGS permet de réduire les délais de rendu des analyses moléculaires, ce délai étant en constante diminution avec les nouvelles technologies (WGS long-reads en quelques heures)
- Un diagnostic de certitude est indispensable pour une prise en charge adaptée de la grossesse en cours, optimiser la prise en charge post-natale et proposer un conseil génétique fiable
- En cas d'IMG ou de DNN, un examen anatomopathologique est indispensable
- Une conservation de tissus fœtaux (reins et foie congelés) est nécessaire en cas d'analyse post-génomique

Si refus d'autopsie, penser à proposer une biopsie rénale pour anapath et conservation

# CONCLUSIONS (2)

## LA GÉNÉTIQUE EST-ELLE UN APPORT DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE ?

### Où l'on découvre !!!

Pediatric Nephrology (2024) 39:2049–2059  
<https://doi.org/10.1007/s00467-023-06238-9>

#### EDUCATIONAL REVIEW

### The dominant findings of a recessive man: from Mendel's kid pea to kidney

Kálmán Tory<sup>1,2</sup> 

- Des pathologies dominantes avec transmission bi-allélique
- Des pathologies récessives avec transmission mono-allélique
- Des pathologies avec pénétrance incomplète et expressivité variable
- Des di-génismes
- Des variants / facteurs modificateurs

➤ **Remise en question des connaissances et des dogmes**

**Besoin de cohortes bien phénotypés et génotypés, de génomes de référence, de collaborations**

MERCI

AUX DR CLAIRE GOURSAUD ET PIERRE-ANDRE MASSARD POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA NÉPHROGÉNÉTIQUE AU LABO (RELÈVE ASSURÉE !)

A MON ÉQUIPE DE TECHNICIENS HORS PAIR ET MES COLLÈGUES BIOLOGISTES MOLÉCULAIRES

A NOS COLLÈGUES ANAPATH AVEC LESQUELS NOUS SOMMES SI COMPLÉMENTAIRES

AUX CLINICIENS QUI NOUS FONT CONFIANCE

AUX CONSEILLER(E)S EN GENETIQUE AVEC QUI LES ÉCHANGES SONT SI RICHES

AU CENTRE DE RÉFÉRENCE MAREGE-MAREL ET A LA FILIÈRE ORKID

A NOS BIOINFORMATIENS

MERCI DE VOTRE ATTENTION