

Introduction

- Anomalies de fermeture du tube neural (AFTN): 5 grossesses sur 10 000
- Défaut de neurulation pendant l'embryogénèse → fermeture incomplète du tube neural
- Maladie multifactorielle: facteurs génétiques (oligogénisme) et environnementaux
- Objectifs:
 - Améliorer le conseil génétique, les corrélations phénotype-génotype
 - Approfondir nos connaissances sur la génétique de ce type de malformation

Patients

- Cohorte de 102 patients (28 cas familiaux et 74 cas solo)
- CHU de Rennes (service de génétique médicale, centre de référence Spina Bifida), CH de Vannes

Méthodes

- Exome médical (Agilent Focused Exome preparation kit (5504 gènes)) et Whole exome sequencing (AgilentSureSelect –All Exons V7)
- Séquençage Illumina sur le séquenceur NextSeq 550
- Pipeline Bioinformatique: BWA-MEM (hg19), GATK et FreeBayes, ANNOVAR
- Panel de gènes in-silico:
 - Gènes candidats primaires: décrit chez l'homme et la souris
 - Gènes candidats secondaires: voie de signalisation d'intérêt, Malacards

Conclusion

- Forte hétérogénéité génétique
- Principaux gènes mis en évidence:
 - Gènes de la voie du cil primaire (17%)
 - Gènes de la polarité planaire cellulaire (12%)
 - Gènes de la matrice extracellulaire (10%)
- Mode de transmission oligogénique dans environ la moitié des familles
- Enrichissement de combinaisons oligogéniques de variants rares et délétères dans la cohorte solo

Résultats

1. Principaux gènes mis en évidence dans les familles:

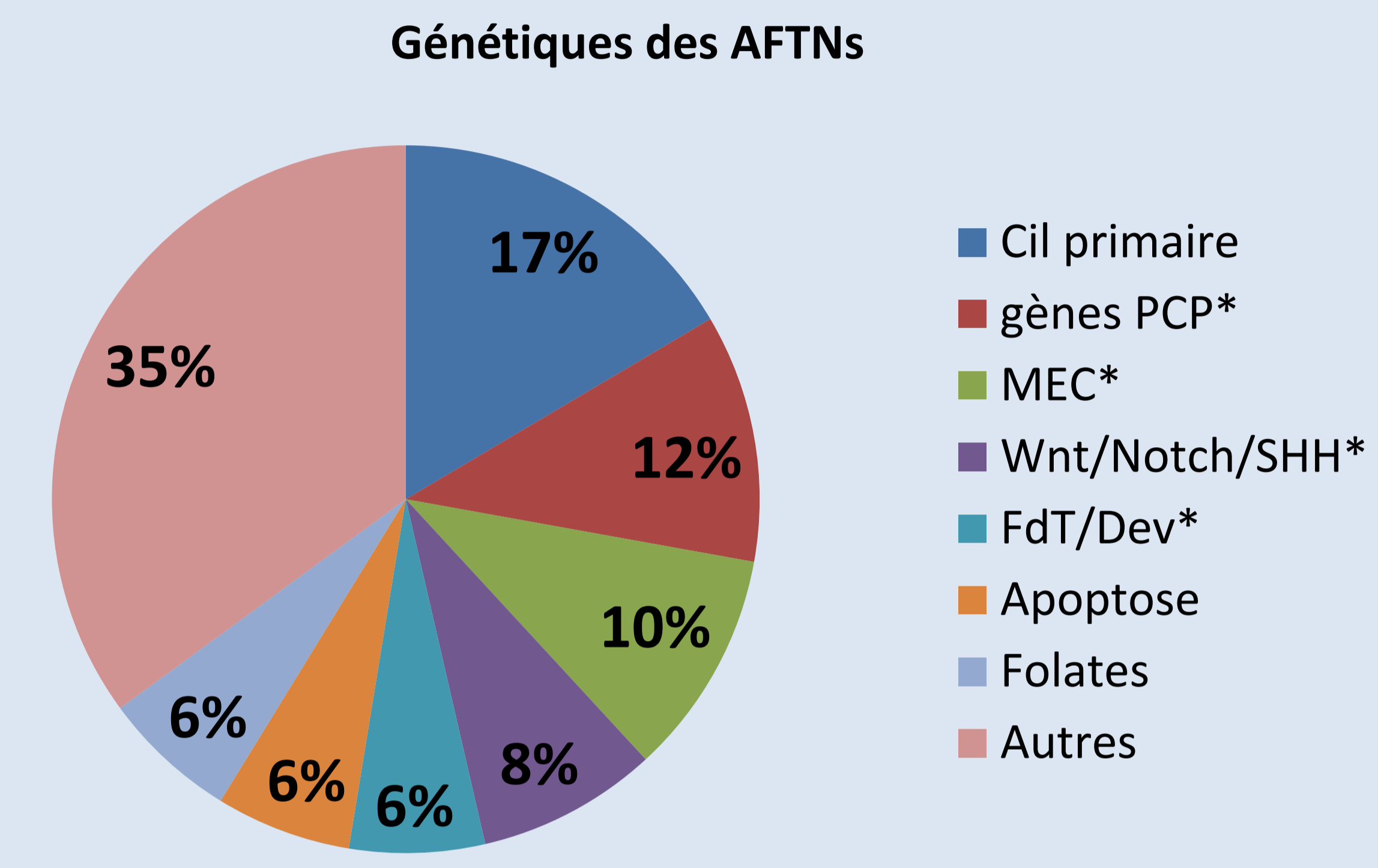


Figure 1. Principaux gènes mis en évidence dans les familles
 *PCP=Polarité planaire Cellulaire, *MEC=Matrice extra-cellulaire, *SHH=Sonic Hedghog
 *FdT/Dev=Facteur de Transcription impliqué dans le développement

3. Les gènes candidats identifiés dans les familles présentent un enrichissement de combinaisons oligogéniques de variants rares et délétères dans la cohorte solo.

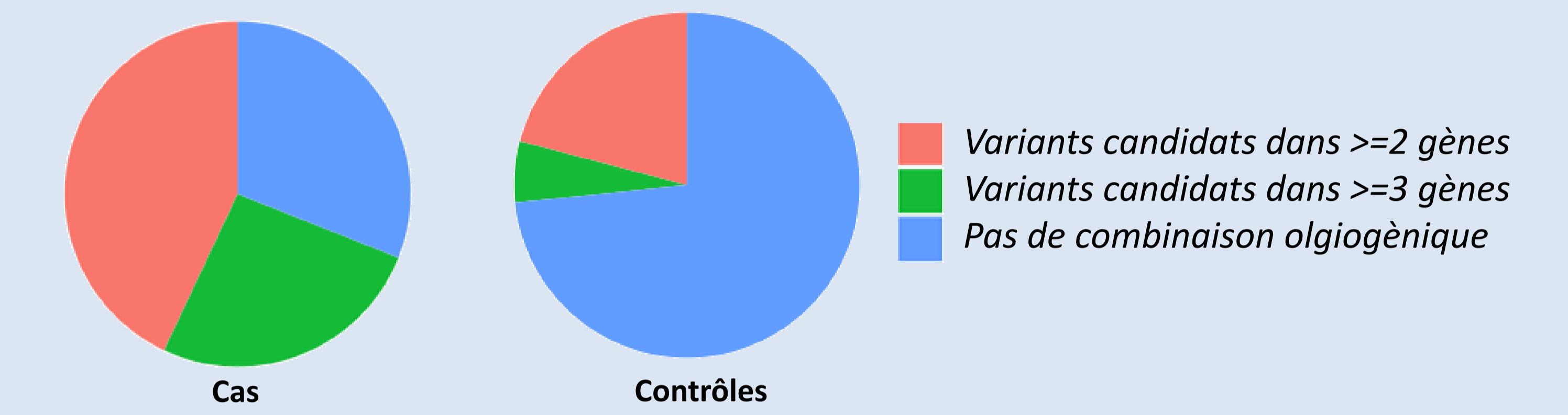


Figure 2. Comparaison d'individus présentant des combinaisons oligogéniques dans les gènes candidats. Cas : 74 exomes solo AFTN. Contrôle : cohorte Genomes of the Netherlands (GoNL)

2. Combinaison de variants candidats mis en évidence dans 54 % des familles

Cas	Type de malformation	Histoire familiale	Gène	Transmission	Nomenclature c.DNA	Nomenclature protéique	Fréquence GnomAD (%)	Fonction du gène
1	Anencéphalie, micropénis	2 fœtus avec anencéphalie	<i>HYLS1</i> <i>GLDC</i>	Mère Père	NM_001134793:c.724C>G NM_000170:c.503T>C	p.(Arg242Gly) p.(Val168Ala)	0,0000065 0	Cil primaire Folates
2	Hydrocéphalie, encéphalocèle	non	<i>STK36</i> <i>FREM2</i>	Mère Père	NM_015690:c.3341T>C NM_207361:c.929G>T	p.(Leu1114Pro) p.(Arg310Leu)	0 0	Cil primaire MEC
3	Syndrome de Waardenburg, Myéломéningocèle	2 fœtus mère: syndrome de Waardenburg	<i>PAX3</i> <i>SFRP5</i>	Mère Père	NM_000438:c.181G>T NM_003015:c.307G>A	p.(Glu61*) p.(Asp103Asn)	0 0,0056	FdT/Dev PCP
4	Myéломéningocèle, macrosome, pied varus	non	<i>VANGL2</i> <i>SCRIB</i>	de novo Mère	NM_020335:c.179G>A NM_015356:c.4622C>A	p.(Arg60Gln) p.(Ser1541Tyr)	0 0,0002	PCP PCP
5	Anencéphalie	2 fœtus	<i>APAF1</i> <i>APAF1</i>	Mère Père	NM_001160:c.527T>C NM_001160:c.748C>T	p.(Val176Ala) p.(Leu250Phe)	0,00001102 0,0004	Apoptose Apoptose
6	Myéломéningocèle, agénésie rénale bilatérale	2 fœtus	<i>CASP9</i> <i>SPTAN1</i>	Mère Père	NM_001229:exon2:c.173T>C NM_003127:exon12:c.1511C>T	p.(Leu58Pro) p.(Ala504Val)	0 0,0013	Apoptose Apoptose
7	Anomalie de fermeture du tube neural	2 fœtus	<i>APOB</i> <i>FGF3</i>	Père Mère	NM_000384.2 : c.13139_13140insTAT NM_005247:c.484C>G	p.(Ile4381dup) p.(Arg162Gly)	0 0	Folates Autres

Tableau 1. 7 exemples de familles avec 2 variants candidats pouvant participer au phénotype d'AFTN