

Panel de gènes pour le diagnostic des étiologies génétiques associées aux hernies diaphragmatiques congénitales

Chloé PUISNEY-DAKHLI, PhD, Ingénieur de recherche
Dr Aline RECEVEUR, Médecin Cytogénéticien

Introduction

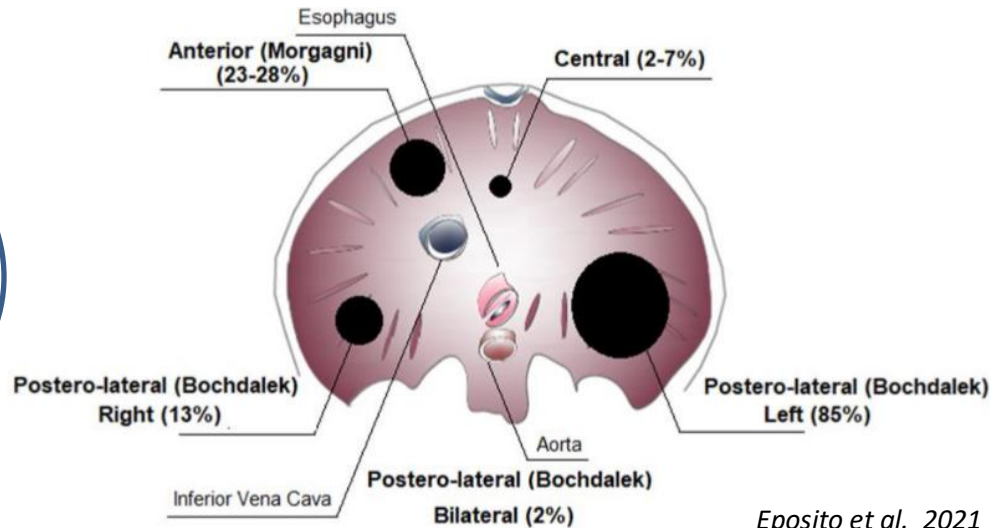
- Incidence: environ 1/3000 foetus



- Définition : anomalie du développement embryonnaire dû à un défaut de signalisation de différentes voies dont celle des rétinoïdes
- Etiologies génétiques : 30% des cas
- Etablissement du pronostic

Qui ?

Isolée
60%



Syndromique
40%

Eposito et al. 2021

Facteurs pronostiques:

- Terme au diagnostic
- Cardiopathie
- Hypoplasie pulmonaire / LHR
- Position hépatique / estomac
- Hydramnios

Quand ?

- Au diagnostic
- Privilégier prélèvement de LA (pas de PVC)

Analyses génétiques

Caryotype
+ FISH

Aneuploïdies

10% si isolée

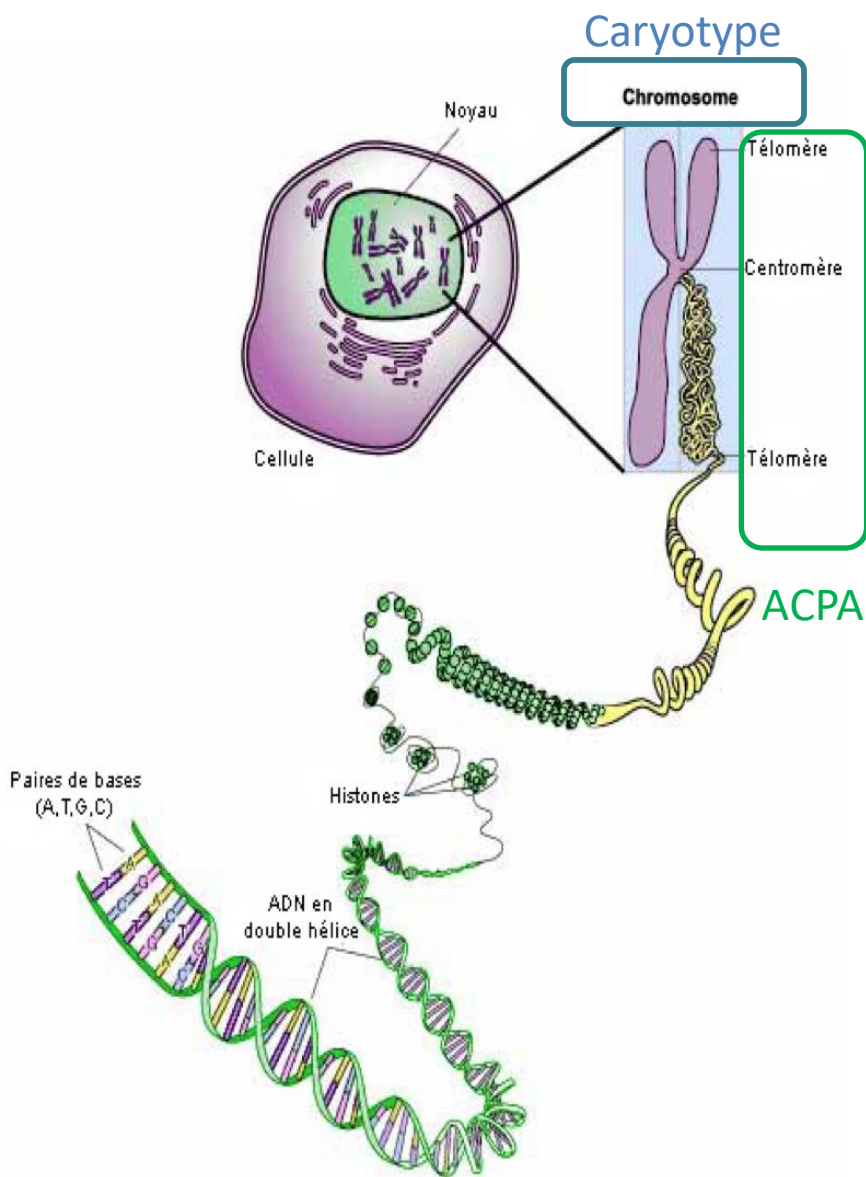
ACPA

Syndromes récurrents et CNV

30% si syndromique

Panel NGS
HCD

*Syndromes monogéniques,
Déséquilibres génomiques*



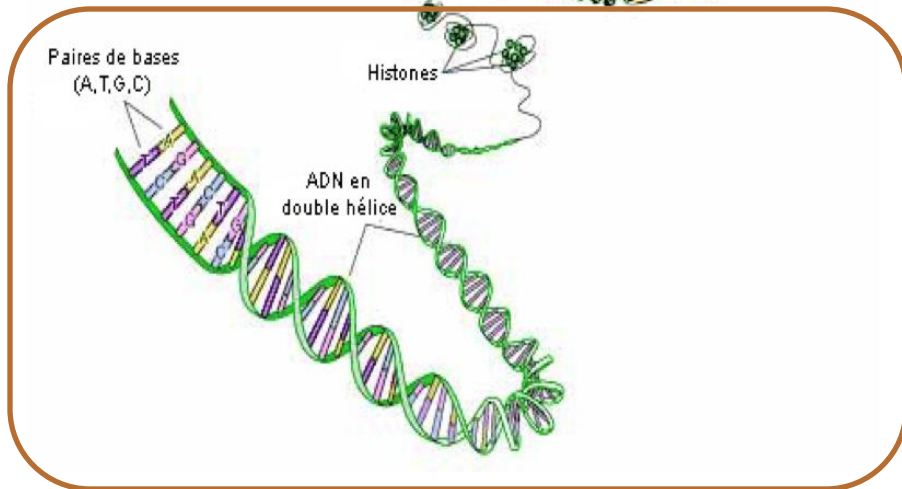
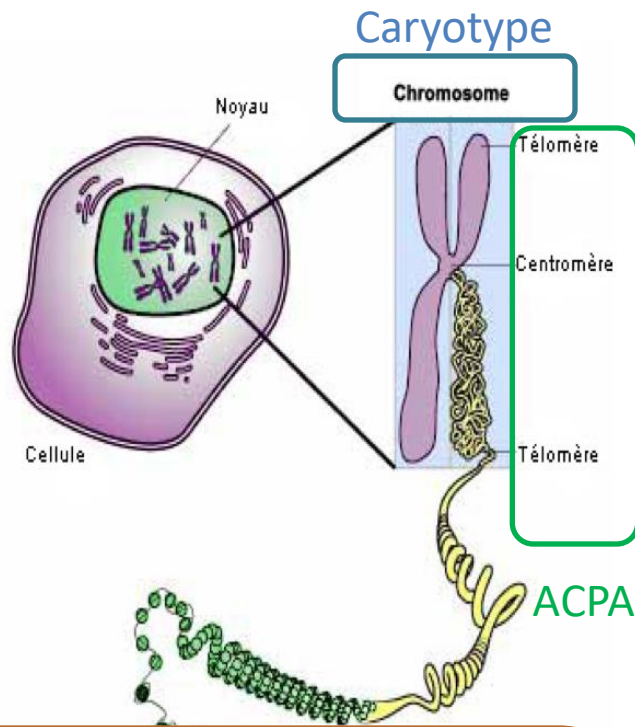
Aneuploïdies (10%)

- Trisomies: 13, 18, 21, 22
- 45,X
- 47,XXX
- Pallister Killian (T12p)
- Trisomies en mosaïque: 2, 8, 9, 16

Syndromes récurrents et CNV

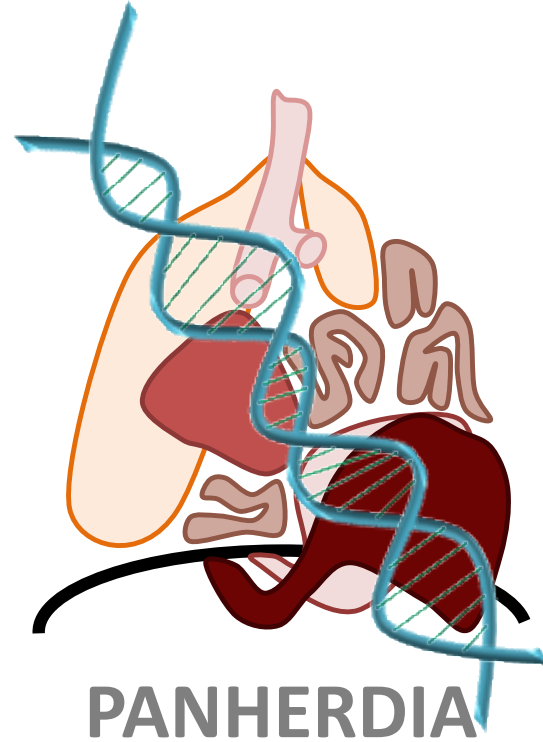
- Microdel 1q41q42
- Wolf-Hirschhorn (4p16)
- Microdel 8p23.1
- Microdel 15q
- Microdel 16p11.2
- Microdel 17q12
- Sd de Di George (22q11.2)
- Sd d'Emmanuel (der(22)t(11;22))

Syndromes monogéniques & Déséquilibres génomiques



Panel NGS

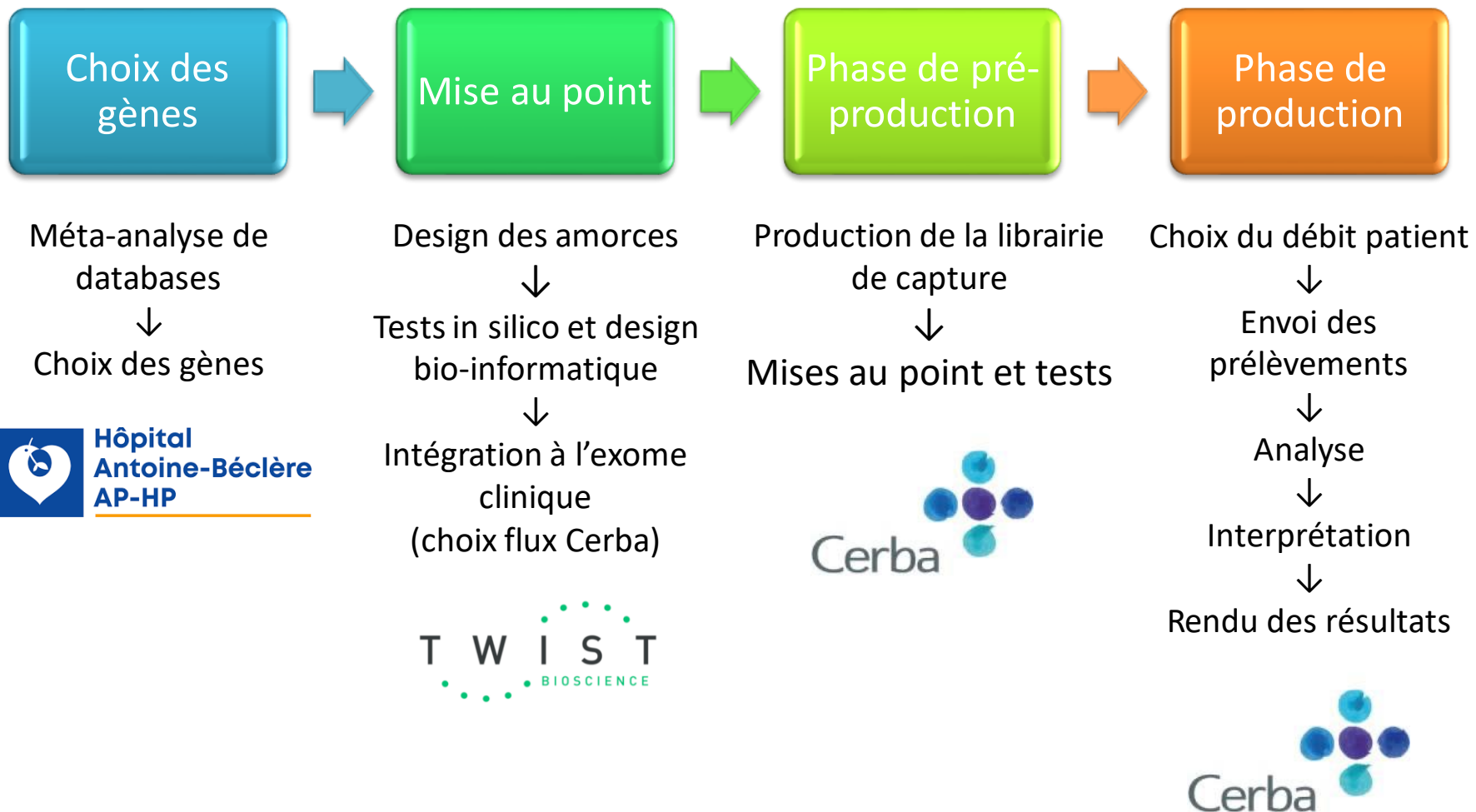
- Simpson-Golabi-Behmel
- Sd craniofrontonasal
- Myopathie myotubulaire
- Sd Opitz G/BBB
- Sd de Lowe
- Sd de Goltz
- Sd MIDAS
- Cornelia de Lange
- Sd Denys-Drash
- Sd de Marfan
- CHARGE
- Sd de Fryns
- Sd de Donnai Barrow
- Sd Matthew Wood



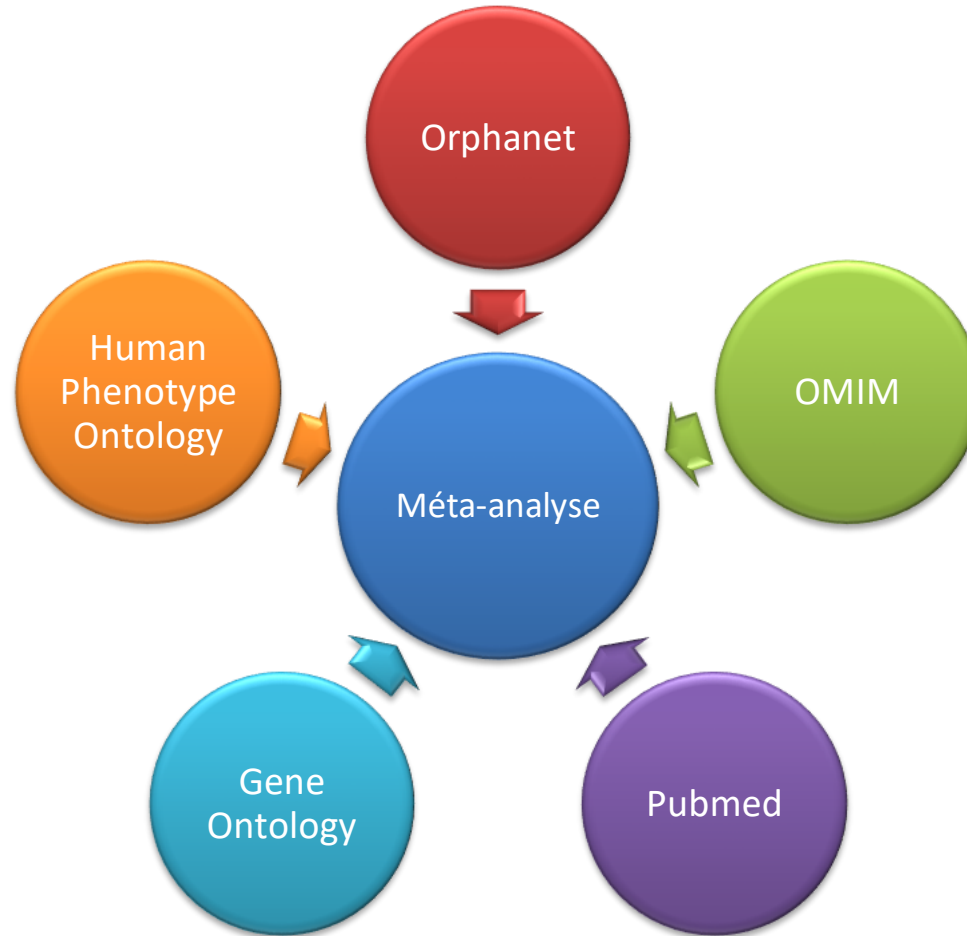
**MISE AU POINT DU PANEL HERNIE
DIAPHRAGMATIQUE
*PROJET « PANHERDIA »***

Chloé PUISNEY-DAKHLI, Aline RECEVEUR, François PETIT, Jelena MARTINOVIC,
Alexandre VIVANTI, Alexandra BENACHI

Mise au point d'un panel NGS



Choix des gènes

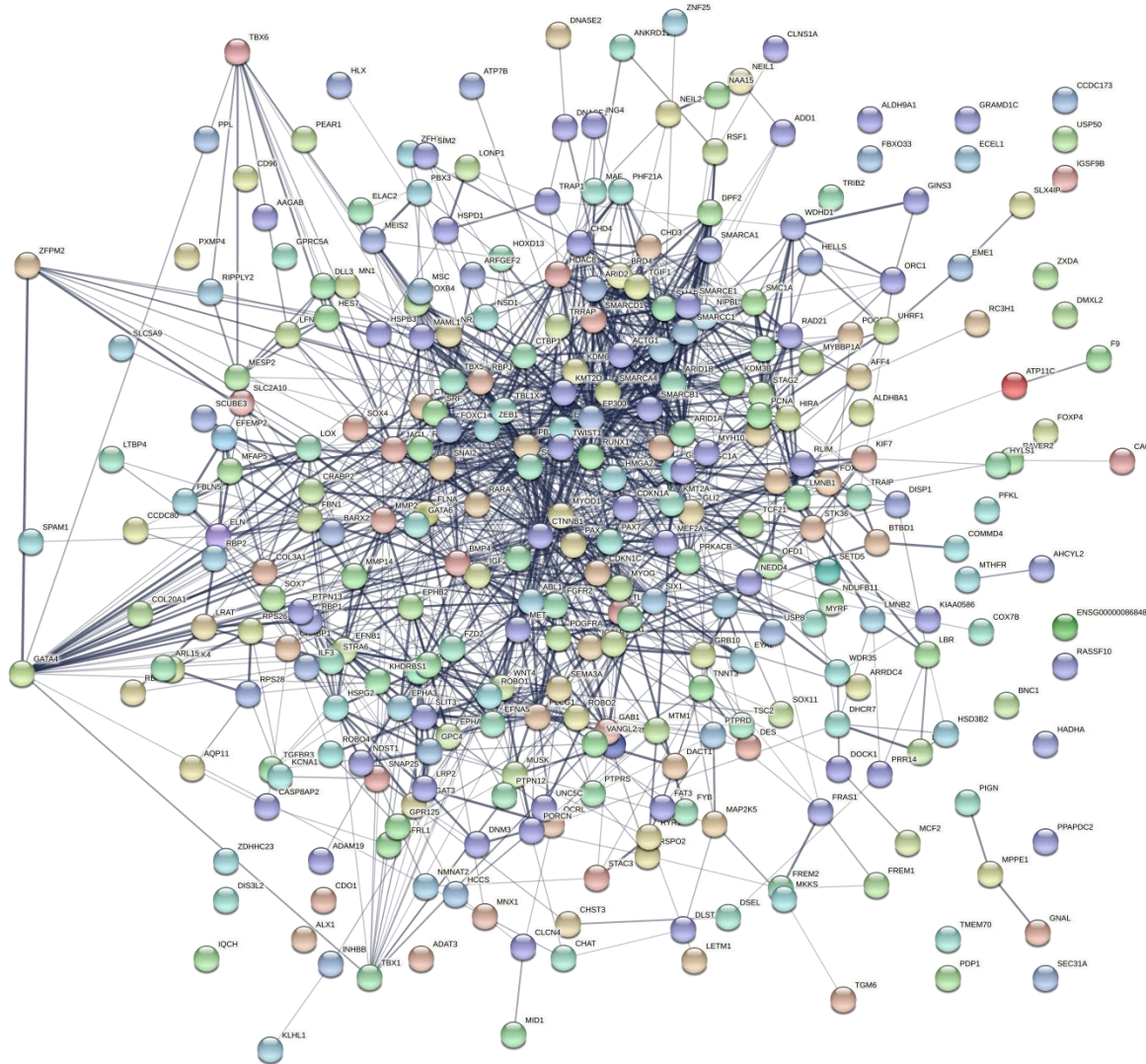


Identification de 307 gènes impliqués dans la survenue de hernies congénitales diaphragmatiques

307 gènes sélectionnés

ABL1, ACTG1, ADAM19, ADAT3, ADD1, ADGRA3, AAGAB, AFF4, AHCYL2, ALDH8A1, ALDH9A1, ALG9, ALX1, ANKRD11, AQP11, ARFGF2, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARL15, ARRDC4, ATP11C, ATP7B, B3GAT3, BARX2, BMP4, BNC1BTBD1, BRD4, CACHD1, CASP8AP2, CCDC173, CCDC80, CDKN1A, CDKN1C, CDO1, CD96, CHAT, CHD3, CHD4, CHD7, CHRNG, CHST3, CLCN4, CLNS1A, COL20A1, COL3A1, COMMD4, COX7B, CRABP1, CRABP2, CTBP1, CTBP2, CTNNB1, DACT1, DES, DHCR7, DIS3L2, DISP1, DLL3, DLST, DMXL2, DNASE1, DNASE2, DNM3, DOCK1, DOCK4, DPF2, DSEL, ECEL1, EFEMP2, EFNA5, EFNB1, ELAC2, ELN, EME1, EP300, EPHA3, EPHA4, EPHA7, EPHB2, EYA1, EYA2, EZH2, F9, FAT3, FBLN5, FBN1, FBXO33, FGFR2, FGFR1, FLNA, FOXC1, FOXF2, FOXP4, FRAS1, FREM1, FREM2, FYB, FZD2, GAB1, GATA4, GATA6, GINS3, GLI2, GLI3, GNAL, GPC3, GPC4, GPRC5A, GRAMD1C, GRB10, H19, HADHA, HCCS, HDAC8, HELLS, HES7, HIRA, HLX, HMGA2, HOXB4, HOXD13, HSD3B2, HSPB3, HSPD1, HSPG2, HYLS1, IGF1R, IGF2, IGSF9B, ILF3, ING4, INHBB, IQCH, JAG1, KCNA1, KDM3B, KDM6A, KHDRBS1, KIAA0586, KIF7, KLHL1, KMT2A, KMT2D, LBR, LETM1, LFNG, LMNB1, LMNB2, LONP1, LOX, LRAT, LRP2, LSS, LTBP4, MAF, MAGP2, MAP2K5, MAML1, MCF2, MEF2A, MEIS2, MESP2, MET, MFAP5, MID1, MKKS, MMP14, MMP2, MN1, MNX1, MPPE1, MSC, MTHFR, MTM1, MUSK, MYBBP1A, MYH10, MYOD1, MYOG, MYRF, NAA15, NDST1, NDUFB11, NEDD4, NEIL1, NEIL2, NIPBL, NMNAT2, NR2F2, NSD1, NSD2/WHSC1, OCRL, OFD1, ORC1, PAX3, PAX7, PBX1, PBX3, PCNA, PDGFRA, PEAR1, PFKL, PHF21A, PIGN, PLCG1, POGZ, PORCN, PLPP6, PDP1, PPARGC1A, PPL, PRKACB, PRR14, PTPN11, PTPN12, PTPN13, PTPRD, PTPRS, PXMP4, RAD21, RARA, RARB, RASSF10, RAVER2, RBP1, RBP2, RBP5, RBPJ, RC3H1, RIPPLY2, RLIM, ROBO1, ROBO2, ROBO4, RPS26, RPS28, RSF1, RSPO2, RUNX1, RYR1, SCUBE3, SEC31A, SEMA3A, SETD5, SIM2, SIN3A, SIX1, SIX4, SLC2A10, SLC5A9, SLIT3, SLX4IP, SMARCA1, SMARCA4, SMARCB1, SMARCC1, SMARCC2, SMARCD1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SNAI2, SNAP25, SOX11, SOX2, SOX4, SOX7, SPAM1, SRF, STAC3, STAG2, STK36, STRA6, SUFU, TBL1X, TBX1, TBX5, TBX6, TCF21, TGFBR3, TGIF1, TGM6, TMEM70, TNNT3, TLN1, TRAP1, TRAP2, TRIB2, TRRAP, TSC2, TWIST1, UHRF1, UNC5C, USP50, USP8, VANGL2, WDHD1, WDR35, WNT4, WT1, ZDHHC23, ZEB1, ZFHX4, ZFPM2, ZNF25, ZXDA

Réunis dans un réseau d'interaction dense



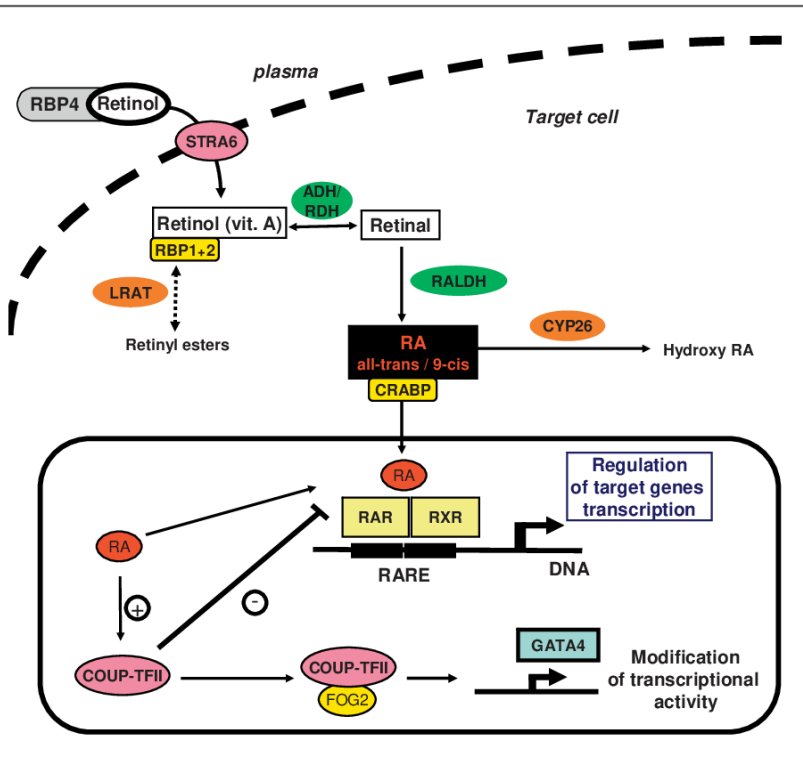
- Nodes represents proteins
- Edges represents proteins-proteins interactions

Edge Confidence

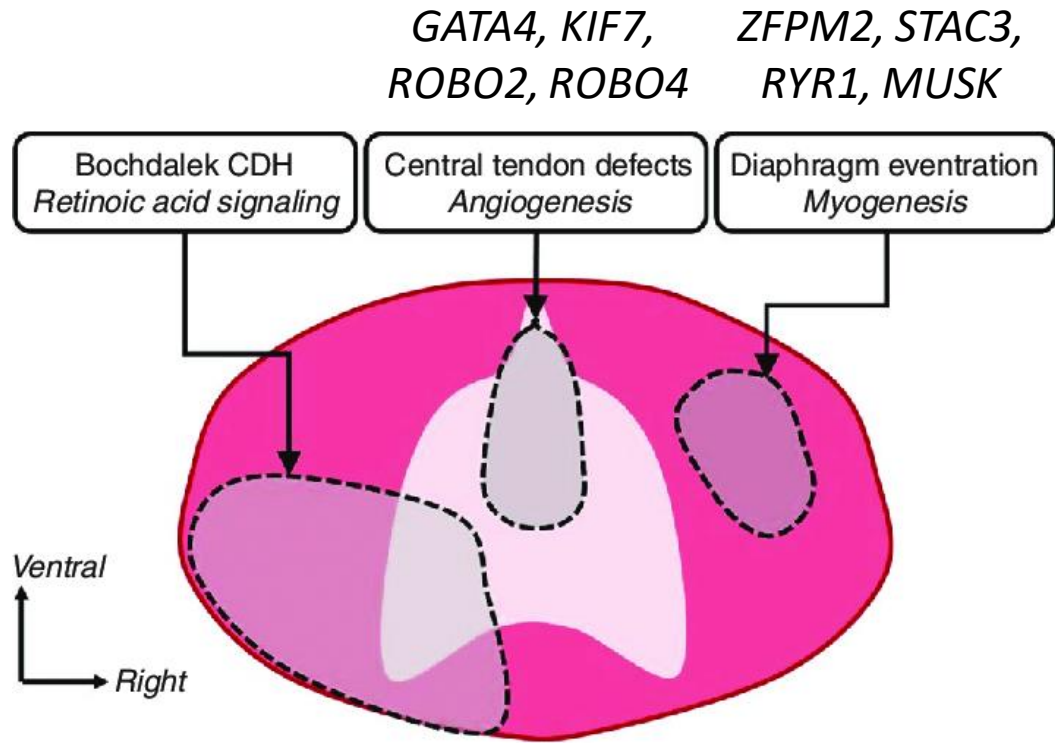


Source : string-db

Impliqués dans plusieurs voies de signalisation

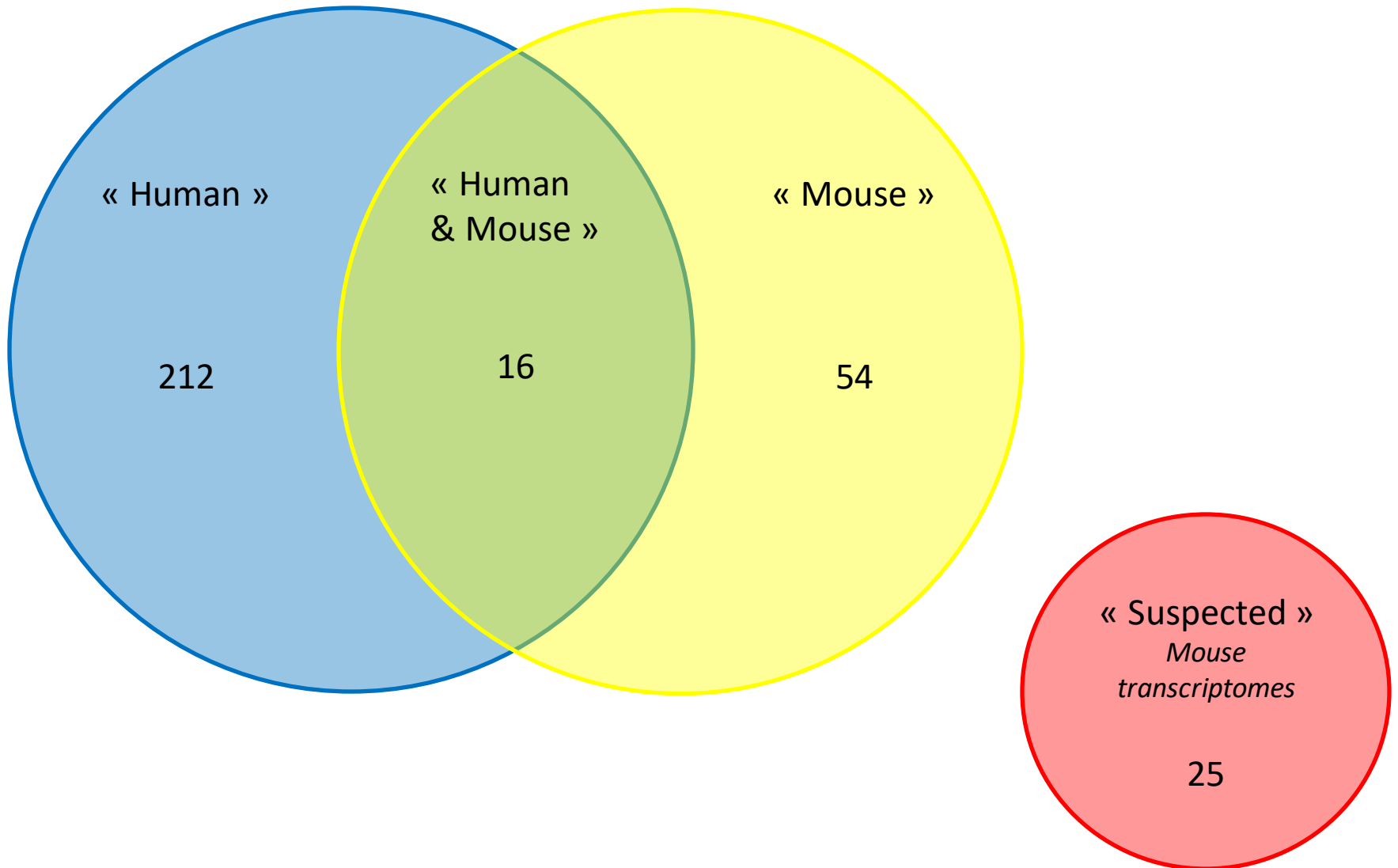


Goumy et al. 2010

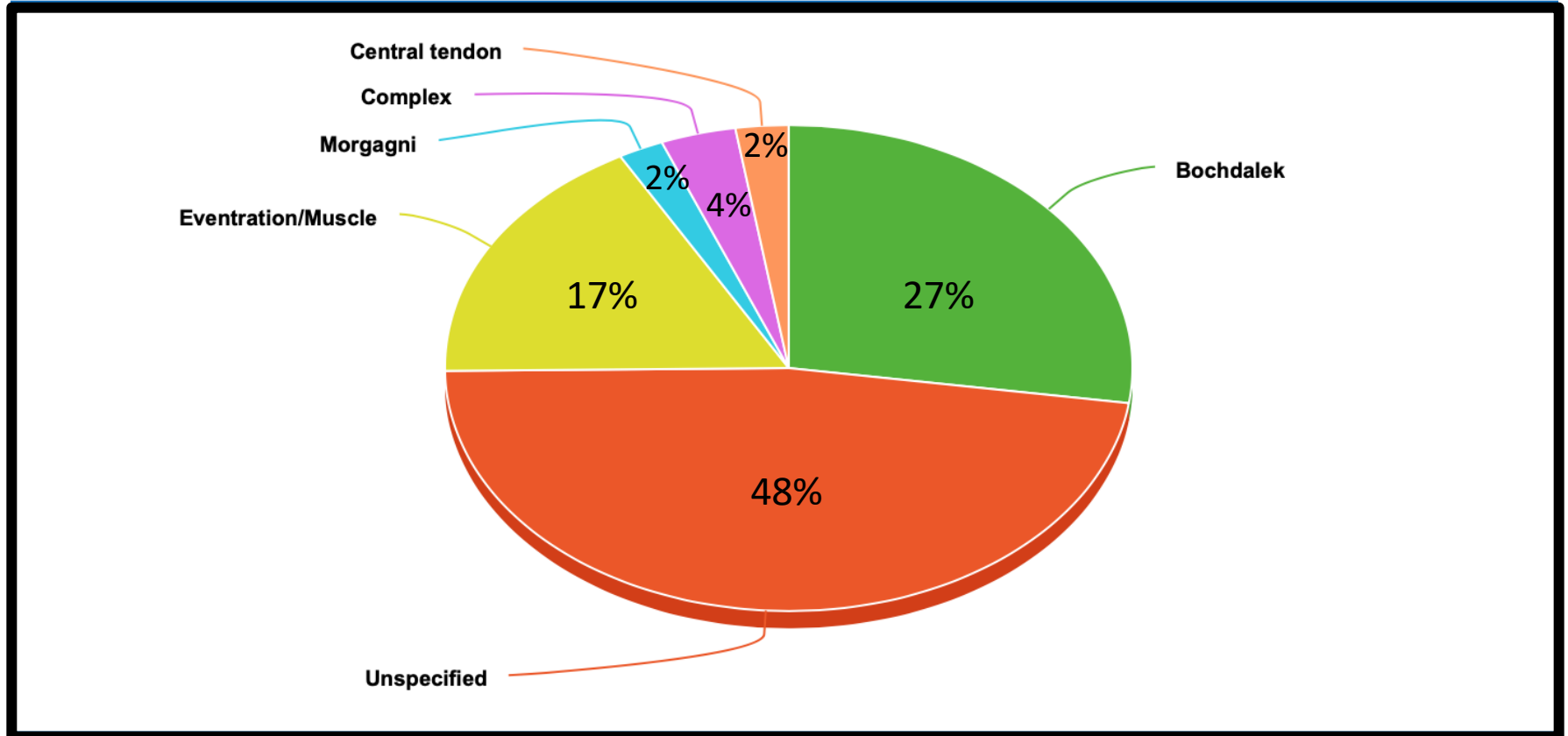


Dalmer et al. 2018

Impliqués dans la survenue de HCD chez l'homme et l'animal ...



Impliqués dans la survenue de plusieurs types de HCD...



Bochdalek Unspecified Eventration/Muscle Morgagni Complex Central tendon

Panel conçu pour une double application

193 gènes OMIM
=
Associés à un
phenotype/syndrome



Diagnostic génétique
Prédiction du pronostic

114 gènes non
répertoriés sur la base
OMIM



Implémentation
des bases de données

PANEL “HERNIE DIAPHRAGMATIQUE CONGENITALE”

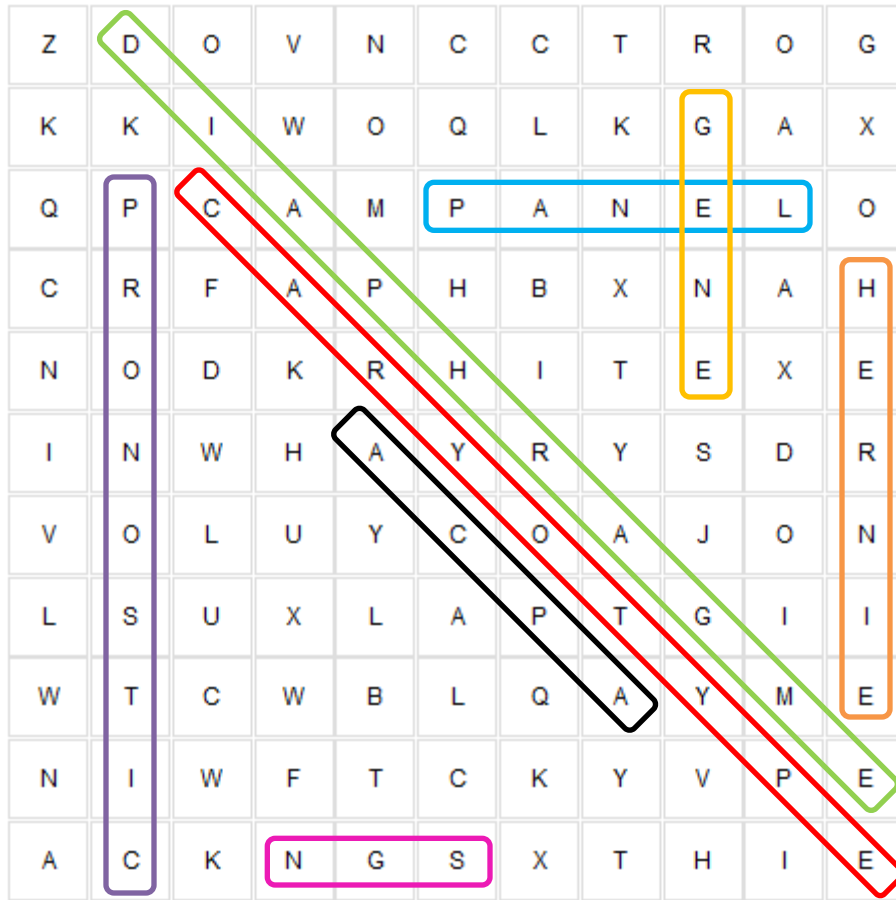
- Prénatal/Postnatal
- HCD Isolée/syndromique
- Prescription au laboratoire Cerba

- Panel diagnostic
- 307 gènes
- Intégré à un exome clinique (Recherche)

- ADN foetal/liquide amniotique/Sang foetal prélevé sur EDTA
- Trio impératif de ségrégation (parents : Sang EDTA/ADN)
- En complément d'ACPA/Caryotype

- Diagnostic génétique
- Prédiction pronostique
- Implémentation des bases de données

Pour plus d'informations sur la composition du panel, la prescription, l'interprétation des données de recherche : chloe.puisney-dakhli@aphp.fr/aline.receveur@aphp.fr



MERCI