

CNVs

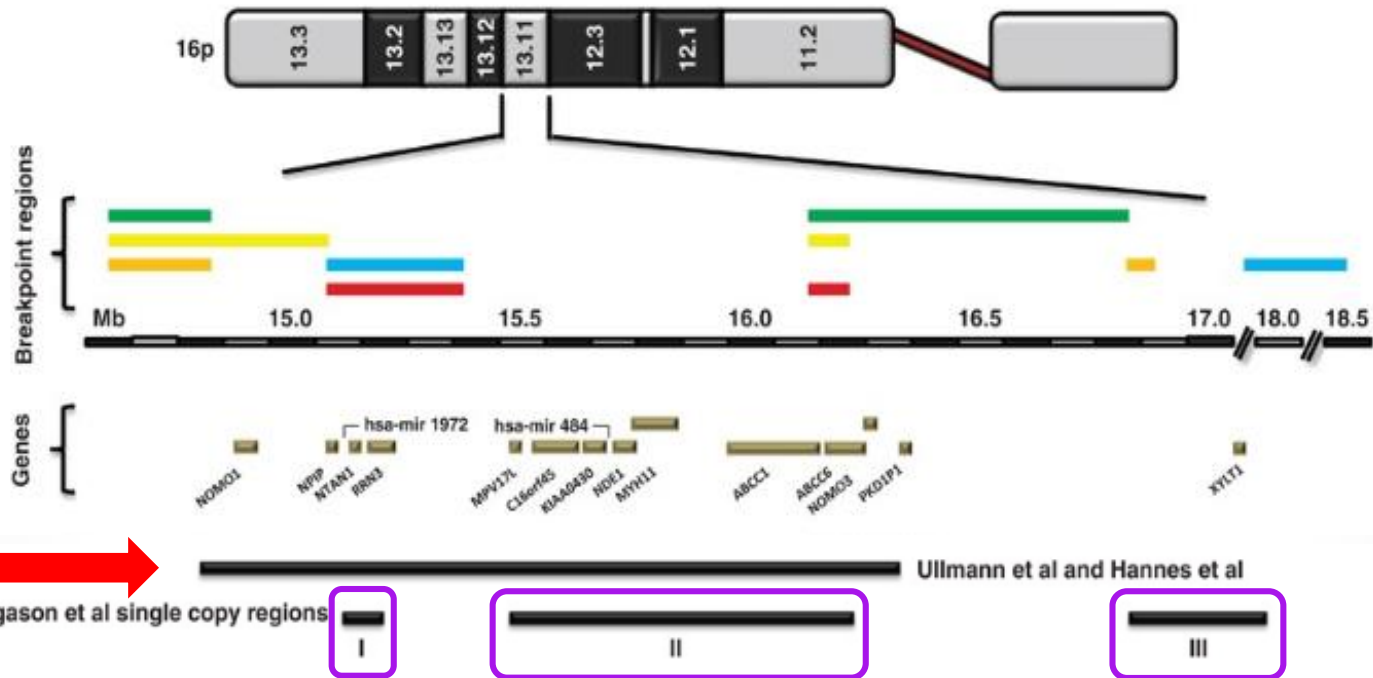
région 16p13.11

C. Pebrel-Richard



Journée du Réseau AChropuce
18 novembre 2020

Région 16p13.11



d'après Nagamani et al, 2011

- 3 intervalles : **I, II et III** flanqués par LCR -> NAHR
- Microdéséquilibres 16p13.11 (0,8-3,3 Mb) impliquant 1 ou plusieurs intervalles
- Délétions/duplications principalement identifiées → 1,5 Mb (I+II) [14,99-16,32 Mb/Hg19]
- Intervalle II = région minimale critique [15,48-16,32 Mb Hg19]

Gènes candidats

- **NDE1** : neurodéveloppement ++ $pLI : 0,01 - o/e = 0,37 (0,21 - 0,69) - \% HI : 35,66$
 - ⇒ souris : perte NDE1 (nde1-null) : anomalies cérébrales majeures (altération corticogénèse, microcéphalie++, diminution nbre neurones, prolifération et migration neuronales)
 - ⇒ mutation homoZ ou del16p13.11 + mutation second allèle : microcéphalie et lisencéphalie extrêmes
 - ⇒ Interaction avec protéines LIS1 et DISC1 (SZ)
- **NTAN1** (intervalle 1) : $pLI : 0 - o/e = 0,67 (0,42 - 1,10) - \% HI : 40,71$
 - ⇒ souris : anomalies neurologiques (altération comportement social, troubles de la mémoire et des apprentissages)
- **MYH11** $pLI : 0,77 - o/e = 0,22 (0,16 - 0,30) - \% HI : 7,87$
 - ⇒ surexpression tissu aortique,
 - ⇒ mutation => anévrisme aortique
 - ⇒ Kuang et al, 2011 : augmentation risque anévrisme ou dissection aortique chez porteurs de dup 16p13.11
- **miRNA**
 - ⇒ mutation souris : hyperactivité (Fujtani, 2017) phénotype neurocognitif
- **Autres gènes en 16p13** exprimés au cours du développement cérébral : *ABCC1, NOMO1, PDXDC1...*

Phénotype CNVs 16p13.11

Délétions

- Retard du développement (mental, langage)
- Microcéphalie
- Petite taille
- Épilepsie (0,6% patients épileptiques)
- Troubles du comportement
- Malformations congénitales diverses

- Ségrégation : *de novo* dans 21.7 % des cas
- Pénétrance : 13.1% (95%CI (7.91-21.3) p=0.019

Etude	fréquence cas	fréquence contrôles			
Tropeano et al. ³	0,15%	0,04%	OR =4 [95%CI (1.34-11.96) p=0.007)		
Kaminsky et al. ⁴	0,21%	0,02%	OR =4,72 [95%CI (1.42-24.62) p=0.0063)		
Coe et al. ⁵	0,12%	0,04%	LR=3,45 (1,68-7,45) p=0,0007		
Rosenfeld et al ⁶	0,15%	0,05%	p<0,0005		

[Heinzen et al. ; Ullmann et al. ; Hannes et al. ; Tropeano et al ; Rosenfeld et al.]

Phénotype CNVs 16p13.11

Délétions

- Retard du développement (mental, langage)
- Microcéphalie
- Petite taille
- Épilepsie (0,6% patients épileptiques)
- Troubles du comportement
- Malformations congénitales diverses

- Ségrégation : *de novo* dans 21.7 % des cas
- Pénétrance : 13.1% (95%CI (7.91-21.3) p=0.019



Etude	fréquence cas	fréquence contrôles			
Tropeano et al. ³	0,15%	0,04%	OR =4 [95%CI (1.34-11.96) p=0.007)		
Kaminsky et al. ⁴	0,21%	0,02%	OR =4,72 [95%CI (1.42-24.62) p=0.0063)		
Coe et al. ⁵	0,12%	0,04%	LR=3,45 (1,68-7,45) p=0,0007		
Rosenfeld et al ⁶	0,15%	0,05%	p<0,0005		

Phénotype CNVs 16p13.11

Duplications

- Retard du développement (mental, langage)
- Troubles du comportement
- Malformations congénitales (squelettiques, cardiaques...)

- Ségrégation : héritées dans majorité des cas
- Pénétrance : 8,43% (95%CI (5.17-13.31%) p=0.019)

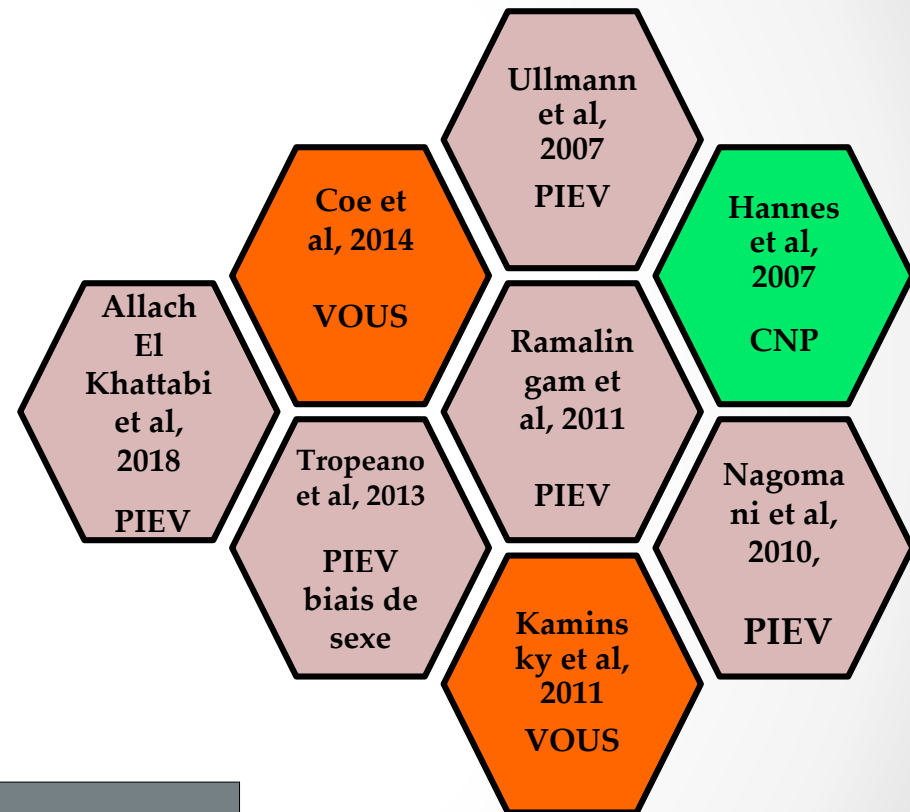
Etude	fréquence cas	fréquence contrôles			
Tropeano et al. ³	0,27%	0,12%	OR = 2,15 [95%CI (1.11-4.16)	p=0.019	
Allach El Khattabi et al. ⁷	0,28%	0,17%	OR = 1.62 [95%CI (1.01-2.60)	p<0.05	
Kaminsky et al. ⁴	0,29%	0,20%	OR = 1,45 [95%CI (0,84-2,59)	p=0.203	
Coe et al. ⁵	0,23%	0,14%	LR=1,7 (1,13-2,56)	p=0,0112	

Phénotype CNVs 16p13.11

Duplications

- Retard du développement (mental, langage)
- Troubles du comportement
- Malformations congénitales (squelettiques, cardiaques...)

- Ségrégation : héritées dans majorité des cas
- Pénétrance : 8,43% (95%CI (5.17-13.31%) p=0.019)



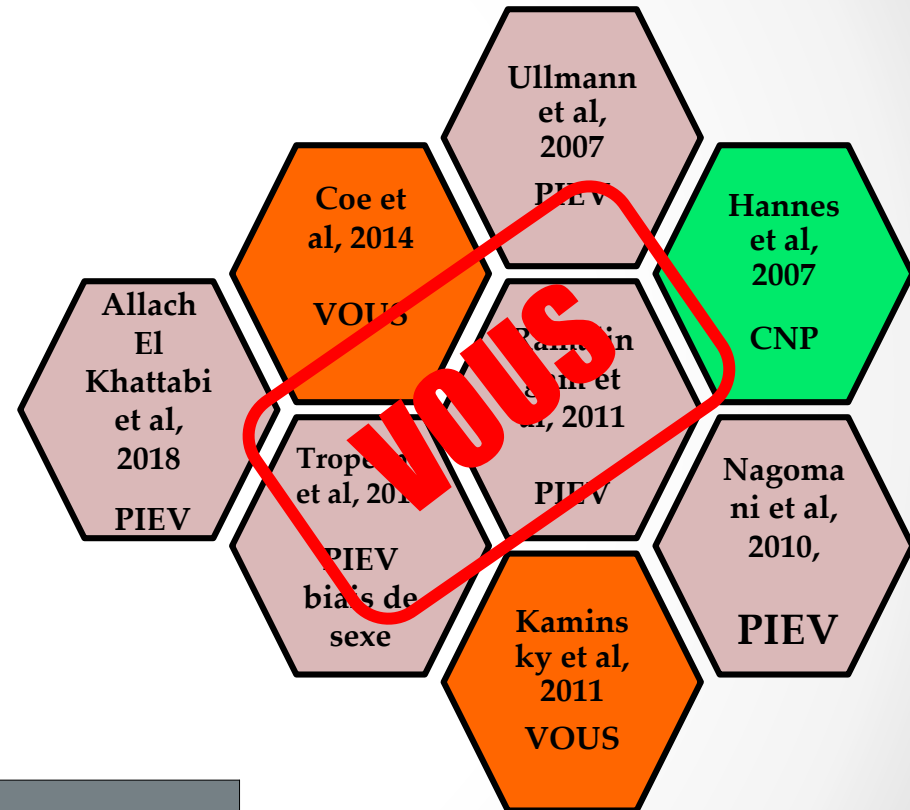
Etude	fréquence cas	fréquence contrôles	
Tropeano et al. ³	0,27%	0,12%	OR = 2,15 [95%CI (1.11-4.16) p=0.019
Allach El Khattabi et al. ⁷	0,28%	0,17%	OR = 1.62 [95%CI (1.01-2.60) p<0.05
Kaminsky et al. ⁴	0,29%	0,20%	OR = 1,45 [95%CI (0,84-2,59) p=0.203)
Coe et al. ⁵	0,23%	0,14%	LR=1,7 (1,13-2,56) p=0,0112

Phénotype CNVs 16p13.11

Duplications

- Retard du développement (mental, langage)
- Troubles du comportement
- Malformations congénitales (squelettiques, cardiaques...)

- Ségrégation : héritées dans majorité des cas
- Pénétrance : 8,43% (95%CI (5.17-13.31%) p=0.019)



Etude	fréquence cas	fréquence contrôles	
Tropeano et al. ³	0,27%	0,12%	OR = 2,15 [95%CI (1.11-4.16) p=0.019
Allach El Khattabi et al. ⁷	0,28%	0,17%	OR = 1.62 [95%CI (1.01-2.60) p<0.05
Kaminsky et al. ⁴	0,29%	0,20%	OR = 1,45 [95%CI (0,84-2,59) p=0.203)
Coe et al. ⁵	0,23%	0,14%	LR=1,7 (1,13-2,56) p=0,0112

