

CNVs en 2q13

Dr Kévin Uguen

Dr Sylvia Redon

CHRU de Brest

Réunion du réseau Achropuce

17/11/2021



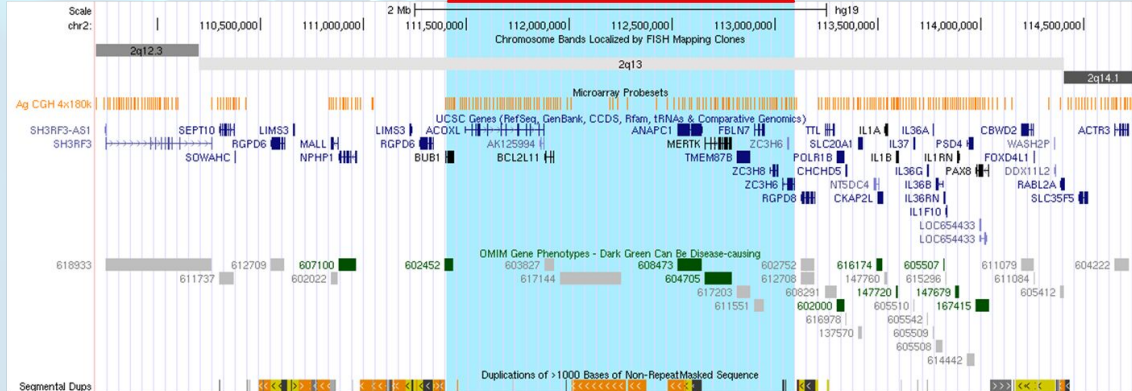
Plan

1. Architecture du locus 2q13
2. Données épidémiologiques
3. Clinique
4. Gènes impliqués
5. Conclusion

Architecture du locus



[arr\[GRCh37\] 2q13\(111399243_113098686\)](#)



9 gènes codants (*BUB1*, *ACOX1*, *BCL2L11*, *ANAPC1*, *MERTK*, *TMEM87B*, *FBLN7*, *ZC3H8* et *ZC3H6*)
2 duplications segmentaires:

- mécanisme de NAHR: CNV récurrent de 1.7Mb
- CNVs de tailles différentes

Epidémiologie

Délétions

Duplications

| | <u>TND</u> | <u>Schizophrénie</u> | <u>TND</u> | <u>Schizophrénie</u> |
|--|---|--|--|--|
| Cooper et al. 2011 15767 cas 8329 ctrl | p=0.032 12 cas 1ctrl | N/A | p=0.022 9 cas 0 ctrl | N/A |
| Coe et al. 2014 29085 cas 19584 ctrl | p=0.00483 LR 4.49 (1.53-15.5) 20 cas 3 ctrl | N/A | p=0.027 LR inf (1.23-inf) 7 cas 0 ctrl | N/A |
| Rees et al. 2016 6934 cas 8751 ctrl | 0.057% vs 0.005% | 0.015% (p=0.34) vs 0.005% 3 cas vs 1 ctrl | 0.022% vs 0.015% | 0.02% (p=0.46) vs 0.015% 4 cas vs 4 ctrl |
| Costain et al. 2013 459 cas 23838 ctrl | N/A | 1 cas (0.2%) vs 1 ctrl (0.004%) del+dup OR 42.87 (95% CI 9.56–192.14), p=0.0002 | N/A | 3 cas (0.6%) vs 3 ctrl (0.012%) del+dup OR 42.87 (95% CI 9.56–192.14), p=0.0002 |

Epidémiologie

Délétions

Duplications

Su et al. 2021
877 foetus avec anomalies rénales

2 cas avec pyélectasie isolée
(1 IMG et 1 enfant en BS)

Wang et al. 2021
26400 ADNic

4 cas (phénotype non disponible)

2 cas (phénotype non disponible)

Clinique

Délétions

Duplications

- **RD et/ou DI (31/39) 79%**, généralement modéré
- **dysmorphie faciale (33/41) 80%** :
 - macrotie,
 - anomalies de la boîte crânienne,
 - fentes palpébrales obliques en haut et en dehors,
 - hypertélorisme,
 - strabisme,
 - ensellure nasale marquée
- TDAH (12/25) 48%
- hypotonie (15/34) 44%
- TSA (9/27) 33%
- anomalie cardiaque (11/35) 31%
- épilepsie (8/31) 26%
- macrocéphalie (10/35) 29%
- microcéphalie (8/35) 23%

54 délétions décrites
32 avec ségrégation

- 24/32 héritées
- 8/32 *de novo*

Clinique

```
graph TD; Clinique --> Délétions; Clinique --> Duplications; Délétions --> FeaturesList; Duplications --> DupSummary
```

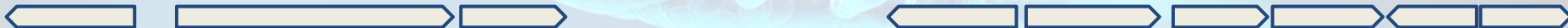
Délétions

- RD et/ou DI (18/24)
- dysmorphie faciale (11/24)
- TSA (4/24)
- hypotonie (3/24)
- microcéphalie (3/24)
- anomalies dentaires (2/24)

Duplications

- 24 duplications décrites
15 avec ségrégation
- 15 héritées
 - 0 *de novo*

Gènes impliqués

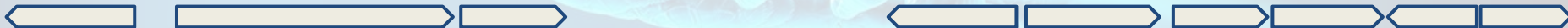


BUB1

Mutations à effet dominant neg => dysfonctionnement des kinetochores, séparation prématurée des chromatides et aneuploïdies

pLI=0, o/e=0.43, %HI=24.20

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL
oxydation des acides gras
pLI=0, o/e=0.7, %HI=60.56

Gènes impliqués



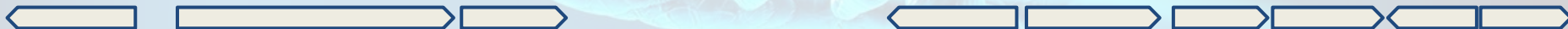
BUB1

ACOXL

BCL2L1

régulateur de l'apoptose neuronale
baisse expression dans le cortex frontal et cervelet de
patients autistes
pLI=0.89, o/e=0, %HI=38.11

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

BCL2L11

ANAPC1

OMIM:618625: Syndrome de Rothmund-Thomson I
AR

pLI=0.98, o/e=0.2, %HI=43.53

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

BCL2L11

ANAPC1

MERTK

**gène candidat pour les troubles
psychotiques**

**OMIM:613862 Retinitis pigmentosa 38 AR
pLI=0, o/e=0.54, %HI=61.44**

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

BCL2L11

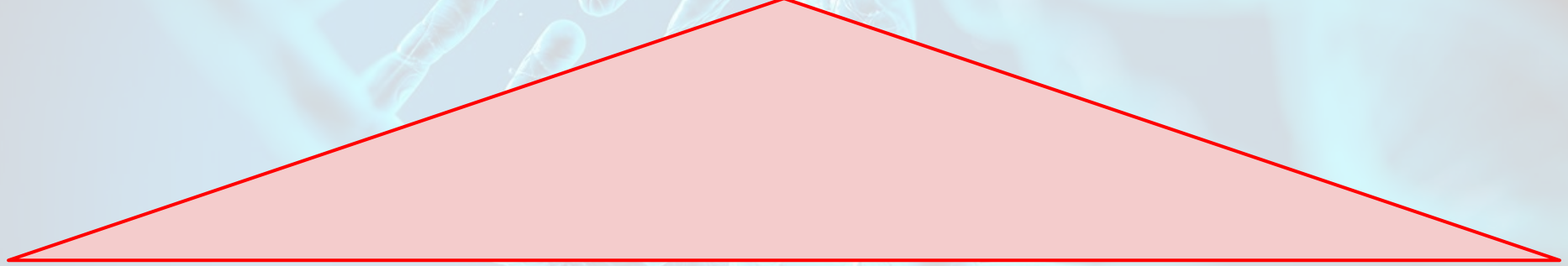
ANAPC1

MERTK

TMEM87B

transport rétrograde
endosome-Golgi
rôle dans la formation cardiaque
1 cas de del 2q13 + mut chez un
enfant avec DI, cardiopathie et
anomalies crâniocfaciales
pLI=0, o/e=0.73, %HI=49.53

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

BCL2L11

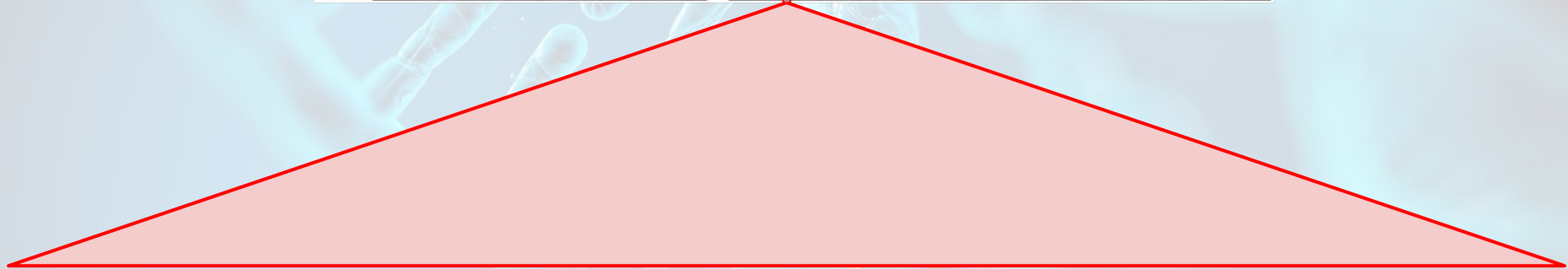
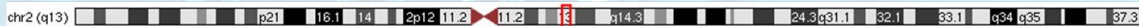
ANAPC1

MERTK *TMEM87B*

FBLN7

rôle dans la formation
cardiaque
pLI=0, o/e=0.58,
%HI=53.73

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

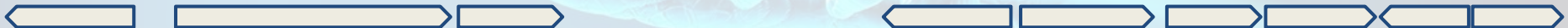
BCL2L11

ANAPC1

MERTK *TMEM87B* *FBLN7*

ZC3H8
répresseur
transcriptionnel
thymocyte

Gènes impliqués



BUB1

ACOXL

BCL2L11

ANAPC1

MERTK

TMEM87B

FBLN7

ZC3H8

ZC3H6
fonction
inconnue

CONCLUSION

Délétions

- Prévalence plus élevée chez les cas que témoins
- Phénotype DI/RD
- Héritée dans la majorité des cas, parfois de novo

Duplications

- Discordance entre les études épidémiologiques
- Moins de cas décrits (24)
- Semble + fréquent que del en population générale
- Phénotype plus variable
- Toujours héritée

Délétion 2q13

PIEV

CNV de susceptibilité à des troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

Duplication 2q13

Classe 3

VOUS