

# L'haploinsuffisance du gène *PBX1* est responsable de malformations rénales congénitales chez l'homme

**Pauline Le Tanno**, Radu Harbuz, Alexia Apostolou, Véronique Satre, Françoise Devillard, Gaëlle Vieville, Caroline Bosson, Sylvie Jaillard, Gemma Poke, Maria Cristina Digilio, Maria Antonietta Pisanti, Luisa Mackenroth, Ida Vogel, S. Fokstuen, Florence Amblard, Pierre-Simon Jouk, Hervé Sartelet, Marie Bidart, Fitsum Guebre et Charles Coutton.

*Département de Génétique et de Procréation*

*Hôpital Couple Enfant, CHU de Grenoble*



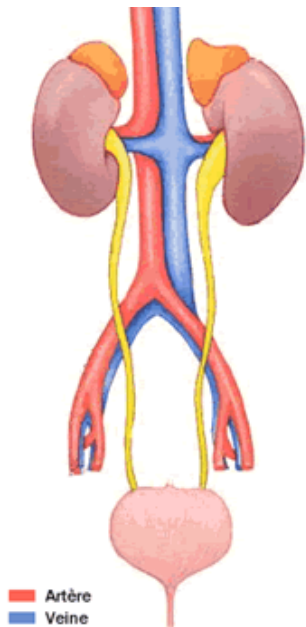
# CAKUT

## Congenital Anomalies of the **K**idney and **U**rinary **T**ract

= défaut de morphogénèse rénale ou urinaire  
Grande variabilité de malformations / de sévérité

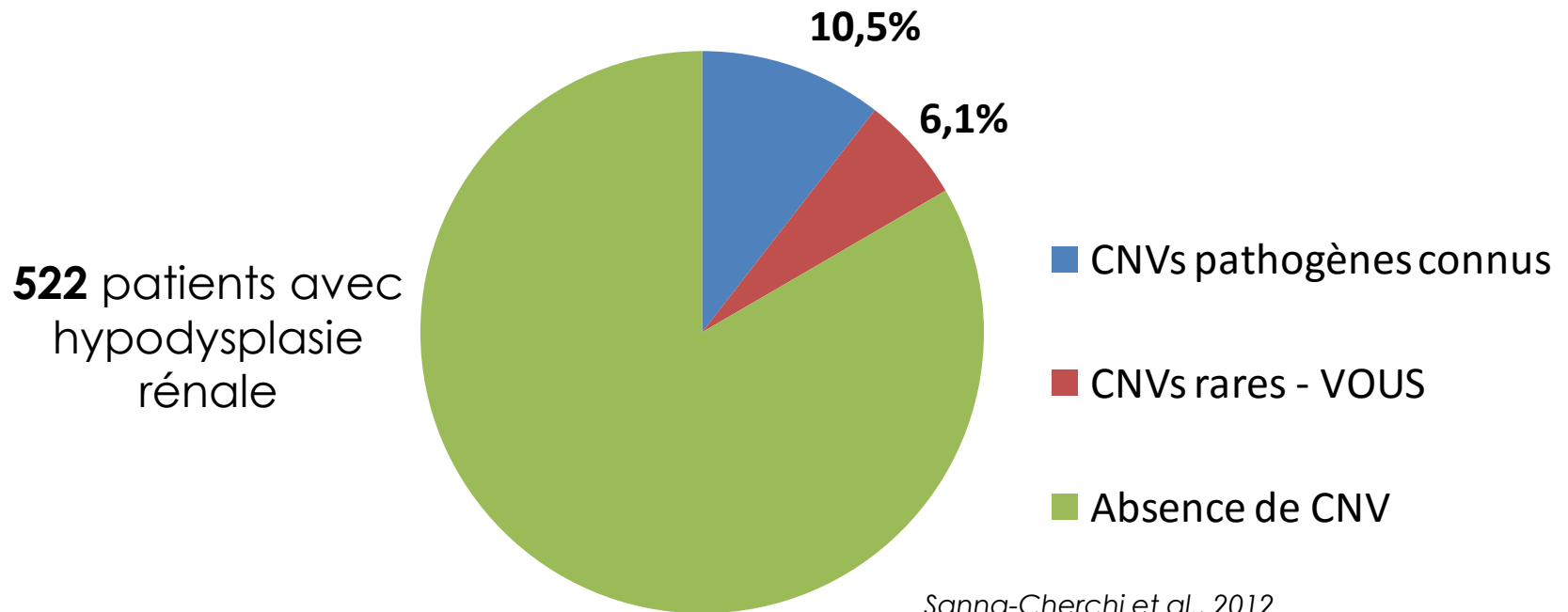
Isolées / Associées à des signes extra-rénaux ou urinaires

- 3 à 6 / 1000 naissances
- 20-30 % des anomalies détectées en anténatal
- 40-50% des insuffisance rénales chroniques chez l'enfant

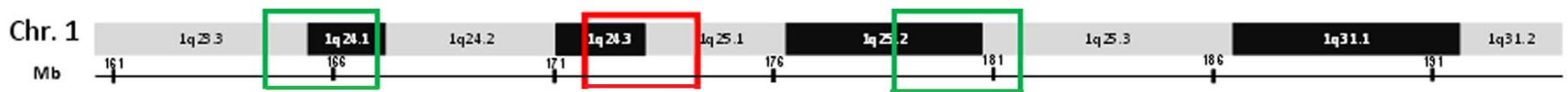


# Génétique des CAKUT

- ▣ Mutations ponctuelles : *PAX2*, *HNF1B*, *EYA1*, *SIX1* ...
- ▣ CNVs : retrouvés dans **10-17%** des cas de CAKUT



# Délétion 1q24q25



Chatron et al., 2015

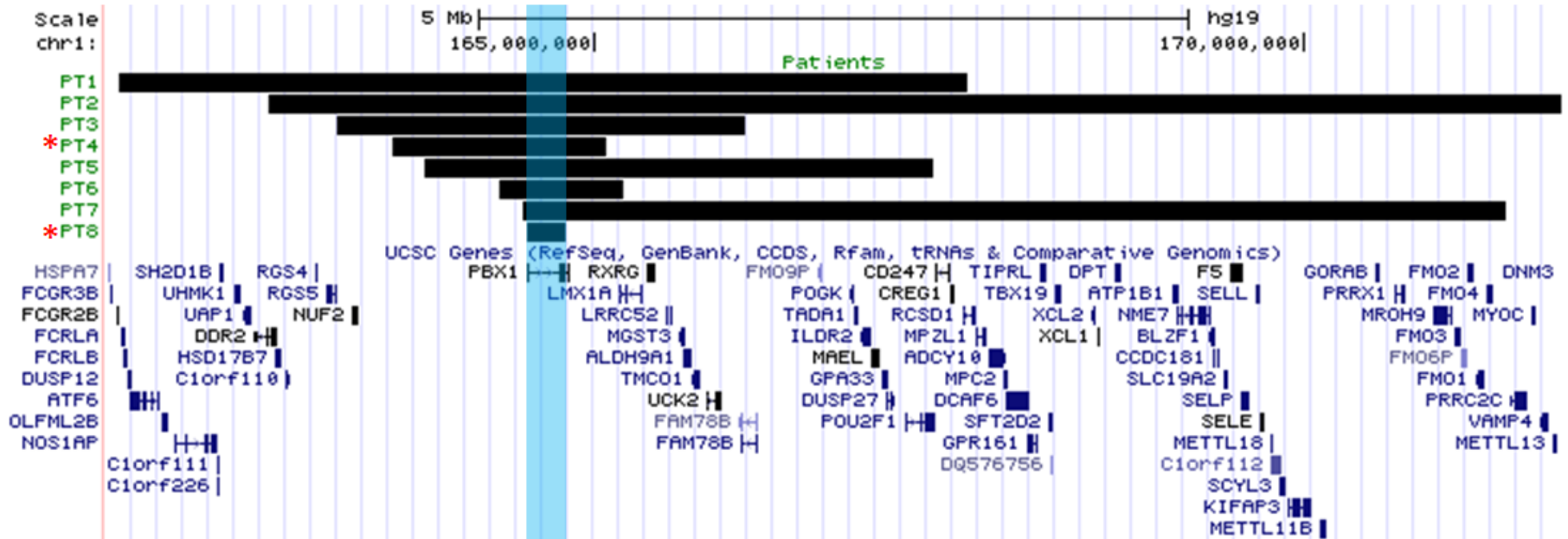
**Proximale**  
**1q23.3q24.1**  
20 gènes dont  
*PBX1*

**Intermédiaire**  
4 gènes

**Distale**  
27 gènes

Déficiences Intellectuelle ou Retard de développement  
Retard de croissance  
Microcéphalie  
Dysmorphie faciale et anomalies des extrémités  
Malformations cardiaques  
**Malformations rénales**

# Cohorte de 8 patients haplo-insuffisants pour *PBX1*



Plus petite région commune : **276kb**  
n'incluant que *PBX1*

# Clinique des patients délétés

**CAKUT : 100%**

Hypoplasie bilatérale : 75%

Agénésie : 37,5%

Cohorte élargie :

CAKUT : 87%

Hypoplasie uni ou bilatérale : 53%

Retard de développement: 100%

Malformation de l'oreille externe : 87,5%

Cryptorchidies : 75% des garçons

Malformations cardiaques : 50%

Malformations neurologiques : 50%

Retard de croissance : 50%

# Modèle murin *Pbx1*<sup>-/-</sup>



*Pbx1* regulates nephrogenesis and ureteric branching  
in the developing kidney

Catherine A. Schnabel,<sup>a</sup> Robert E. Godin,<sup>b</sup> and Michael L. Cleary<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305-5342, USA*

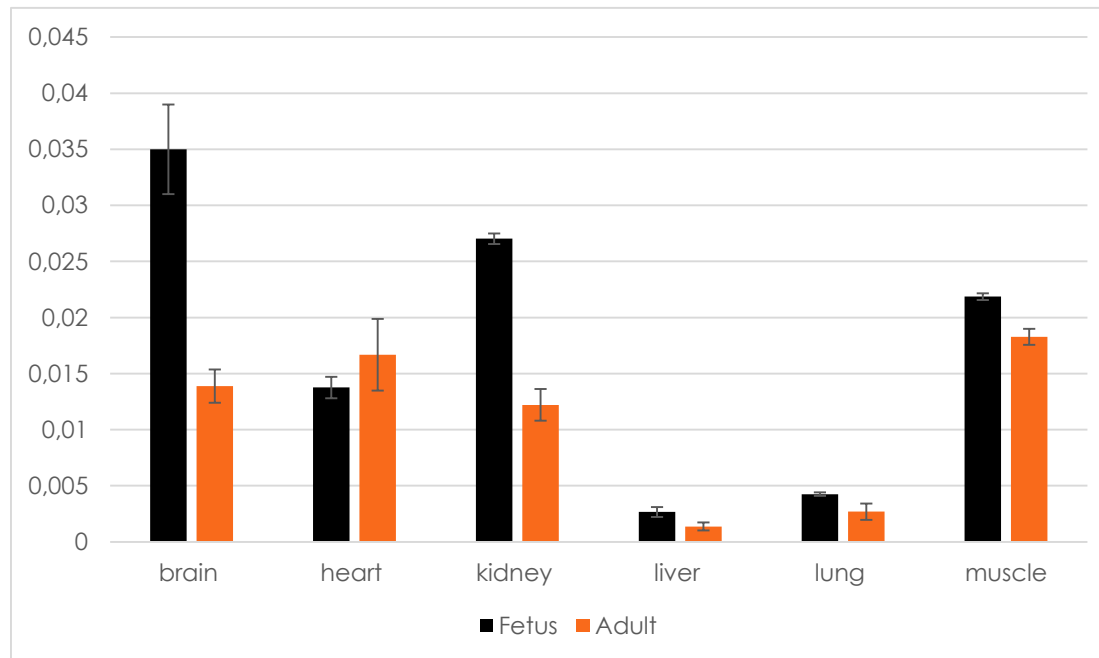
<sup>b</sup> *Department of Molecular and Cellular Biology, Harvard University, 16 Divinity Avenue, Cambridge, MA 02138, USA*

Received for publication 20 February 2002, revised 28 October 2002, accepted 28 October 2002

**Hypoplasie rénale bilatérale**  
Agénésie rénale unilatérale  
Ectopie, malrotation...

Atteinte multi-organique

# Expression tissulaire de *PBX1*

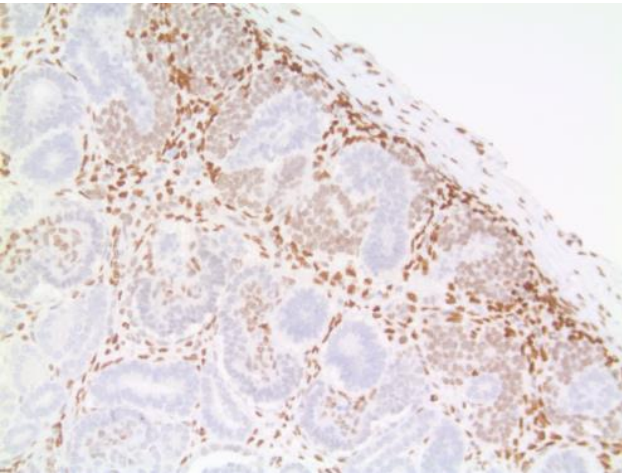


**Rôle majeur dans la morphogenèse rénale**  
et dans le développement embryonnaire global

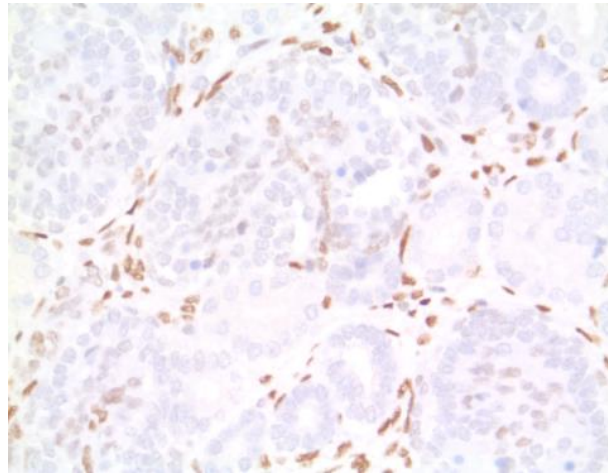


# Localisation de PBX1

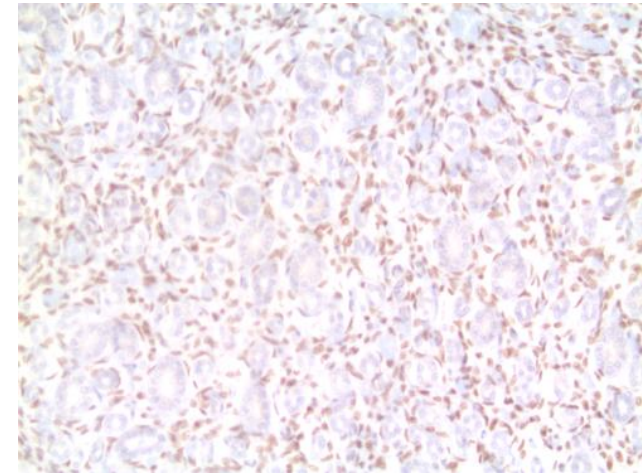
## Tissu rénal foetal sain



Mésenchyme  
métanéphrique



Interstitium



Stroma  
médullaire

Rôle dans la **glomérulogenèse**

# CONCLUSION

- ▣ L'haplo-insuffisance de *PBX1* est responsable de CAKUT chez l'homme
- ▣ *PBX1* joue un rôle majeur dans la morphogénèse du système urinaire : glomérulogénèse
- ▣ L'hypoplasie rénale est prédominante
- ▣ Les CAKUT sont associées à des anomalies extra-rénales et extra-urinaires
- ▣ Intérêt de l'ACPA en prénatal devant ces CAKUT

# Merci pour votre attention

Equipe de cytogénétique du CHU de Grenoble :

C. Coutton, R. Harbuz, C. Bosson, V. Satre, F. Devillard, F. Amblard, G. Vieville, les techniciens

Equipe de génétique clinique du CHU de Grenoble : PS. Jouk, K. Dieterich

Equipe d'anatomopathologie du CHU de Grenoble : J. Breton, A. Apostoulo, H. Sartelet

Equipe de néphrologie du CHU de Grenoble : F. Guebre, L. Rostaing

Collaborateurs :

- Rennes, France : S. Jaillard, S. Odent
- Genève, Suisse : S. Fokstuen, F. Sloan-Bona
- Naples, Italie : M.A. Pisanti, A. Novelli
- Rome, Italie : M.C. Digilio, L. Bernardini
- Dresden, Allemagne : L. Mackenroth, K. Hackmann
- Aarhus, Danemark : I. Vogel, R. Christensen
- Wellington, Nouvelle-Zélande : G. Poke, R. Beddow