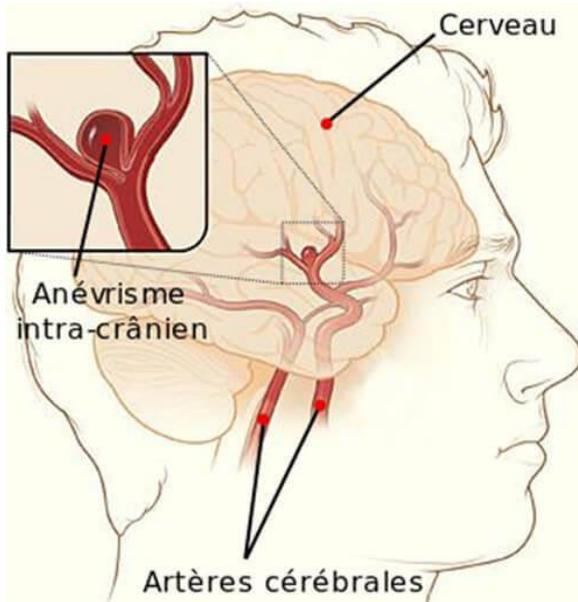


Étude PKAN : déterminants génétiques des ANévrismes Intracrâniens dans la PolyKystose Rénale

Claire LEMAN – Sophie LIMOU

9 novembre 2019 - Journée Annuelle PKD France

Anévrisme intracrânien (AIC)



Rupture



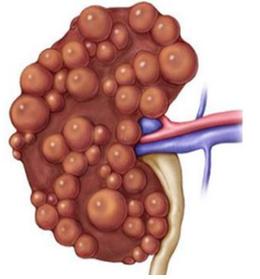
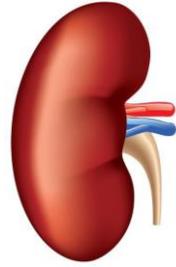
Hémorragie cérébrale



Mortalité
35-50%

Handicap
neurologique sévère
40%

Importance du dépistage et traitement préventif rupture +++++



Population générale

Rupture

PKD
PKD1 - PKD2

Mortalité
35-50%

Handicap
Sévère 40%

1. Rationnel de l'étude

2-3%

Prévalence

9-12%

5 x plus fréquent

51 ans

Age moyen rupture

41 ans

10 ans + jeune

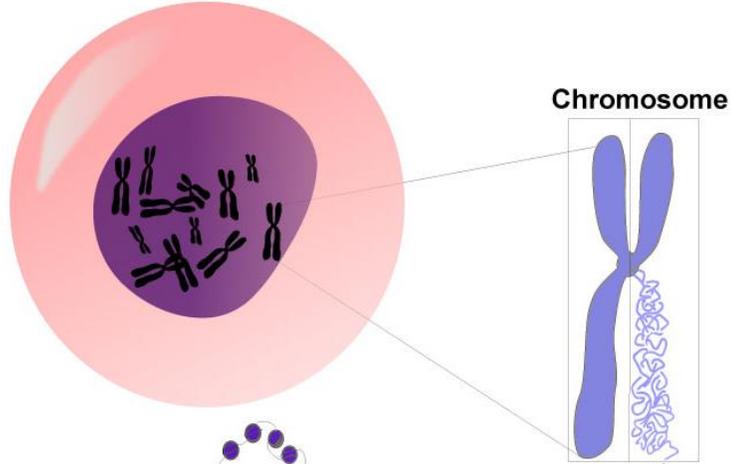
Sexe féminin, âge, HTA, tabac,
Antécédents personnels
et/ou familiaux

Facteurs de
risque

Antécédents
personnels et/ou
familiaux

Déterminants
génétiques ?

Cellule

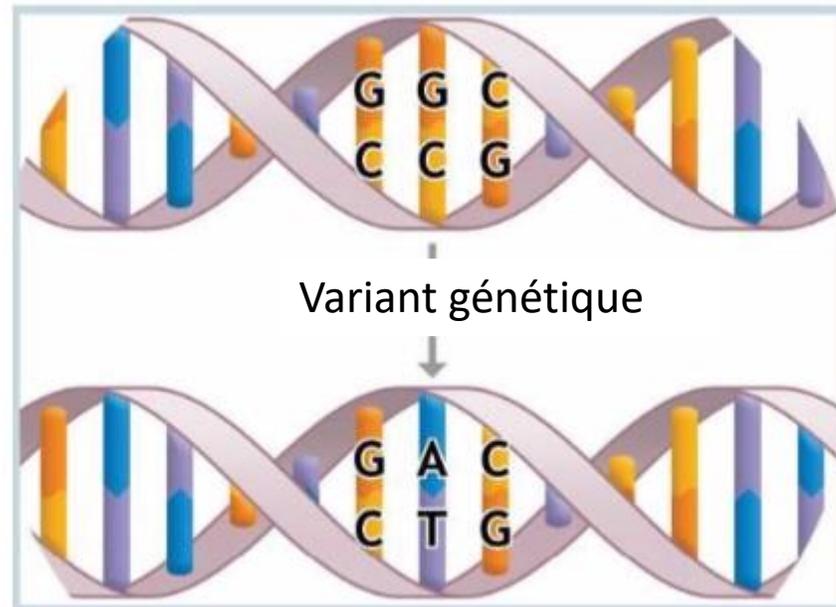


Chromosome

Variants génétiques, supports de la diversité et facteurs de susceptibilité aux pathologies



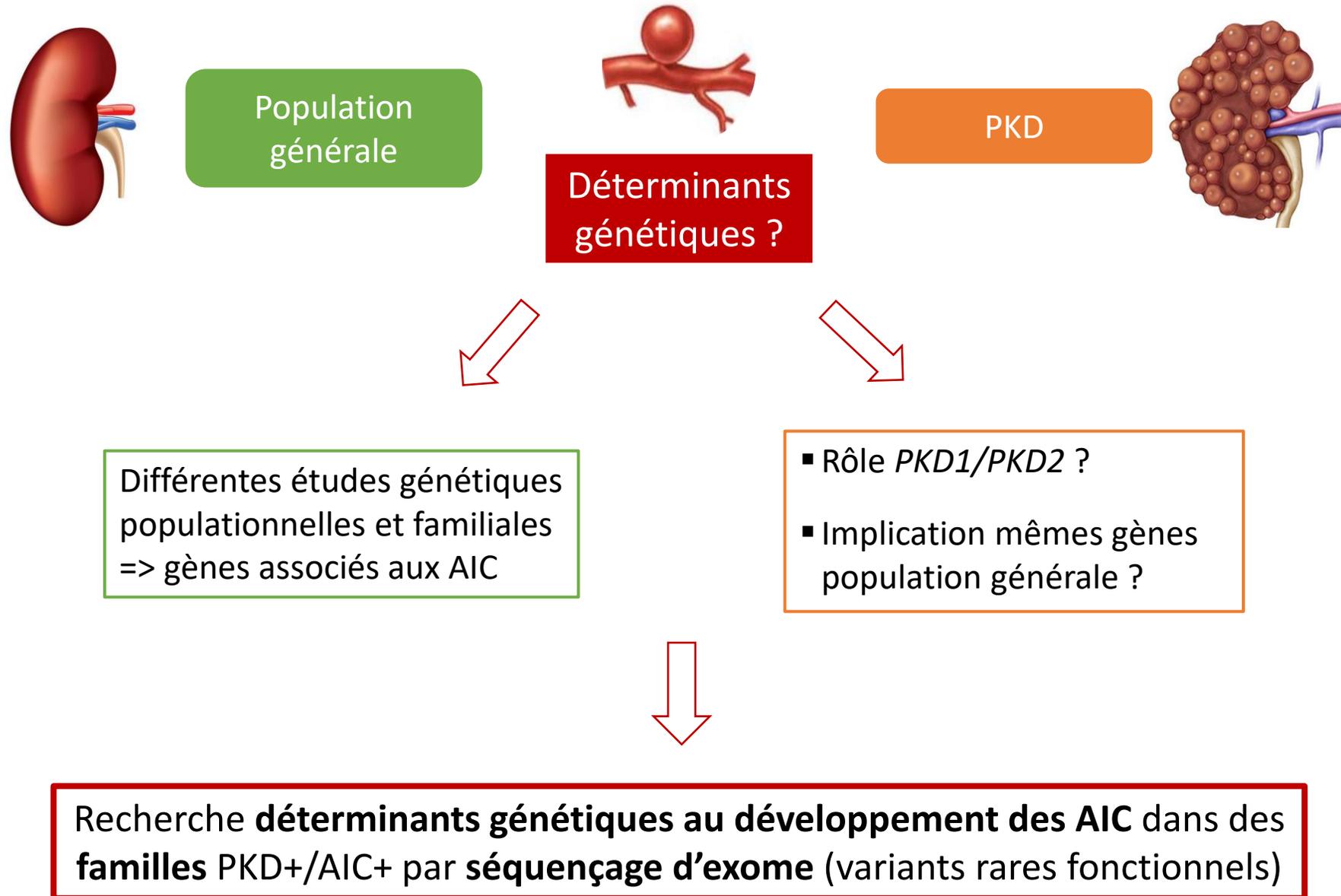
Séquence ADN - **Génotype**



Expression clinique du génotype = **Phénotype**

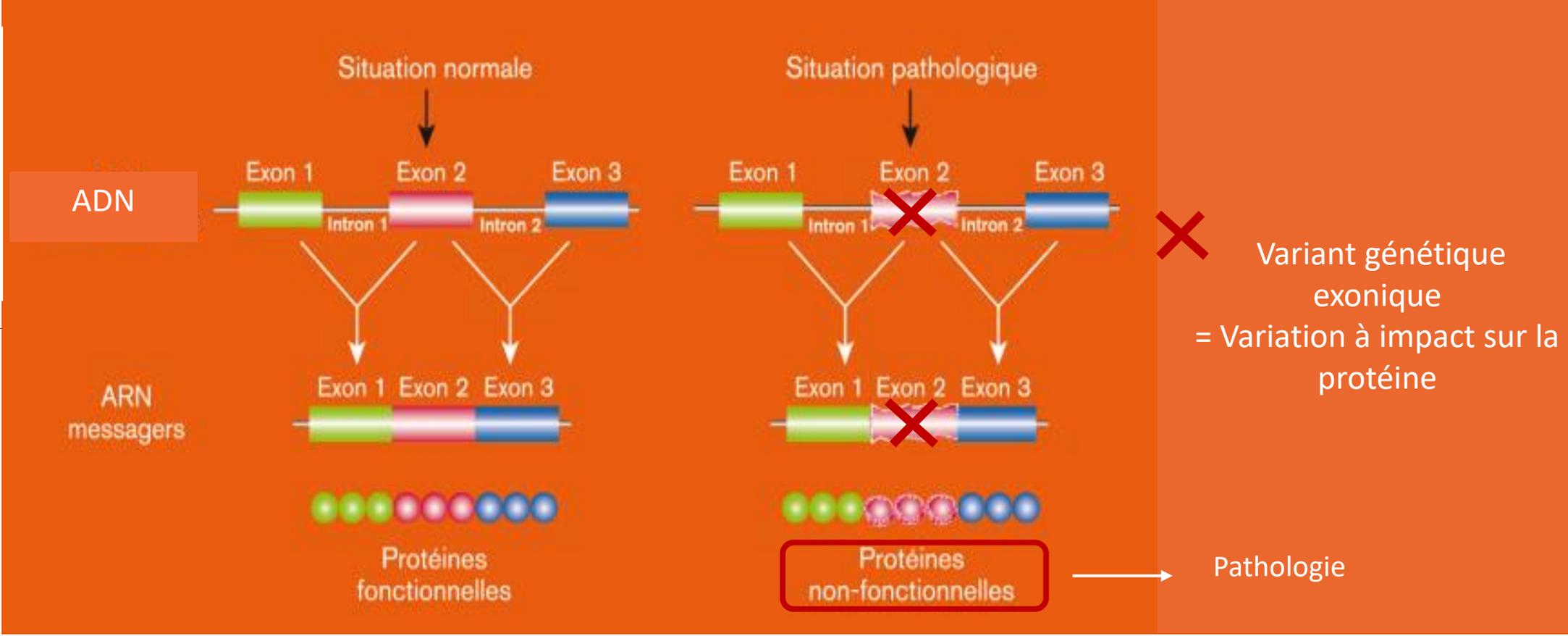
Maladie génétique

2. Objectif



Qu'est ce qu'une analyse d'exome ?

Exome = portion codante génome (2-3%)



Détermination séquence génétique des exons

AGTTACAGCTAGCC



Comparaison séquence

AGT**A**CAGCTAGCC Cas AIC+

AGTTACAGCTAGCC Contrôle AIC-



Recherche variant chez les cas, absents des contrôles

3. Déroulement de l'étude

1. Screening et inclusion



2. Extraction ADN



3. Séquençage exome



4. Pipeline analyse bioinformatique



5. Filtres et priorisation

Recherche variants rares à impact fonctionnel fort



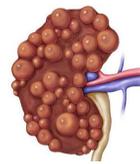
4. Population d'étude

Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- PKD confirmée
- Antécédent personnel et/ou familial d'AIC
- Imagerie cérébrale <10 ans
- Échantillon biologique disponible

Caractéristiques population

- 22 patients avec AIC rompus
- 38 patients **PKD1** / 2 **PKD2**
- 56,25% mutations tronquantes, 22,9% mutations non tronquantes (20,2% DM)



500 PKD patients

50 PKD+AIC+
(42 pedigrees)

41 PKD+AIC+ avec
échantillons
biologiques

22 PKD+AIC+ avec
contrôle familial

19 PKD+AIC+ sans
contrôle familial

Discovery cohort
11 PKD+AIC+ &
11 apparentés PKD+AIC-

Prévalence AIC
10%



4. Population d'étude

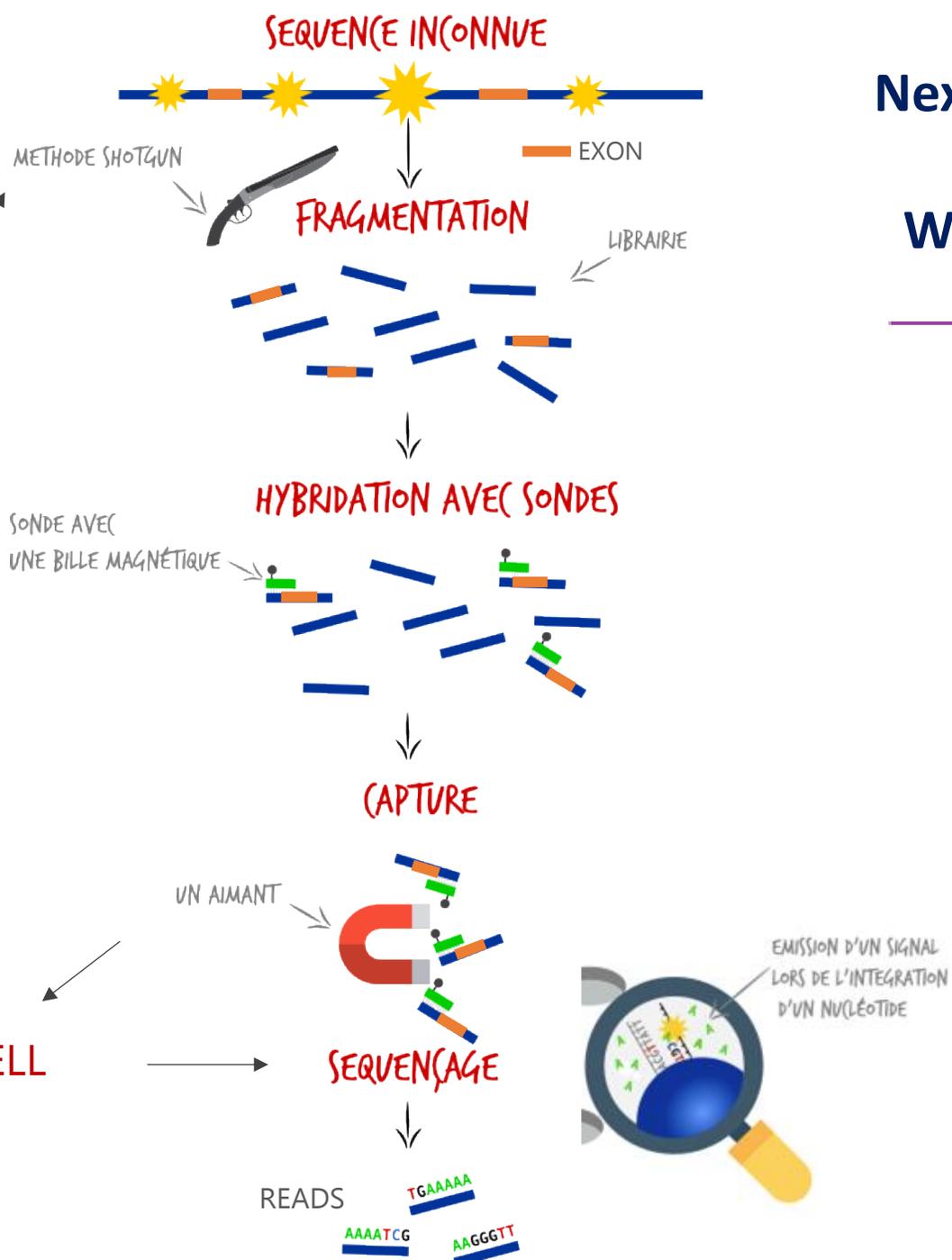
⇒ Caractéristiques similaires aux patients PKD+AIC+ de la littérature

Caractéristiques	AIC certain (n=48)	AIC+ séquencés (n=11)
Age moyen diagnostic 1 ^e AIC (min-max)	56.5 (28-77)	42.5 (24-61)
Circonstance de découverte AIC		
Fortuit	11 (22.9%)	4 (36,3%)
Céphalées	2 (4.1%)	0
Dépistage familial	12 (25%)	3 (27,2%)
Rupture	20 (41.6%)	4 (36,3%)
Antécédents familiaux (1^e-2^e degré)	21 (43.75%)	6 (54,5%)
Patients avec AIC multiples	14 (29.2%)	3 (27,2%)
Taille AIC moyenne (mm) (min-max)	4.37 (1.5-10)	4.96 (2.4-9.5)
Localisation AIC		
Circulation antérieure	57 (87,7%)	13 (65%)
Circulation postérieure	5 (7.6%)	4 (20%)
Rupture		
Nombre de rupture	22 (45.8%)	5 (45.5%)
Age moyen de rupture (min-max)	40.6 (24-68)	33 (24-45)
Décès rupture	4 (18%)	0
Séquelles rupture	8 (36.3%)	2 (18,1%)

Next Generation Sequencing (NGS) & Whole Exome Sequencing (WES)



EXTRACTION ADN

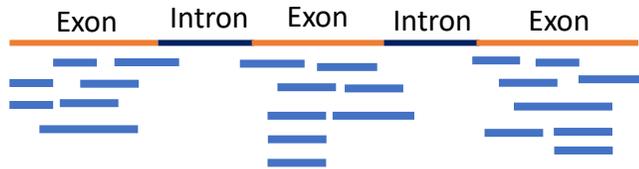
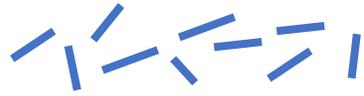


FIXATION FLOW CELL
AMPLIFICATION

FICHER DE SORTIE FASTQ

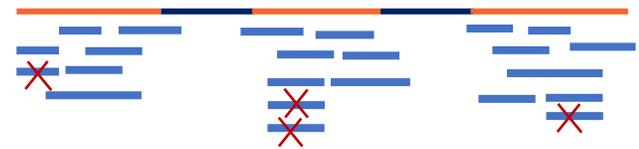
```
@A1
ACGTATATCGATAT
@B2
ACGTATATATATAA
@A3
TATATACATACTATA
@C3
.....
```

5. Pipeline analyse d'exome



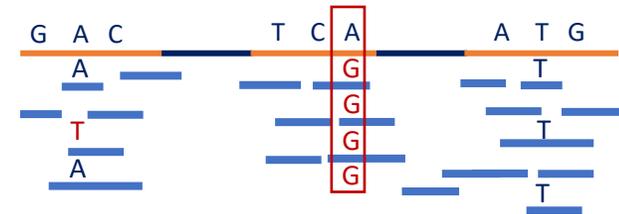
Alignement

Alignement sur génome de référence



Processing post-alignement

Correction erreurs alignement, score qualité, duplicats



Calling

Identification des variants



```

ROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT 15001711232757A
142 chr1 14464 . A T 810.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.152;ClippingRankSum=0.00;DP=56;Excess
143 chr1 15274 . A T 1084.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=43;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
144 chr1 28563 . A G 139.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
145 chr1 49298 . T C 515.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=17;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
146 chr1 52238 . T G 716.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=22;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
147 chr1 55926 . T C 120.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
    
```

Annotation

Ajout d'information sur variant :

- Gène concerné
- Fréquence variants (gnomAD)
- Conséquence sur la protéine (Snpeff, VEP, CADD)
- Voie métabolique (MSigDB)



Liste de variants à la sortie du pipeline

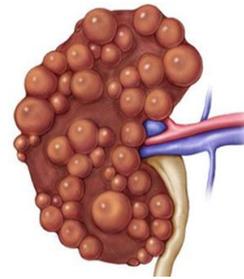
Fréquence dans la population

Conséquences sur la protéine

Patient muté pour ce variant

CHROM	POS	REF	ALT	gnomad.AF_NFE	ANN[0].GE	ANN[0].ANNOTATION	ExonicFunc.refGene	ANN[0].IMPA	ANN[0].HGVS	CADD_PHRE	SIFT_pred	GEN[22].GT	GEN[23].GT
11	621213	G	C		CDHR5	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Ala219Gly	24.7	D	0/0	0/0
11	20968970	G	A	0.00393037	NELL1	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Arg415His	24.4	D	0/0	0/1
11	26732884	C	A	2.25461E-4	SLC5A12	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Val143Leu	23.1	T	0/0	0/0
11	27148885	G	A	0.00567826	BBOX1	structural_interaction_varian	nonsynonymous_SNV	HIGH		18.52	T	0/0	0/0
11	62761089	T	C	9.08661E-6	SLC22A8	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Met446Val	21.5	T	0/0	0/0
11	64368227	G	C	9.09554E-6	SLC22A12	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Gly472Ala	16.89	T	0/0	0/0
11	89182686	T	C	0.00252209	NOX4	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Ser112Gly	22.5	T	0/0	0/0
11	119058354	T	C	3.26041E-5	PDZD3	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Leu267Pro	27.5	D	0/0	0/0
12	333289	A	G	2.51063E-4	SLC6A13	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Cys394Arg	23.1	T	0/0	0/0
12	54379046	G	T	2.09363E-5	HOXC10	start_lost	nonsynonymous_SNV	HIGH	p.Met1?	26.8	D	0/0	0/0
12	56625114	T	C	0.00659817	SLC39A5	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Leu19Ser	20.3	T	0/0	0/0
12	56630718	C	G	1.79256E-5	SLC39A5	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Ala404Gly	25.5	D	0/0	0/0
12	80613641	G	A	6.14605E-4	OTOGL	missense_variant	nonsynonymous_SNV	MODERATE	p.Gly86Arg	29.1	D	0/0	0/0

497 700 variants



Validation - Mutations responsables PKD

Famille	Gène	Localisation mutation	Type	Conséquence
FAM01	<i>PKD1</i>	Exon 15	Faux sens	Non troncant
FAM02	<i>PKD1</i>	Intron 29	Epissage	Troncant
FAM03	<i>PKD1</i>	Exon 1-5	Grand réarrangement	Troncant
FAM04	<i>PKD1</i>	Exon 37	Faux sens	Non troncant
FAM05	<i>PKD1</i>	Exon 9	Faux sens	Non troncant
FAM06	<i>PKD1</i>	Exon 15	Frameshift	Troncant
FAM07	<i>PKD1</i>	Exon 44	Epissage	Troncant
FAM08	<i>PKD1</i>	Exon 18	Frameshift	Troncant
FAM09	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	Exon 39 Exon1	Epissage	Troncant

⇒ Validation pipeline par confirmation des mutations *PKD1/2* connues

⇒ Pas d'association évidente entre type ou localisation mutation et phénotype AIC

APPROVED

6. Stratégie de priorisation



```
ntig=<ID=chrUn_g1000247,length=36422,assembly=hg19>  
ntig=<ID=chrUn_g1000248,length=39786,assembly=hg19>  
ntig=<ID=chrUn_g1000249,length=38502,assembly=hg19>  
reference=file:///13bioinfo/ucsc.hg19.fasta  
source=SelectVariants
```

497 700 variants...

```
141 #CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT 15001711232757A  
142 chr1 14464 . A T 810.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.152;ClippingRankSum=0.00;DP=56;Excess  
143 chr1 15274 . A T 1084.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=43;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
144 chr1 28563 . A G 139.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
145 chr1 49298 . T C 515.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=17;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
146 chr1 52238 . T G 716.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=22;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
147 chr1 55926 . T C 120.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
148 chr1 61442 . A G 314.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=10;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
149 chr1 61947 . C T 397.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=3.01;ClippingRankSum=0.00;DP=33;ExcessF  
150 chr1 61987 . A G 703.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.426;ClippingRankSum=0.00;DP=42;Excess  
151 chr1 61989 . G C 703.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.125;ClippingRankSum=0.00;DP=41;Excess  
152 chr1 69511 . A G 358.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=13;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
153 chr1 83084 . T A 204.80 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=7;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
154 chr1 89946 . A T 613.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=19;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ  
155 chr1 126113 . C A 1092.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=35;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;  
156 chr1 138156 . G T 242.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=2.33;ClippingRankSum=0.00;DP=35;Exces  
157 chr1 229673 . A C 396.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=15;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;  
158 chr1 230058 . T G 921.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=30;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;  
159 chr1 237805 . A G 837.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.343;ClippingRankSum=0.00;DP=45;Exce  
160 chr1 247428 . G T 413.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=-3.124e+00;ClippingRankSum=0.00;DP=32  
161 chr1 532080 . T C 447.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=2.74;ClippingRankSum=0.00;DP=50;Exces  
162 chr1 546697 . A G 800.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=24;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;  
163 chr1 601408 . G A 454.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=5.10;ClippingRankSum=0.00;DP=39;Exces  
164 chr1 636021 . G A 320.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=14;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;  
.....
```



... dont seulement quelques variants pathogènes...

... dont variant(s) causa(ux) pour l'AIC ???

6. Stratégie de priorisation



```
#contig=<ID=chrUn_g1000247,length=36422,assembly=hg19>
137 ##contig=<ID=chrUn_g1000248,length=39786,assembly=hg19>
138 ##contig=<ID=chrUn_g1000249,length=38502,assembly=hg19>
139 ##reference=file:///13bioinfo/ucsc.hg19.fasta
140 ##source=SelectVariants
141 #CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT 15001711232757A
142 chr1 14464 . A T 810.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.152;ClippingRankSum=0.00;DP=56;Exces
143 chr1 15274 . A T 1084.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=43;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
144 chr1 28563 . A G 139.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
145 chr1 49298 . T C 515.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=17;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
146 chr1 52238 . T G 716.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=22;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
147 chr1 55926 . T C 120.90 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=5;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
148 chr1 61442 . A G 314.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=10;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
149 chr1 61947 . C T 397.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=3.01;ClippingRankSum=0.00;DP=33;ExcessF
150 chr1 61987 . A G 703.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.426;ClippingRankSum=0.00;DP=42;Exces
151 chr1 61989 . G C 703.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.125;ClippingRankSum=0.00;DP=41;Exces
152 chr1 69511 . A G 358.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=13;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
153 chr1 83084 . T A 204.80 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=7;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
154 chr1 89946 . A T 613.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=19;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;MQ=
155 chr1 126113 . C A 1092.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=35;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;
156 chr1 138156 . G T 242.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=2.33;ClippingRankSum=0.00;DP=35;Exces
157 chr1 229673 . A C 396.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=15;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;
158 chr1 230058 . T G 921.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=30;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;
159 chr1 237805 . A G 837.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=0.343;ClippingRankSum=0.00;DP=45;Exce
160 chr1 247428 . G T 413.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=-3.124e+00;ClippingRankSum=0.00;DP=32
161 chr1 532080 . T C 447.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=2.74;ClippingRankSum=0.00;DP=50;Exces
162 chr1 546697 . A G 800.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=24;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;
163 chr1 601408 . G A 454.77 PASS AC=1;AF=0.500;AN=2;BaseQRankSum=5.10;ClippingRankSum=0.00;DP=39;Exces
164 chr1 636021 . G A 320.77 PASS AC=2;AF=1.00;AN=2;DP=14;ExcessHet=3.0103;FS=0.000;MLEAC=2;MLEAF=1.00;
chr1 . . . . .
```

497 700 variants



- 1 Approche populationnelle
- 2 Approche familiale
- 3 Approche biologique - Pathways
- 4 Expression tissulaire

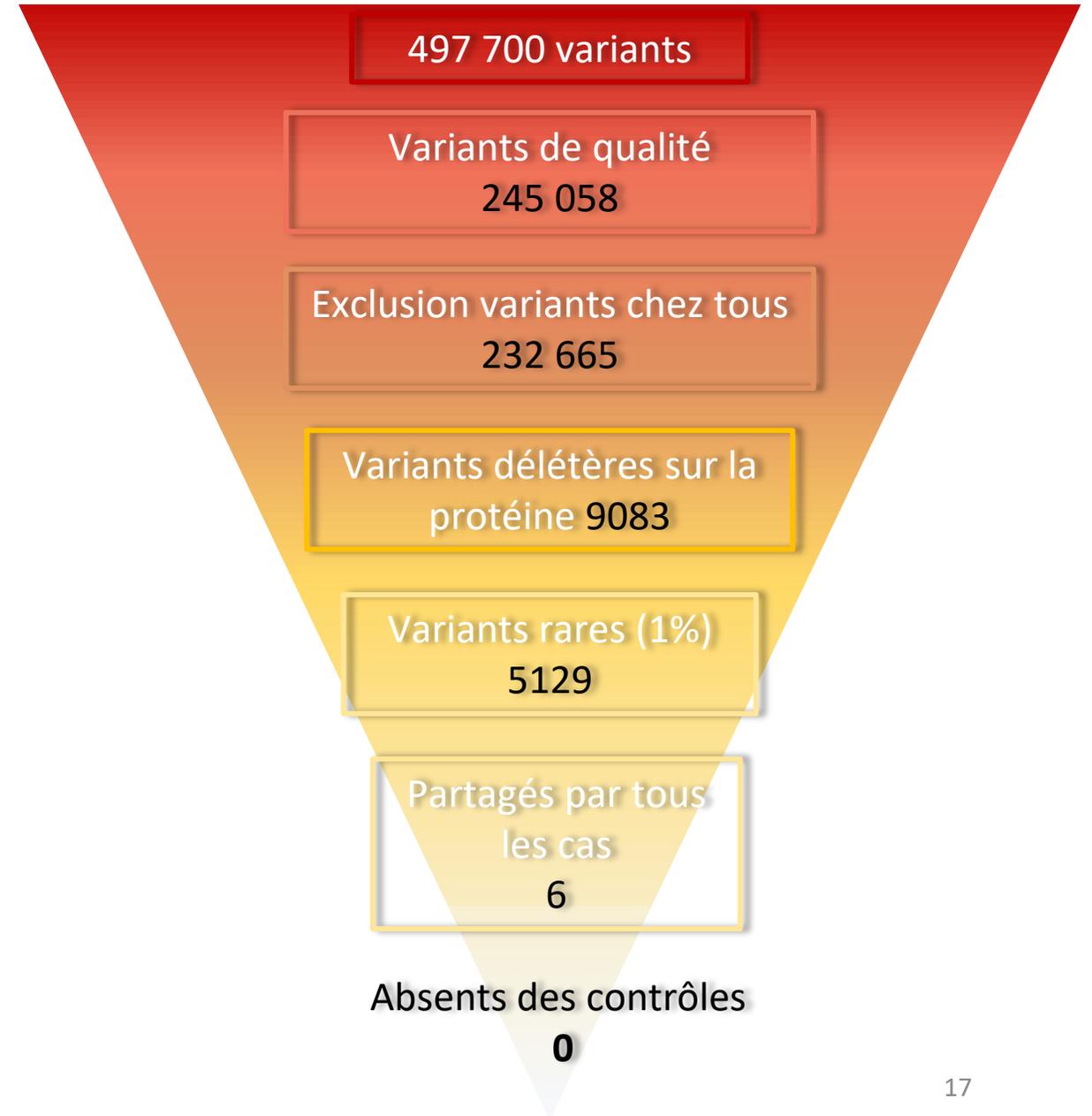
6. Filtres et priorisation

1 Approche populationnelle

Pas de variant rare à impact fonctionnel important partagés par tous les cas

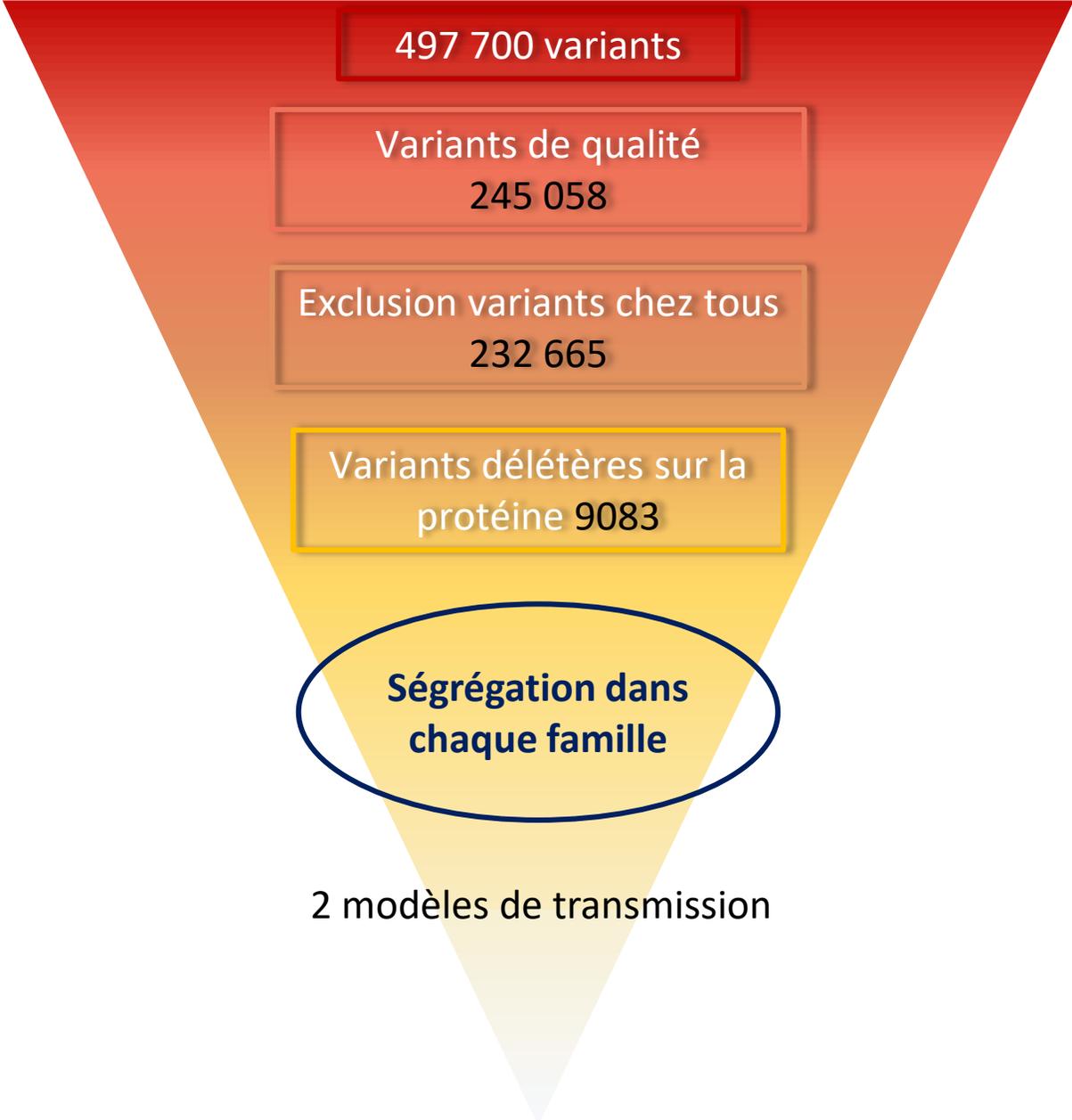
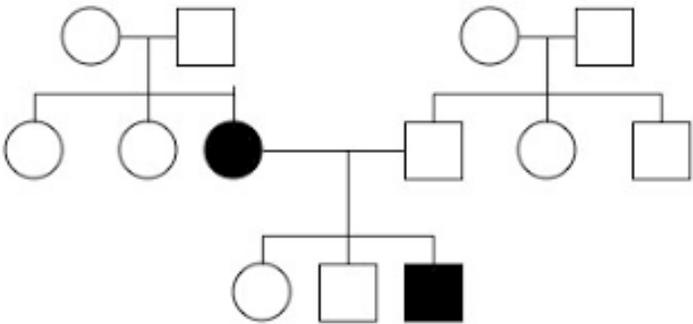
⇒ Polygénicité ?

⇒ Déterminants génétiques différents entre les familles ?



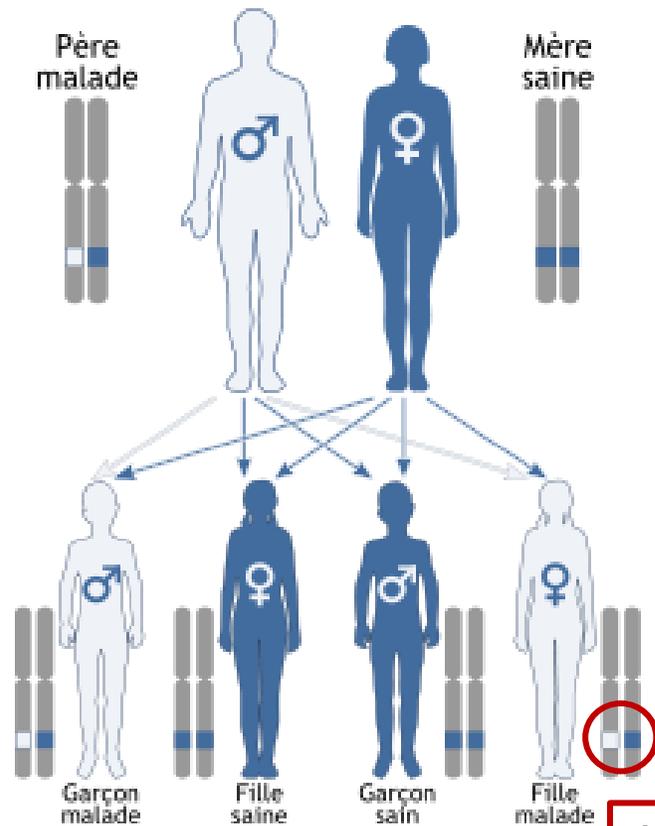
6. Priorisation

2 Approche familiale



Rappels mode de transmission génétique

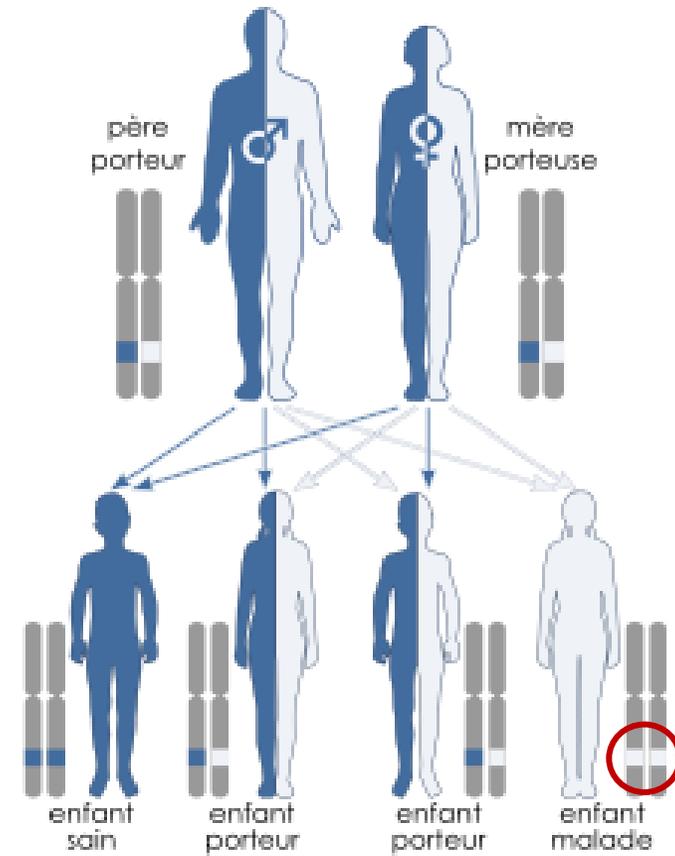
Transmission autosomique dominante



■ Sain
■ Malade

**Hétérozygote
(0/1)
malade**

Transmission autosomique récessive



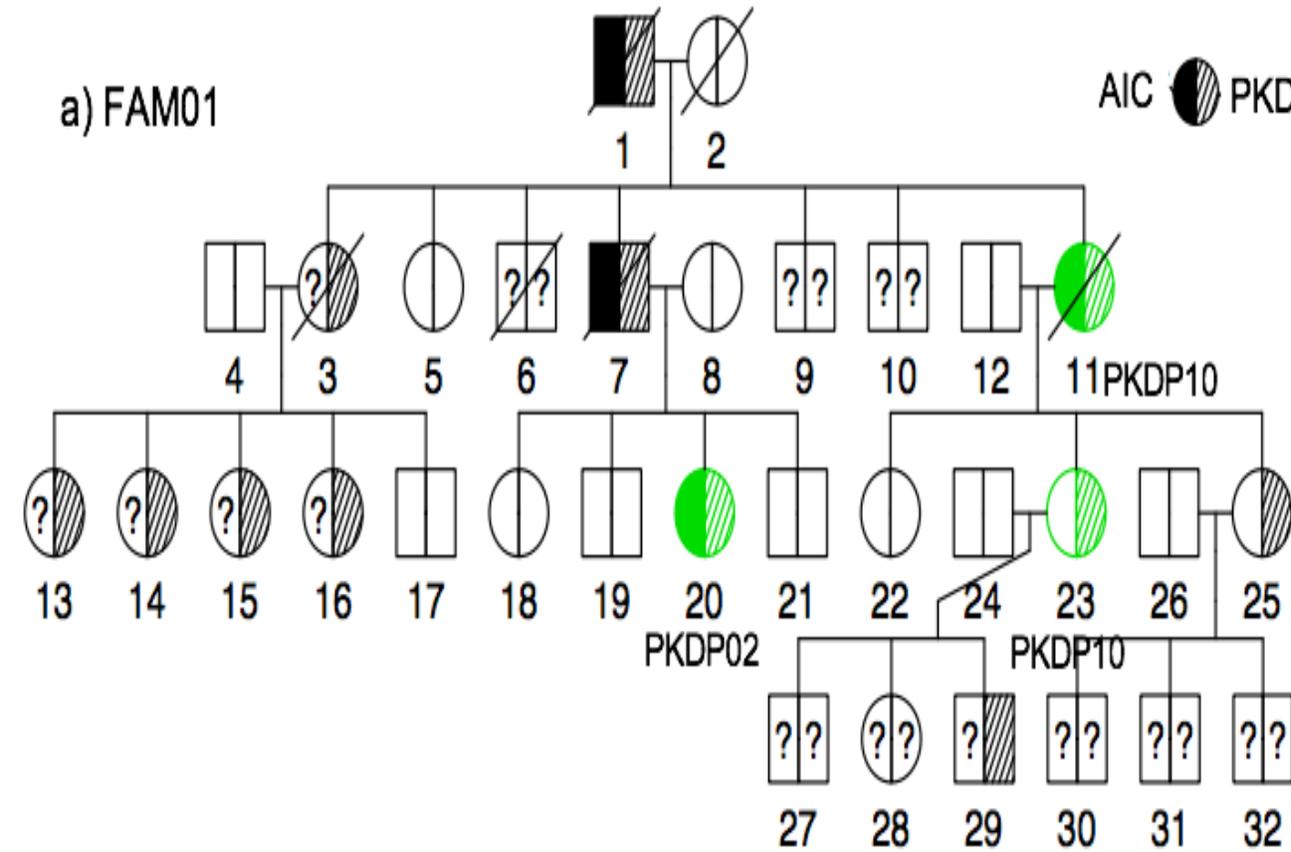
■ Sain
■ Malade
■ Porteur/porteuse

**Homozygote
(1/1)
malade**

Exemples de transmission familiale

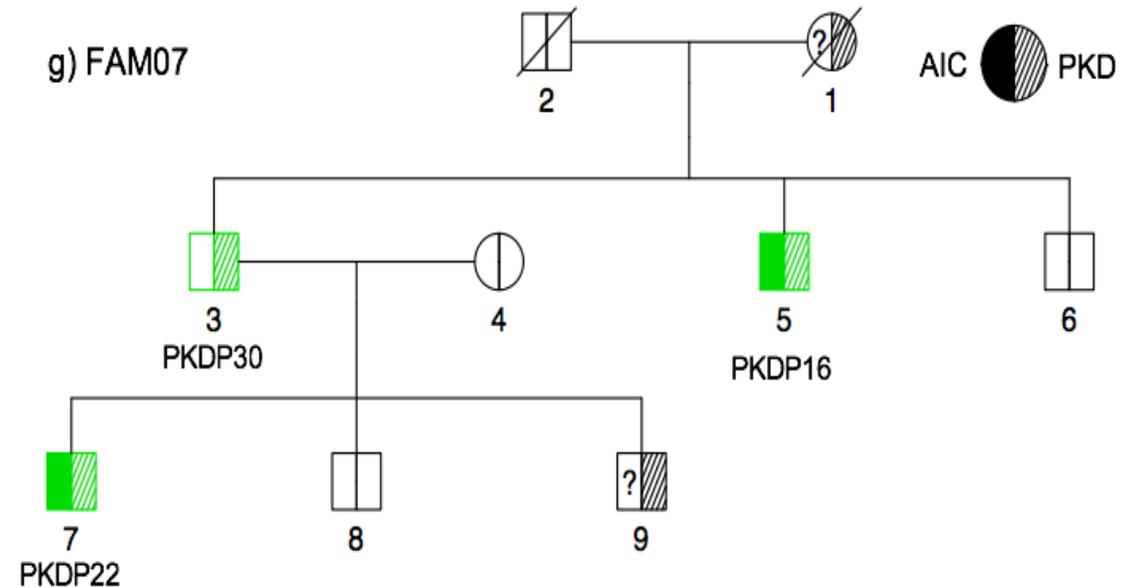
a) FAM01

AIC  PKD 



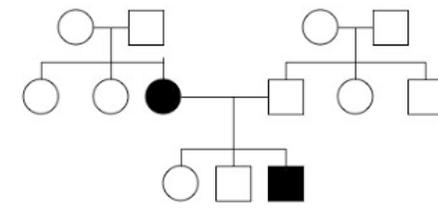
g) FAM07

AIC  PKD 



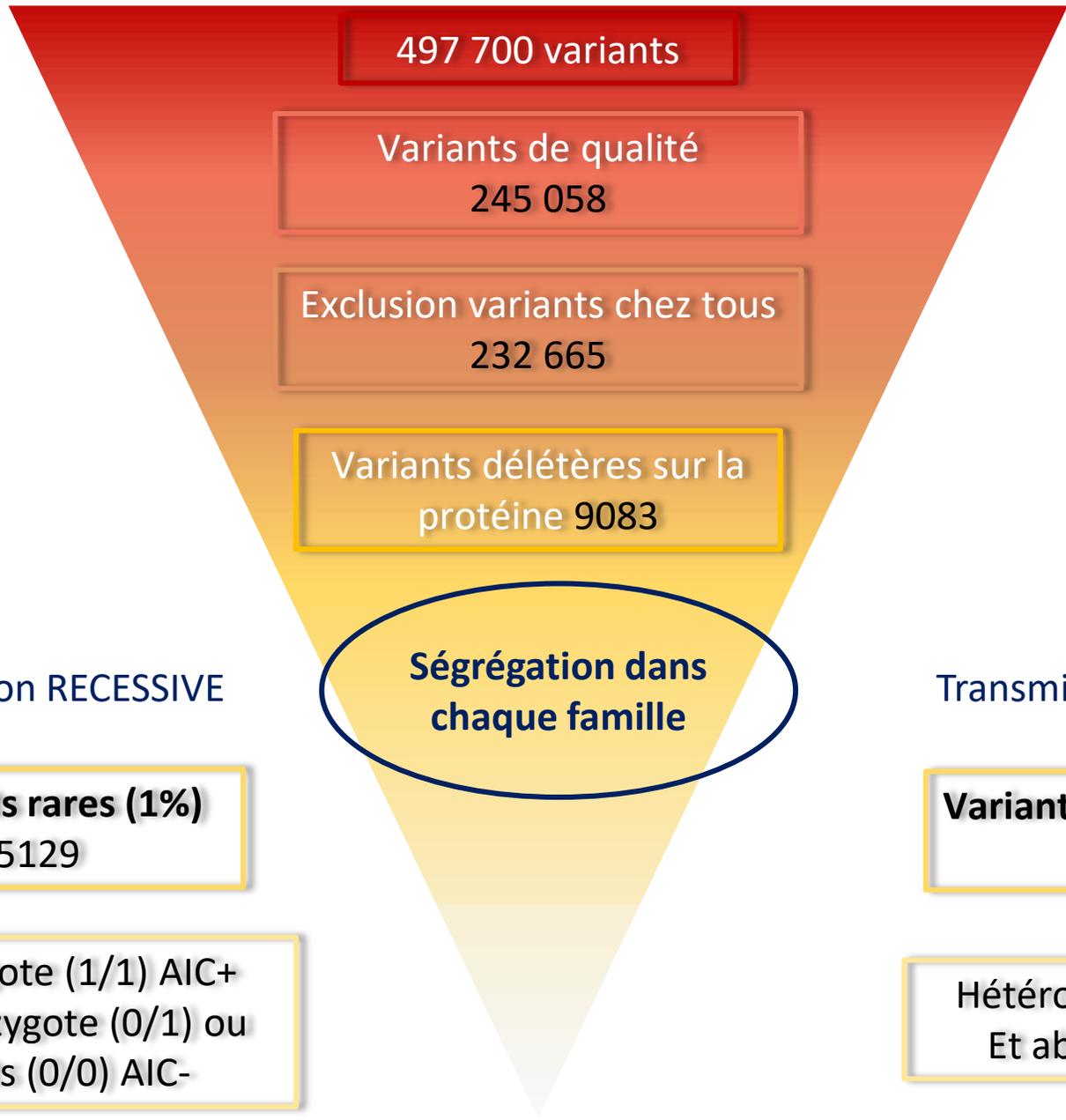
Transmission récessive

Transmission récessive ou dominante ?



6. Priorisation

2 Approche familiale



Transmission RECESSIVE

Variants rares (1%)
5129

Homozygote (1/1) AIC+
Et heterozygote (0/1) ou
absents (0/0) AIC-

Transmission DOMINANTE

Variants très rares (0,1%)
2970

Hétérozygote (0/1) AIC+
Et absents (0/0) AIC-

Résultats de la ségrégation familiale



Nb de variants	Mode dominant	Mode récessif
FAM01	25	7
FAM02	125	15
FAM03	112	13
FAM04	43	9
FAM05	94	8
FAM06	NA	15
FAM07	NA	1
FAM08	NA	10
FAM09	51	5



590 variants d'intérêts
dans 490 gènes

Familles peu informatives = limite importante



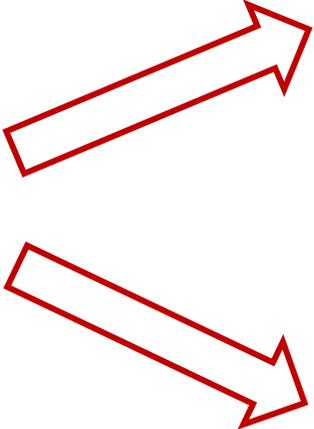
6. Priorisation

3 Approche biologique – analyse de pathways

Analyse familiale
Listes de variants
d'intérêt par familles



Ensemble des variants
d'intérêt
590 dans **490 gènes**



**Gene Set Enrichment
Analysis**



**Gene prioritization
(vs. gènes AIC pop
générale)**

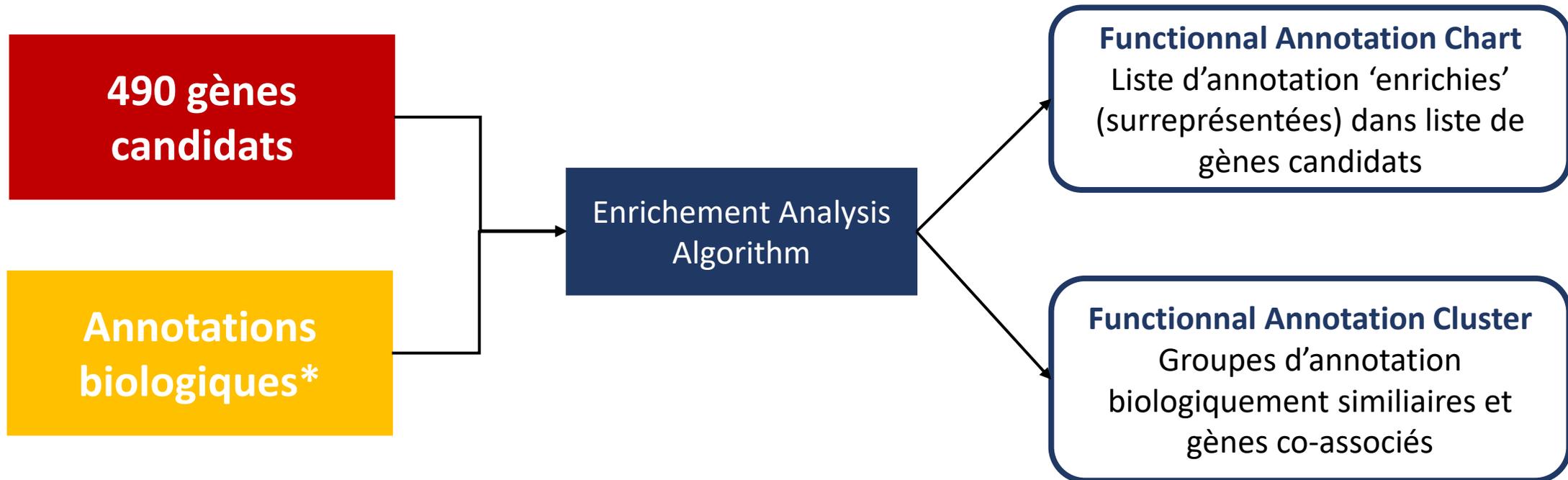


ENDEAVOUR

6.3. Gene Set Enrichment Analysis



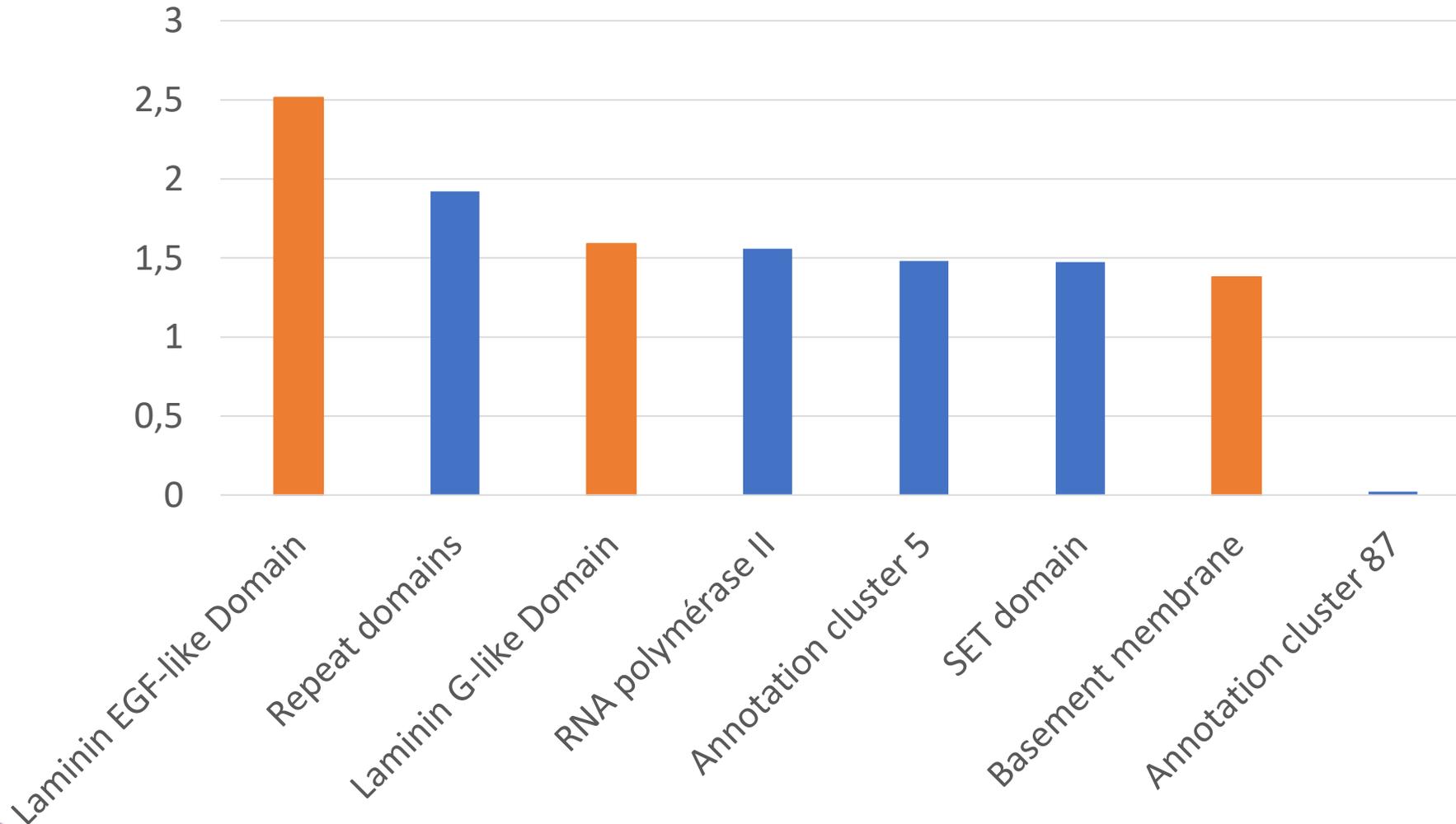
Quelles annotations biologiques (GO terms/pathways/domaines) sont les plus pertinentes dans notre liste de gènes ? Implication dans des mêmes voies de signalisation ou familles biologiques ?



*40 catégories annotations : GO terms, interactions protéines-protéines, domaines protéiques fonctionnels, association à des maladies, voies de signalisation biologique, homologues de séquence, expression tissulaire, littérature....

Functional Annotation Cluster

Enrichment Score



**Gènes associés aux
constituants de la membrane
basale**



6.3. Analyse de priorisation



ENDEAVOUR

Prioriser ou ranger les gènes candidats selon leur similarité biologique avec une liste de « training genes » d'intérêt

490 gènes candidats issus de l'analyse familiale

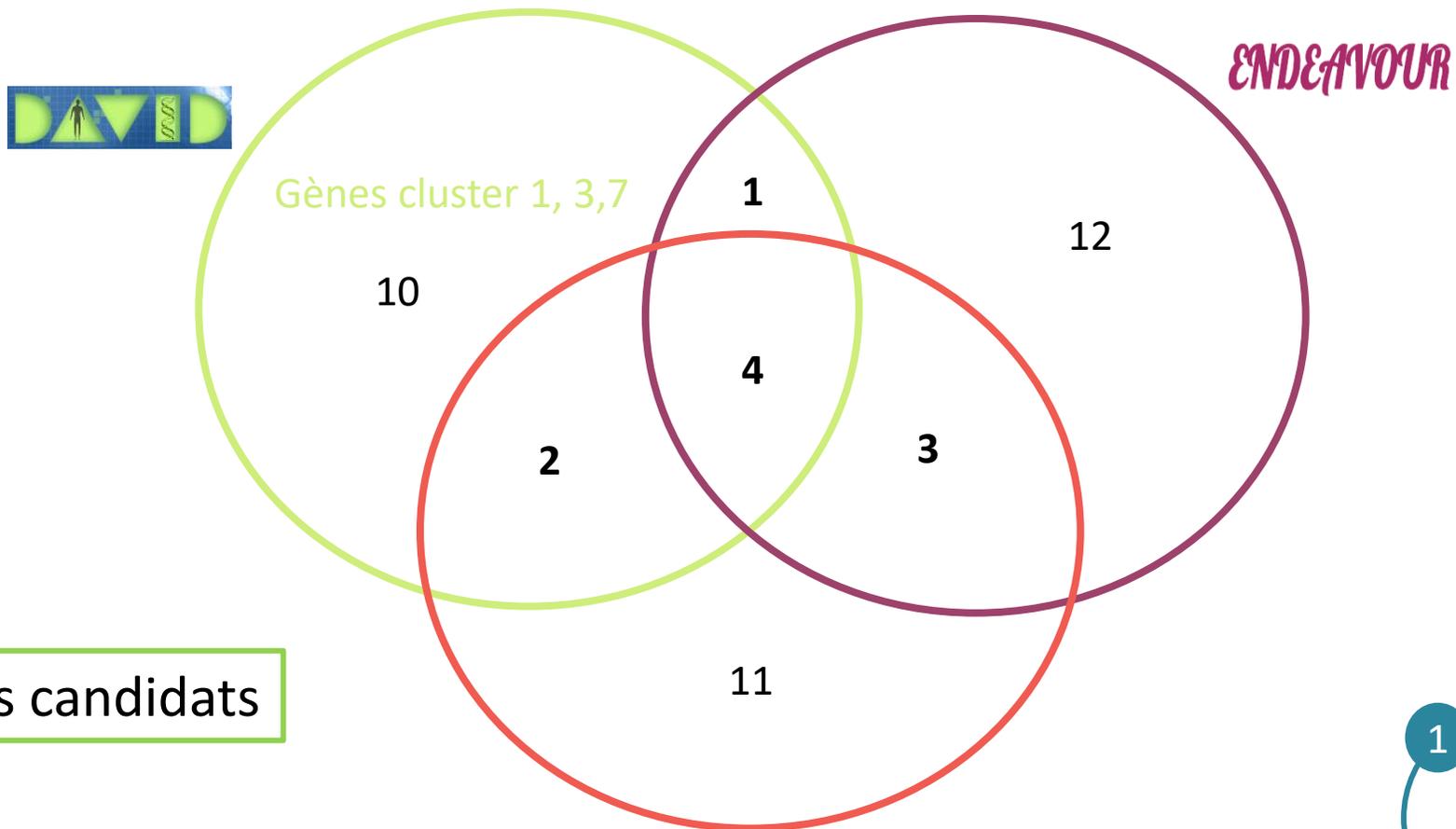
93 training genes associés aux AIC dans la population générale

- Feature**
- All
- GO: Molecular Function
- GO: Biological Process
- GO: Cellular Component
- Human Phenotype
- Mouse Phenotype
- ▶ Domain
- ▶ Pathway
- Pubmed
- Interaction
- Cytoband
- Transcription Factor Binding Site
- Gene Family
- ▶ Coexpression
- ▶ Coexpression Atlas
- ▶ ToppCell Atlas
- ▶ Computational
- ▶ MicroRNA
- ▶ Drug
- ▶ Disease

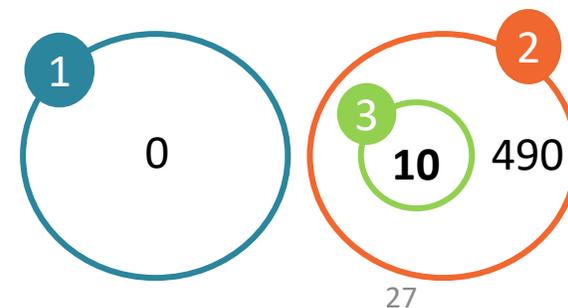
Analyse de priorisation

1	Gène A	Gène E
2	Gène B	Gène F
3	Gène C	Gène R
4	Gène D	Gène K
5	Gène E	Gène V
6	Gène F	Gène H
7	Gène H	Gène A
8	Gène I	Gène O
9	Gène J	Gène W
10	Gène K	Gène Y
11	Gène L	Gène N
12	Gène M	Gène Z
13	Gène N	Gène Aa
14	Gène O	Gène Ab
15	Gène P	Gène Ac
16	Gène Q	Gène Ad
17	Gène R	Gène Ae
18	Gène S	Gène U
19	Gène T	Gène Af
20	Gène U	Gène Ag
...

Comparaison 3 listes de priorisation

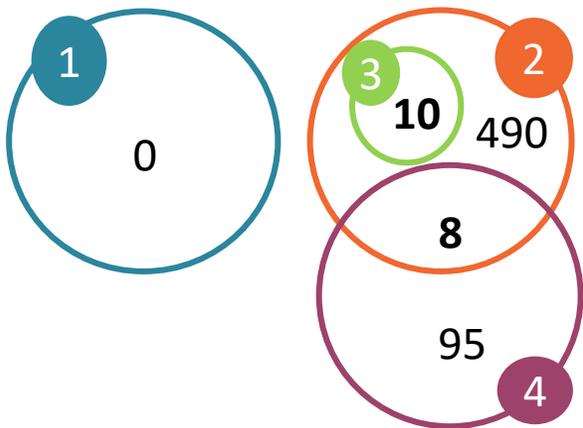


⇒ 10 gènes candidats

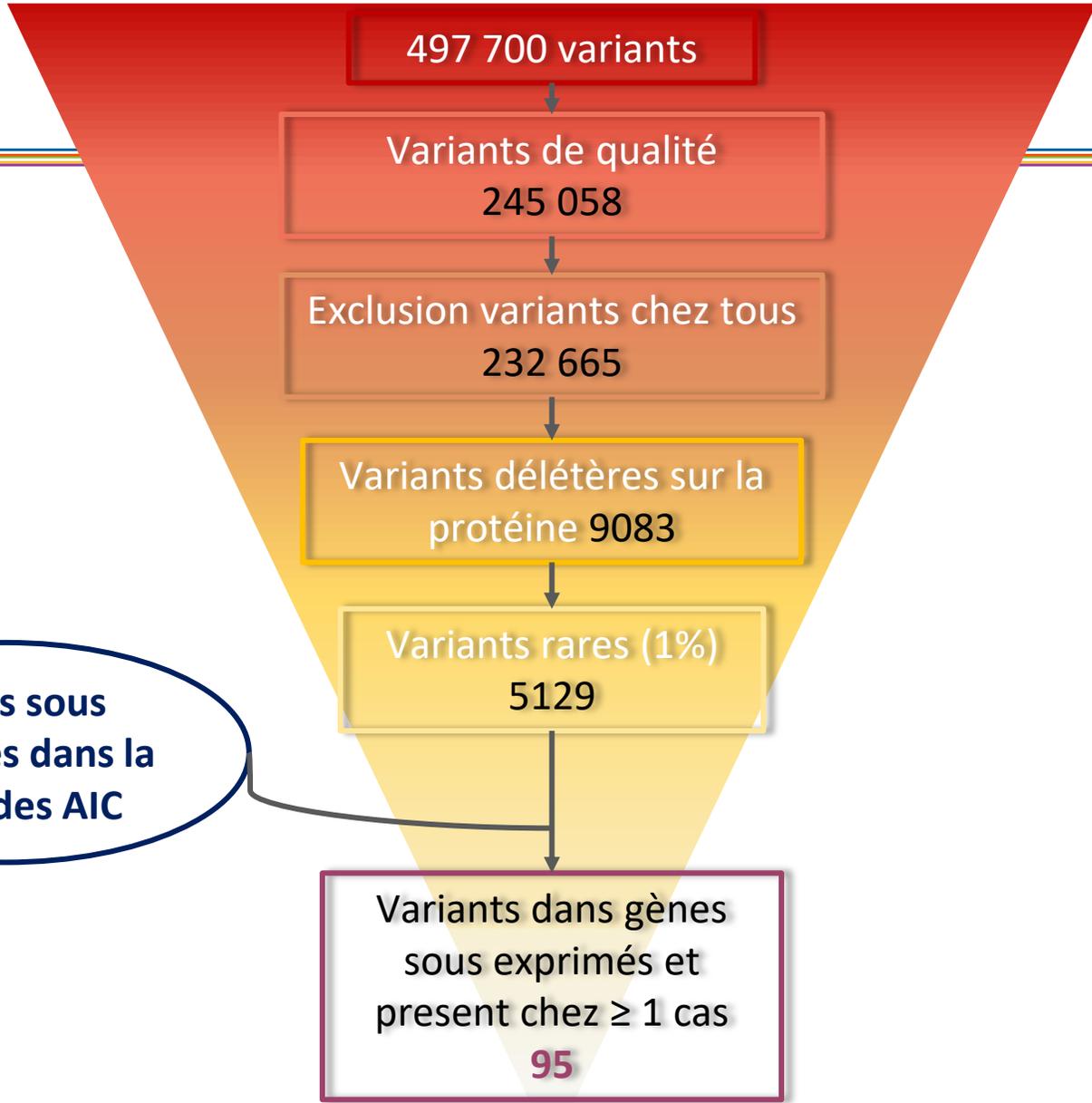


6. Priorisation

4 Expression tissulaire



Gènes sous exprimés dans la paroi des AIC

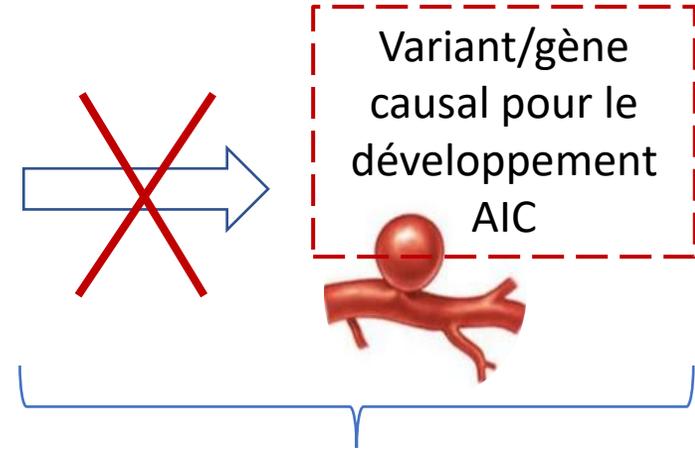
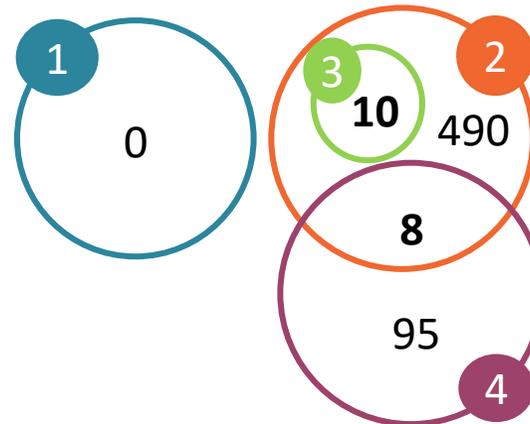


7. Conclusion analyse discovery cohort



Pipeline validé et reproductible

Gènes candidats
(constitution et régulation paroi vasculaire)



- Limites**
- Petite cohorte = peu de puissance
 - Famille peu informative (petite taille et peu de cas d'AIC)
 - Pas d'étude fonctionnelle

8. Cohorte de réplication - Perspectives



28 PKD+ AIC+

17 PKD+ AIC+

1 trio
2 PKD+ AIC+ et 1 contrôle
PKD+ AIC-

Cohorte complète (discovery + replication) = 58 PKD+ AIC+

47 PKD+ AIC+



En cours de séquençage

1. Recherche de variants dans gènes candidats
2. Analyse d'association statistique gènes candidats (*burden test*)
3. Confirmation variants candidats (Sanger)
4. Analyses fonctionnelles





Merci de votre attention

Remerciements aux membres de l'Equipe 5 du CRTI :

Pierre-Antoine Gourraud

Sophie Limou

Nicolas Vince

Axelle Durand

Abel Garnier

Rokhaya Ba

Estelle Geffard

Raphaël Gaisne

Venceslas Douillard

Jean-Marie Heslan et Fabienne Haspot (CRTI)

Eric Charpentier (Bird cluster - Institut du Thorax)

Benjamin Cogne (Institut du Thorax)

Matilde Karakachoff (Clinique des données – Institut du Thorax)

Pr Maryvonne Hourmant (Service néphrologie – CHU de Nantes)

Pr Christiane Mousson (Service néphrologie CHU de Dijon)

