

# Un évènement génétique complexe très rare à propos du gène *CDC73/HRPT2* en illustration de la médecine personnalisée

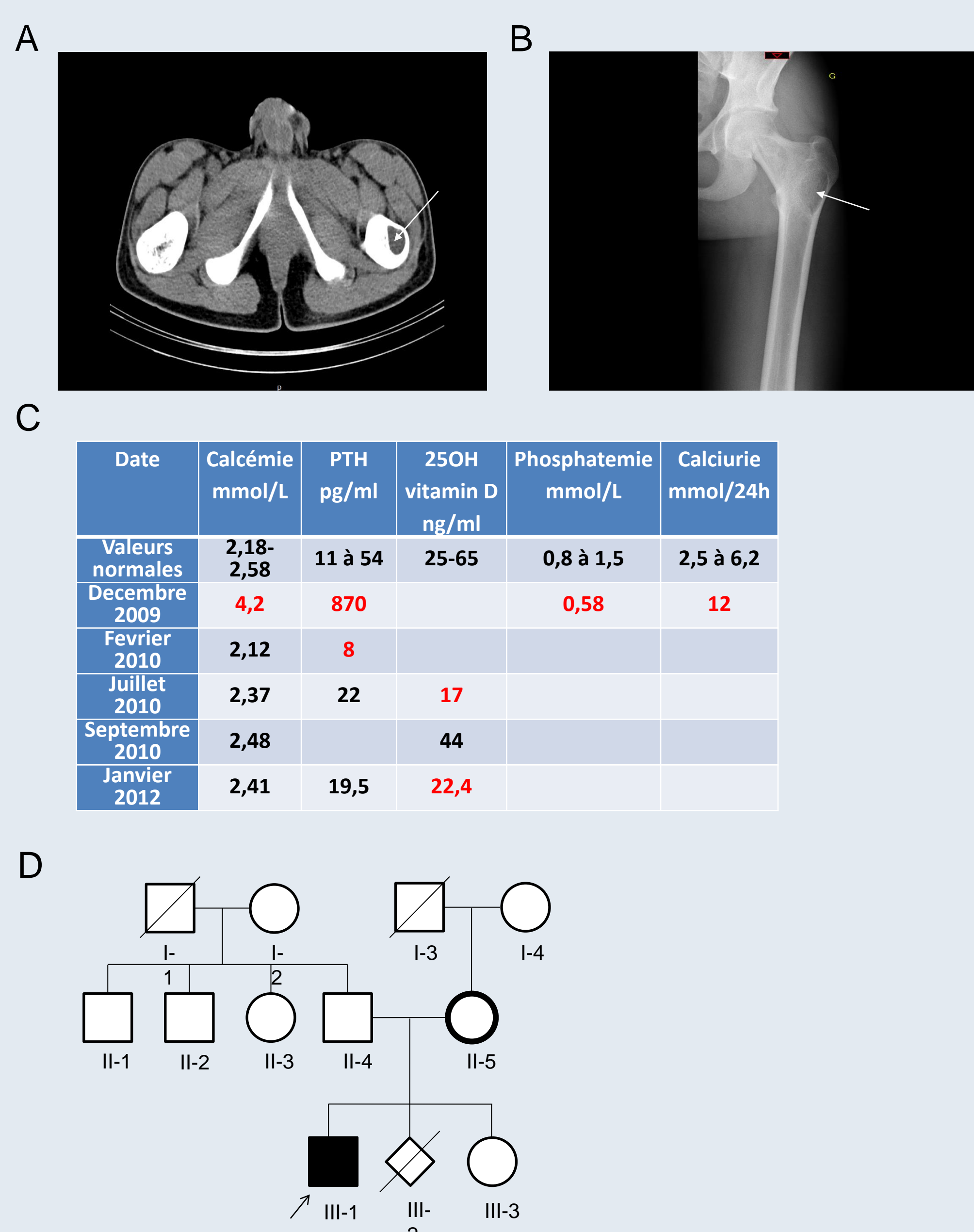
L. Coppin<sup>1,2,3</sup>, T. Smol<sup>4,5</sup>, M. Le Bras<sup>6</sup>, C. Le Caignec<sup>7</sup>, C. Grutzmacher<sup>3</sup>, M. Crépin<sup>3</sup>, C. Thuillier<sup>5</sup>, A. Murat<sup>6</sup>, C. Cardot-Bauters<sup>8</sup>, N. Porchet<sup>1,2,3</sup>, MF. Odou<sup>3,9\*</sup>

1. Univ. Lille, UMR-S 1172 - JPARC - Jean-Pierre Aubert Research Center, F-59000 Lille; 2. Inserm, UMR-S 1172, Team "Mucins, Epithelial Differentiation and Carcinogenesis", F-59000 Lille; 3. CHU Lille, Service de Biochimie et Biologie moléculaire « Hormonologie, Métabolisme-Nutrition, Oncologie », F-59000 Lille; 4. Univ. Lille, RADEME (Research team on rare developmental and metabolic diseases), F-59000 Lille; 5. CHU Lille, Service de génétique médicale, F-59000 Lille; 6. CHU Nantes, Service de nutrition et d'endocrinologie, F- 44093 Nantes; 7. CHU Nantes, Service de génétique ; Inserm UMR957 Laboratoire de physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives ; Faculté de Médecine ; F- 44093 Nantes; 8. CHU Lille, Clinique Marc Linquette, F-59000 Lille; 9 . Univ. Lille, UMR995-LIRIC (Lille Inflammation Research International Center), F-59000 Lille, France; \*marie-francoise.odou@chru-lille.fr

## Contexte

Le gène *CDC73* (=HRPT2) code la parafibromine et est impliqué dans certaines formes d'hyperparathyroïdie primaire familiale (PHPT). Le patient rapporté de cette étude présentait une hyperparathyroïdie primaire diagnostiquée à l'âge de 16 ans suite à la découverte fortuite d'une hypercalcémie dans le cadre de l'exploration de lésions osseuses. Nous exposons dans ce travail l'enquête génétique familiale qui a permis d'identifier chez ce propositus une délétion de 7 exons du gène *CDC73* et chez sa mère l'association de cette délétion avec une duplication rare de 626 kb contenant *CDC73*.

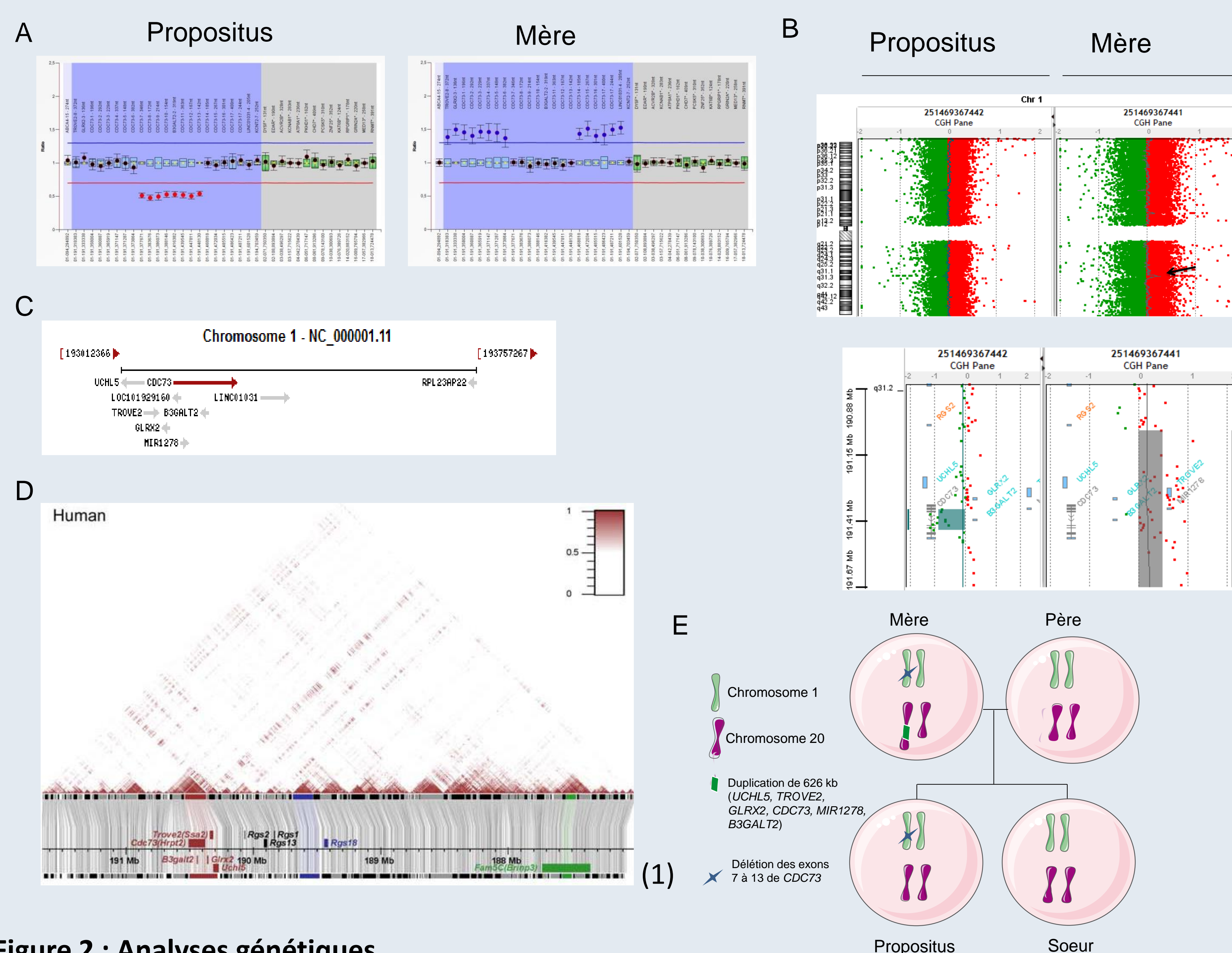
## A. Présentation du cas



**Figure 1 : Imagerie, biologie et arbre généalogique**

- (A) Scintigraphie indiquant une lésion ostéolytique au niveau du fémur gauche (tumeur brune).  
 (B) Radiographie mettant en évidence une tendance aux comblement des régions ostéolytiques, amélioration caractéristique des tumeurs brunes après parathyroïdectomie et normalisation de la calcémie.  
 (C) Les bilans biologiques mettant en évidence la normalisation de la calcémie et de la PTH après l'exérèse de l'adénome hypophysaire en février 2010.  
 (D) Arbre généalogique de la famille : les parents du propositus (III-1) et sa sœur sont normocalcémiques.

## B. Analyses génétiques



**Figure 2 : Analyses génétiques**

- (A) MLPA (kit P466-A1, MRC Holland) mettant en évidence une délétion des exons 7 à 13 du gène *CDC73* chez le propositus et une duplication des exons 1 à 6 et 14 à 17 chez la mère.  
 (B) CGH array confirmant une délétion de 80 kb (correspondant aux exons 7 à 13 de *CDC73*) chez le propositus et une duplication de 626 kb chez sa mère affectant 6 gènes : *UCHL5*, *TROVE2*, *GLRX2*, *CDC73*, *MIR1278* et *B3GALT2*.  
 (C) Gènes du chromosome 1 inclus dans la duplication chez la mère.  
 (D) TAD (Topologically Associating Domains): la région impliquée dans duplication de 626 kb est très conservée au cours de l'évolution chez les mammifères (1).  
 (E) Schéma résumant les réarrangements observés dans la famille : délétion de 7 exons du gène *CDC73* chez le propositus et chez sa mère; duplication additionnelle d'un fragment englobant 6 gènes chez la mère dont *CDC73* inséré dans le chromosome 20 (FISH).

## C. Discussion/Conclusions

### 1. Importance de la recherche des grands réarrangements du gène *CDC73=HRPT2*.

Les délétions affectant le gène *CDC73* sont relativement fréquentes (fréquence est estimée à 7 %) (2) et doivent être recherchées chez les patients à haut risque de PHPT lorsqu'aucune mutation n'a été identifiée en séquençage.

### 2. Conséquences fonctionnelles des 2 réarrangements.

On peut supposer un phénomène compensatoire de la duplication identifiée chez la mère sur la parafibromine tronquée puisque celle-ci est asymptomatique. Néanmoins, les conséquences fonctionnelles de ces 2 réarrangements n'étant pas connues, un suivi est recommandé.

### 3. Médecine de précision, CNV et grands réarrangements

La délétion identifiée chez le propositus englobe le gène *B3GALT2*. Sa mère présente 3 copies intactes des gènes *UCHL5*, *TROVE2*, *GLRX2* et *MIR1278*. L'analyse bibliographique sur les conséquences des délétions/duplications de ces gènes fournit peu de renseignements quant aux pathologies pouvant leur être associées. Des réarrangements de grande taille peuvent exister dans des populations contrôle adulte (3), néanmoins, le CNV de 626 kb identifié dans notre étude n'est pas décrit dans la littérature. Se pose donc la question du conseil génétique et du suivi de ces patients.

**References** : 1.Guryev V *et al.* Haplotype block structure is conserved across mammals. *PLoS Genet.* 2006;2(7):e121.

2.Braicre L, *et al.* Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E403-8.

3.Itsara A, *et al.* Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84(2):148-61.

**Remerciements** : Nous remercions l'ensemble des techniciens du CHRU de Lille et de Nantes qui ont participé à ce travail, l'INCa pour son aide financière et le réseau TENgen pour les discussions constructives