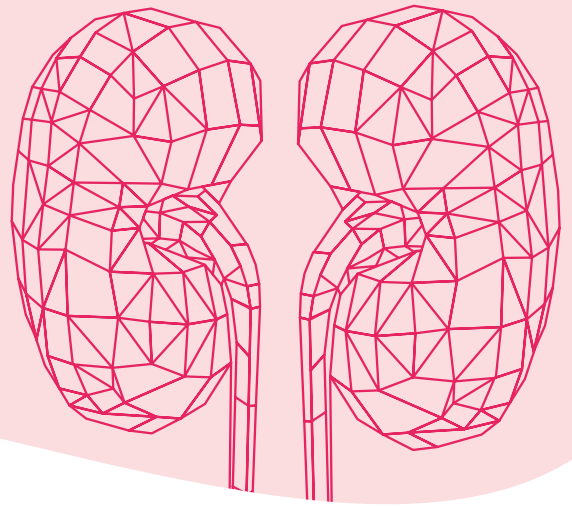




Exploration génétique des néphropathies tubulo-interstitielles : challenge technique pour *MUC1* !

EXPLORATION GÉNÉTIQUE DES NÉPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES : CHALLENGE TECHNIQUE POUR *MUC1*



La **néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante (ADTKD)** est l'une des maladies rénales monogéniques les plus fréquentes après la polykystose rénale autosomique dominante et la première cause de néphropathie tubulo-interstitielle héréditaire, représentant environ 5 % des troubles monogéniques à l'origine d'une maladie rénale chronique. ADTKD est causée par des mutations dans différents gènes, dont *MUC1*.

On estime que la néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante ADTKD-*MUC1* affecte un à quatre individus par million d'habitants¹ ; cependant, il s'agit probablement d'une sous-estimation, car le diagnostic est difficile. En effet, son exploration est très rarement menée car techniquement très complexe ! L'exome est généralement considéré comme inapproprié pour l'étude de ce gène, mais le laboratoire Eurofins Biomnis a développé un pipeline spécifique qui permet de détecter toutes les variations du gène *MUC1* et en parallèle a développé une technique nanopore permettant de confirmer le résultat du pipeline.

La néphropathie tubulo-interstitielle autosomique dominante, due à une variation hétérozygote du gène *MUC1* est caractérisée par l'apparition à l'âge adulte d'une fonction rénale altérée et d'une perte de sel entraînant une insuffisance rénale chronique aboutissant à une insuffisance rénale terminale se déclarant dans la cinquième décennie en médiane, avec une grande variabilité, même intrafamiliale. La biopsie rénale montre une néphropathie tubulo-interstitielle, parfois avec formation de kystes rénaux à la jonction corticomédullaire, bien que les kystes ne soient pas pathognomoniques de la maladie et ne soient pas un critère essentiel du diagnostic.

Des traits cliniques plus variables peuvent être présents comme : l'anémie, l'hypertension, l'hyperuricémie et la goutte. Les caractéristiques sont aspécifiques et il existe une importante variabilité inter et intrafamiliale, ainsi qu'une pénétrance incomplète, ce qui peut gêner le diagnostic clinique (résumé par Stavrou *et al.*, 2002, Wolf *et al.*, 2004 ; revue par Devuyst *et al.*, 2019). (Source OMIM).

Casse tête technique, pourquoi ?

Le gène *MUC1* a la particularité d'avoir une séquence nucléotidique de 60 nucléotides (20 acides aminés) répétée un nombre variable de fois (20 à 120) : le VNTR. Les variations pathogènes du gène *MUC1* rapportées dans la littérature sont des duplications de cytosine, ainsi que d'autres variations frameshift (créant un décalage

du cadre de lecture et l'apparition d'un codon stop prématuré) retrouvées dans le VNTR de ce gène.

Ces variations engendrent l'accumulation toxique de la protéine qui se retrouve mal repliée, dans le cytoplasme et génère une protéinopathie.

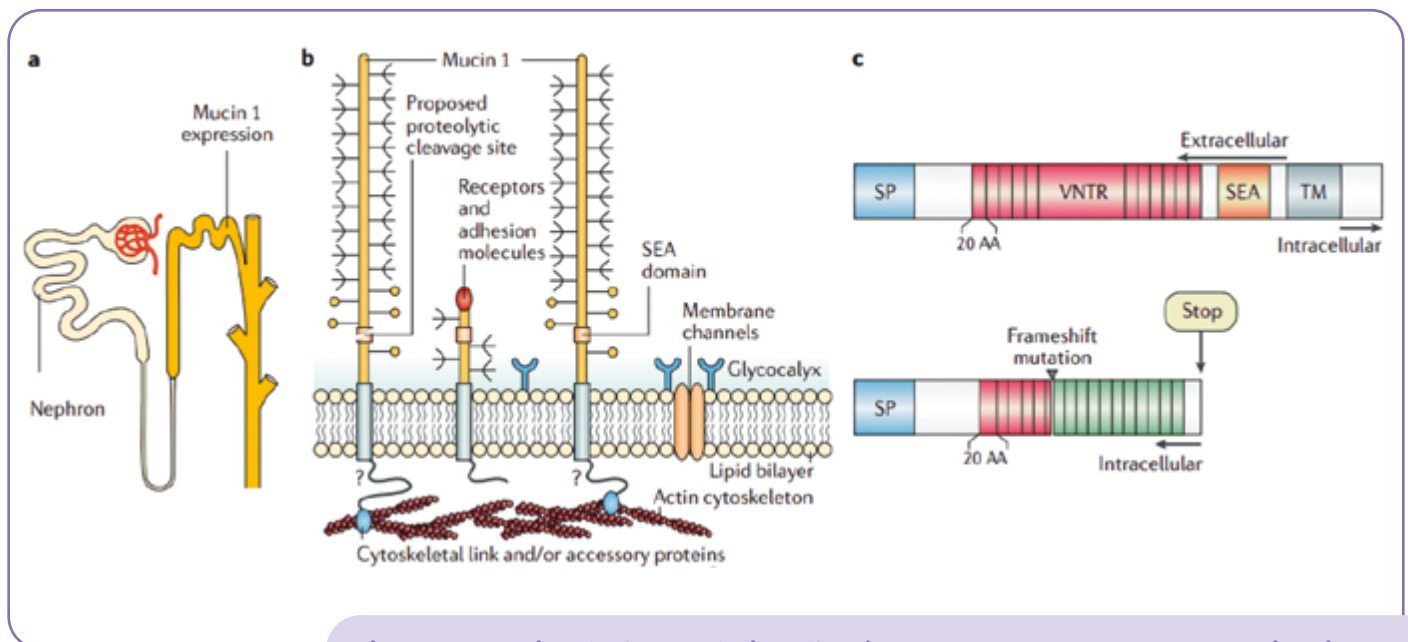


Figure 1 : Fonction de l'uromoduline, d'après Devuyset et al., 2019, Nat Rev Dis Primers1

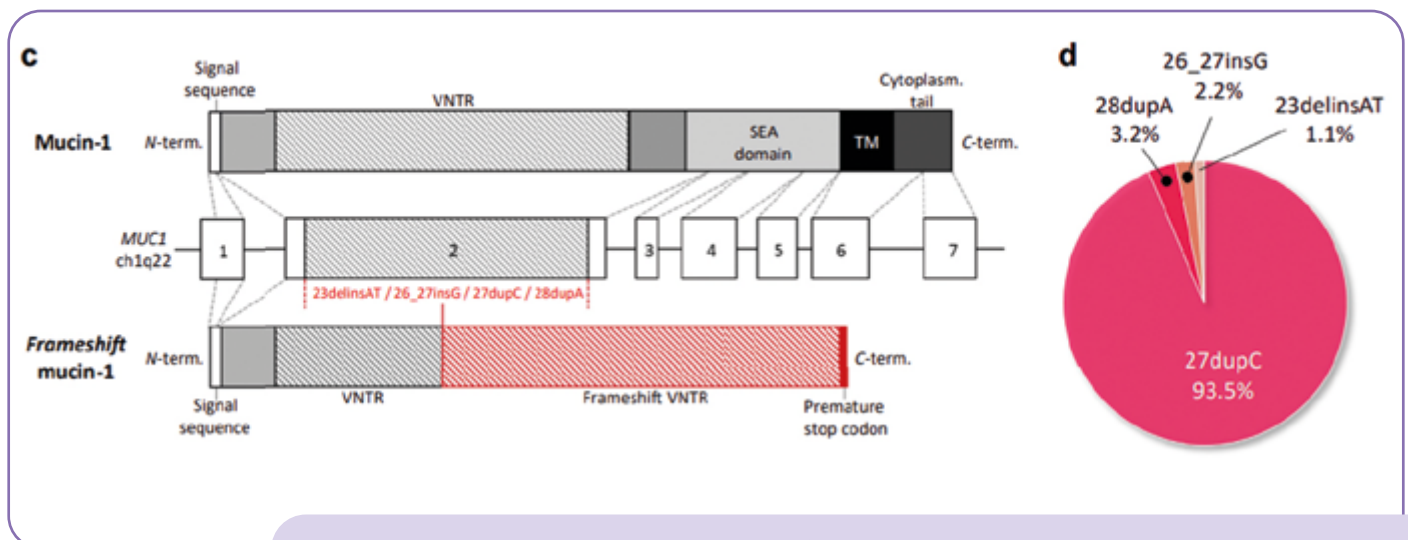


Figure 2 : Spectre des mutations dans le gène *MUC1*, d'après Olinger et al., 2020 Kidney Int.2

La variation pathogène peut survenir dans n'importe quel VNTR, ainsi la nomenclature est difficile. Pour plus de facilité et de compréhension, les variations seront nommées par rapport à la position du nucléotide impacté d'une répétition du VNTR. Par exemple pour la duplication d'une cytosine en position 59/60 d'une répétition on parlera de 59dupC (anciennement 27dupC) quel que soit la répétition impactée (de 20 à 120). On pourra préciser par la suite, la répétition impactée.

Dans la littérature, la variation la plus fréquente, 93,5 % des variations rapportées, est la 59dupC (ex 27dupC). D'autres variations sont décrites plus à la marge 60dupA (ex 28dupA) ; 55delinsAT (ex 23delinsAT) ; 58_59insG (ex 26_27insG)...

Variations détectables en exome via le pipeline classique

Certaines variations de *MUC1* hors du VNTR, sont détectables via le pipeline classique d'exome.

Pipeline SharkVNType⁴

Le laboratoire Eurofins Biomnis, avec l'aide d'un interne de néphrologie en formation spécifique transversale de bioinformatique, a adapté à l'exome l'outil pour panel VNtyper[®] (Saei *et al.*) et l'a associé à Shark[®] pour détecter les variations pathogènes sur le gène *MUC1*.

Après une étape de validation par comparaison avec la technique de référence SnpaShot, ce pipeline a été lancé en routine et depuis octobre 2023, SharkVNtyper est utilisé sur les données d'exomes de chaque échantillon de patient atteint de maladie rénale. Si un variant est détecté, il est confirmé par la technique nanopore ciblée sur *MUC1*.

Séquençage long-read

Une approche par séquençage de 3^{ème} génération a été mise en place par Eurofins Biomnis. En utilisant une technique ciblée et des outils bio-informatiques développés au laboratoire, il est désormais possible d'identifier la séquence complète du gène *MUC1*. Cette nouvelle technique permet de déterminer le nombre précis de répétitions par VNTR sur chaque allèle du patient. Elle permet également d'identifier toutes les variations entraînant un décalage du cadre de lecture (frameshift). C'est-à-dire qu'on peut identifier une 60dupA... et même identifier des nouvelles variations non encore décrites dans la littérature.

De plus, elle permet la détermination de la position exacte de la variation en identifiant quelle répétition du VNTR est impactée.

Exemple de dossier patient 1



Informations cliniques

Femme de 71 ans avec une insuffisance rénale chronique Stade IV, néphropathie tubulo-interstitielle ; des antécédents familiaux avec notamment la mère atteinte.

Variation identifiée

NM_001204285.2,
c.293_296dup,
p.(Ser100HisfsTer122)

Dans ce cas de figure, la duplication est présente en amont du premier VNTR et crée un frameshift dans le premier VNTR, ce qui rend cette variation pathogène. Cette variation a ainsi pu être décelée en technique NGS.

Exemple de dossier patient 2



Informations cliniques

Femme 47 ans, IRC stade IV, néphropathie tubulo-interstitielle, ATCD familiaux : mère, 2 oncles maternels, grand-père maternel, cousins maternels (greffés rénaux).

Variation identifiée

NM_001204285.2, c.401dup,
p.(Ala135SerfsTer86)

Ici, la duplication de cytosine a lieu dans le premier VNTR, qui arrive encore à être aligné et ainsi a pu être décelable en technique NGS.

Exemple de dossier patient 3



Informations cliniques

Homme de 60 ans présentant une insuffisance rénale chronique découverte en 2017, avec hypertension artérielle depuis l'âge de 40 ans. Antécédant de maladie rénale chez le père.

Variation identifiée

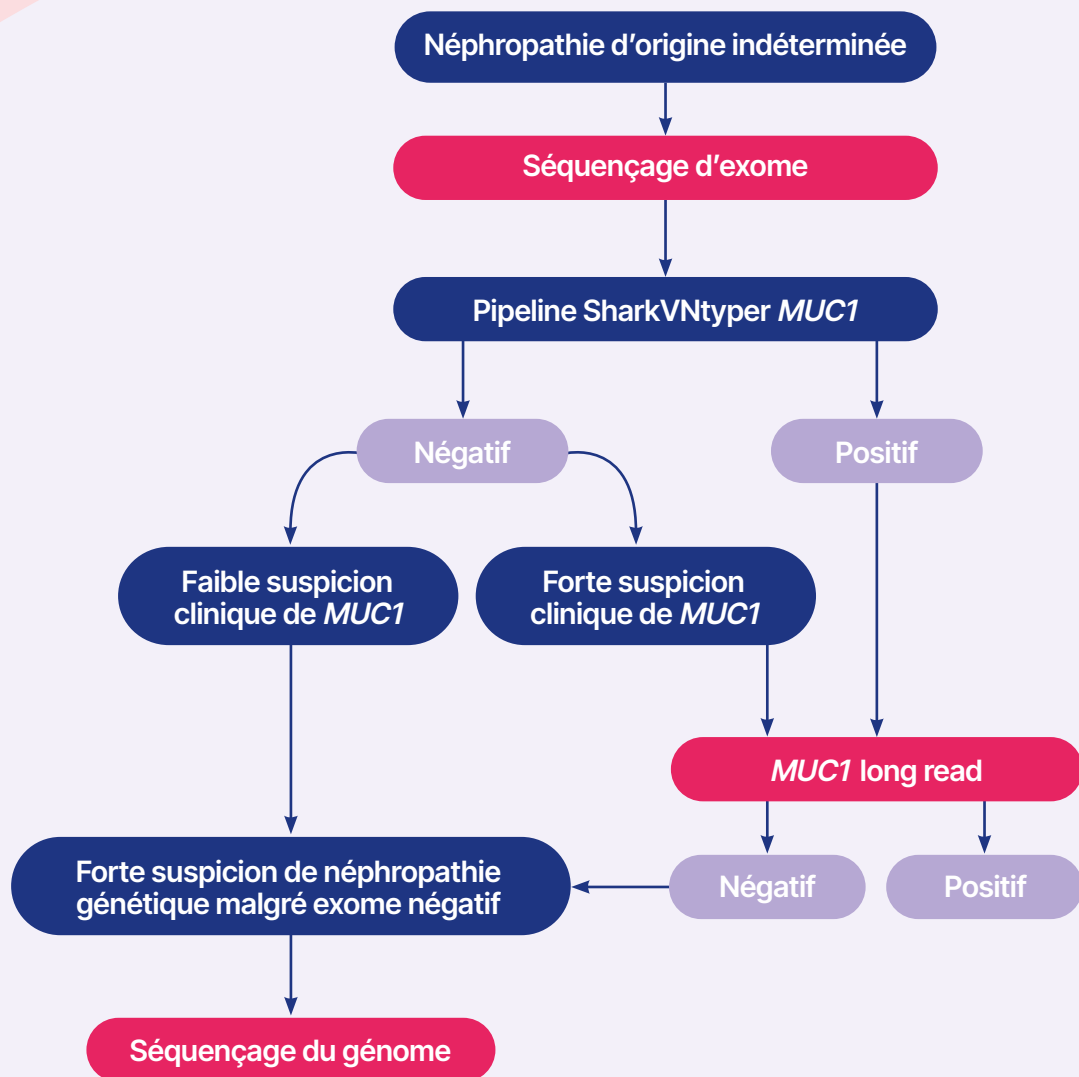
Analyse d'exome : non conclusif

Analyse VNtyper sur données d'exome : positif

Analyse SnpaShot 27dupC : négative

Analyse long-read *MUC1* : Mise en évidence du variant 28dupA, à l'état hétérozygote (dans le 37^{ème} VNTR/51)

PROPOSITION D'ARBRE DÉCISIONNEL POUR DÉTECTER UN VARIANT PATHOGÈNE DANS *MUC1*



Références

- 1 Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):60. Published 2019 Sep 5. doi:10.1038/s41572-019-0109-9
- 2 Olinger E, Hofmann P, Kidd K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. Kidney Int. 2020;98(3):717-731.
- 3 Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. Nat Genet. 2013;45(3):299-303. doi:10.1038/ng.2543
- 4 Bensouna I, Robert T, Vanhoye X, et al. Systematic Screening of Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease- MUC1 27dupC Pathogenic Variant through Exome Sequencing. J Am Soc Nephrol. 2025;36(2):256-263. doi:10.1681/ASN.0000000503

Contact

Dr Marine Serveaux Dancer	Email : Marine.Dancer@biomnis.eurofinseu.com
Dr Mélanie Eyriès	Email : Melanie.Eyries@biomnis.eurofinseu.com
Dr Xavier Vanhoye	Email : Xavier.Vanhoye@biomnis.eurofinseu.com