

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Avis de soutenance

Madame Emilie CORNEC-LE GALL

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches, sur le sujet suivant :

« Complexité Génétique des Polykystoses Rénales Autosomiques Dominantes »**Le lundi 24 juin 2019, à 14 H 00,**
à l'IBRBS, salle E306,
12 avenue Foch, Brest.**Le jury sera ainsi composé :**

- . **Madame Corinne ANTIGNAC**, PU-PH,
Université Paris Descartes - Institut Imagine - PARIS,
- . **Monsieur Vincent AUDARD**, PU-PH,
Université Paris-Est Créteil - CRETEIL,
- . **Monsieur Claude FEREC**, PU-PH,
Université de Bretagne Occidentale - BREST,
- . **Madame Véronique FREMEAUX-BACCHI**, PH,
Centre de Recherche des Cordeliers - PARIS,
- . **Madame Emmanuelle GENIN**, Directrice de Recherche,
Université de Bretagne Occidentale - BREST,
- . **Monsieur Dominique GUERROT**, PU-PH,
Université de Rouen - ROUEN,
- . **Monsieur Yannick LE MEUR**, PU-PH,
Université de Bretagne Occidentale - BREST.

Brest, le 11 juin 2019

Le Président de l'Université
de Bretagne Occidentale,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Galloù'.

M. GALLOU

Présidence3, rue des Archives
CS 93837
29238 Brest cedex 3

Titre : Complexité Génétique des Polykystoses Rénales Autosomiques Dominantes

Mots clés : Polykystose rénale autosomique dominante ; génétique ; *PKD1* ; *PKD2* ; pronostic

Résumé : La Polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la néphropathie héréditaire monogénique la plus fréquente, et représente la quatrième cause d'insuffisance rénale terminale (IRT). Ses manifestations systémiques comprennent notamment la polykystose hépatique et les anévrismes vasculaires. Il s'agit d'une pathologie marquée par une forte variabilité inter-individuelle. Dans 90% des familles, une mutation est identifiée dans l'un des 2 gènes principaux, *PKD1* et *PKD2*, codant pour les polycystines 1 et 2. Au cours des 2 dernières décennies, des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes pathogéniques impliqués dans la formation et la croissance des kystes ont permis le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, avec des molécules spécifiques maintenant commercialisées ou en cours d'essais thérapeutiques. La stratification du risque de progression vers l'IRT est particulièrement importante dans ce contexte. Dans ce manuscrit, nous décrivons les valeurs diagnostiques et pronostiques de la génétique chez

les patients atteints de PKRAD. Nous rapportons d'abord la forte influence du gène et du type de mutation en cause sur l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, les patients porteurs de mutations tronquantes du gène *PKD1* atteignant l'IRT vers 55 ans, soit ~12 ans et ~24 ans que les patients porteurs de mutations non tronquantes de *PKD1* ou porteurs de mutations de *PKD2*. Nous démontrons ensuite que la combinaison de simples variables cliniques avec les caractéristiques génétiques dans un algorithme pronostique simple permet de stratifier le risque de progression vers l'IRT. Enfin, nous rapportons l'identification de deux nouveaux gènes impliqués dans les formes atypiques de PKRAD, *GANAB* et *DNAJB11*, qui codent tous deux pour des protéines du reticulum endoplasmique impliquées dans la maturation protéique. En conclusion, nous pensons que les applications diagnostiques et pronostiques de l'analyse moléculaire justifient de son utilisation plus routinière dans la prise en charge des patients atteints de PKRAD.

Title : Genetic complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Diseases

Keywords : Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant ; Genetics ; *PKD1* ; *PKD2* ; prognosis

Abstract : Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common hereditary kidney disease and one of the most common causes for end-stage renal disease (ESRD). Extrarenal manifestations of ADPKD include notably liver cyst and vascular aneurysms. ADPKD disease course is marked by a high variability amongst individuals. Monoallelic mutations to two main genes, *PKD1* and *PKD2*, encoding polycystins 1 and 2, are identified in ~90% of the families. In the past two decades, considerable progress in the understanding of the mechanisms governing cysts expansion and progression have allowed the development of specific therapeutic strategies, with disease-modifying drugs being now either commercialized or tested in clinical trials. The stratification of the risk of progression to ESRD is hence particularly important in this context. Herein, we highlight the diagnosis and prognosis values of genetics in the management

of ADPKD patients. We first describe the strong influence of the gene and the mutation type involved on the severity of the renal disease, with patients with truncating mutations of *PKD1* progressing to ESRD around 55 years, ~12 and ~24 years earlier than patients with non truncating mutations of *PKD1* and mutations of *PKD2*. We then report how the combination of simple clinical variables with genetic information in a simple scoring algorithm can accurately stratify the risk of ESRD. Finally, we report the identification of two new genes accounting for atypical forms of ADPKD, *GANAB* and *DNAJB11*, both encoding resident proteins of the endoplasmic reticulum involved in proteins maturation. To conclude, we believe that the diagnosis and prognosis values of genetic testing justify its broader implementation in the clinical management of ADPKD patients.