



**HAL**  
open science

# Évaluation des gènes candidats dans les cancers du rein héréditaires syndromiques et non syndromiques

Yahya El Baroudi

► **To cite this version:**

Yahya El Baroudi. Évaluation des gènes candidats dans les cancers du rein héréditaires syndromiques et non syndromiques. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03959545

**HAL Id: dumas-03959545**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03959545>**

Submitted on 27 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THÈSE D'EXERCICE / DOCTEUR JUNIOR

Phase d'Approfondissement du DES de Biologie Médicale

Soutenue le 28 Octobre 2022

Par **M. Yahya EL BAROUDI**  
Né le 30 Octobre 1994 à Casablanca (MAROC)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 12 avril 2017  
portant organisation du troisième cycle des études de Médecine et de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**  
**ÉVALUATION DES GÈNES CANDIDATS DANS LES CANCERS  
DU REIN HÉRÉDITAIRES SYNDROMIQUES  
ET NON SYNDROMIQUES**

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Catherine BADENS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Grégory MOUGEL

Membres : Madame le Professeur Anne BARLIER

Monsieur le Professeur Laurent DANIEL

Monsieur le Docteur Mathieu CERINO

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMARCHELIER  
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC  
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET  
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE  
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN  
M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION  
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

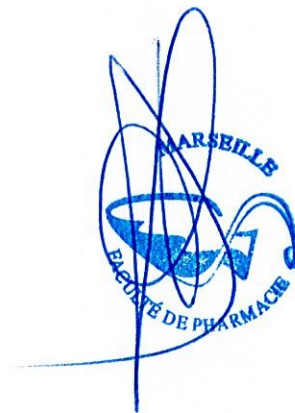
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE**



*« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE  
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »*

## REMERCIEMENTS

*À Madame la Présidente du Jury : le Professeur Catherine BADENS,*

Je tiens à vous remercier pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury dans le cadre de la soutenance de ma thèse et d'avoir jugé le travail réalisé. Je tiens également à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'encadrement dont vous avez pu faire preuve lors de mon passage au sein de votre service de biochimie durant mon internat.

*À Madame le Professeur Anne BARLIER,*

Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre accueil au sein de votre service, votre bienveillance et votre dynamisme. Ces qualités couplées à vos connaissances infinies dans le domaine de la biologie moléculaire n'ont cessé de m'inspirer durant mes deux semestres passés dans votre laboratoire et ont participé à mon épanouissement tant bien sur le plan personnel que professionnel. Je vous renouvelle mes remerciements pour votre encadrement et pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury. Je tâcherai à faire honneur à l'ensemble des connaissances que vous avez pu me transmettre.

*À Monsieur le Docteur Grégory MOUGEL,*

Un grand merci à toi, qui m'a encadré durant ces deux semestres passés au sein du laboratoire, aussi bien pour ma thèse que pour les activités de routines en répondant à toutes mes interrogations et questions. Je ne te remercierai jamais assez pour ta confiance qui m'a été accordée, ta patience à toute épreuve et pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Tes conseils m'ont été d'une aide précieuse et m'ont permis d'approfondir mes connaissances en biologie moléculaire au sein du laboratoire.

*À Monsieur le Docteur Mathieu CERINO,*

Je tiens à te remercier pour ton encadrement lors de mon passage au sein du service de biochimie, pour tes précieux conseils concernant les choix relatifs à mon parcours et pour ta disponibilité. Je te renouvelle une nouvelle fois mes remerciements pour avoir accepté de consacrer de ton temps pour faire partie de ce jury et d'avoir pu prendre le temps de juger le travail réalisé.

*À Monsieur le Professeur Laurent DANIEL,*

Merci de me faire l'honneur d'avoir pu vous rendre disponible afin de faire partie de mon jury et juger le travail présenté. Votre présence au sein de mon jury était une évidence en raison de vos immenses connaissances et expériences dans le domaine du cancer du rein.

*À Madame le Docteur Pauline ROMANET,*

Ta rencontre a été pour moi un tournant lors de mon internat. Je tiens tout d'abord à te remercier pour avoir pu m'aiguiller pour mes choix de parcours et mes interrogations. Une spécialisation en biologie moléculaire n'aurait sûrement jamais vu le jour sans ta rencontre et j'aurais raté l'occasion de m'épanouir pleinement dans ce domaine. Merci une nouvelle fois pour tes précieux conseils et pour l'ensemble des connaissances que tu m'as transmis, le tout avec une patience, un humour et une bonne humeur qui te caractérisent tant.

*À l'ensemble de l'équipe du laboratoire de biologie moléculaire du Professeur BARLIER,*

Merci à toi **Alexandru** d'avoir pu me faire bénéficier de tes immenses connaissances toujours couplées à des anecdotes historiques dont seul toi a le secret et qui participent à la très bonne ambiance du laboratoire. Merci également à **Guillaume** qui a pu, en l'espace de quelques jours, superviser mon activité, te rendre disponible pour mes différentes questions et de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances.

Un grand merci aux ingénieurs, à savoir les Docteurs **Amira MOHAMED**, **Arnaud LAGARDE**, **Morgane PERTUIT** et **Catherine ROCHE**, qui ont été pour moi des sources intarissables de connaissances et pour la patience dont vous avez fait preuve afin de répondre à mes « petites questions » quotidiennes.

Un grand merci également à l'ensemble des techniciens du laboratoire, à savoir **Amandine**, **Anne**, **Anne-Laure**, **Claudine**, **Ludivine**, **Ouria**, **Ivanoé** et surtout **Sandrine**, qui ont pu se rendre disponibles pour répondre à toutes mes questions et dont la patience n'est sans égal : en effet, vous savez mieux que quiconque à quel point il est difficile de déchiffrer mon écriture, mais promis, je ferai des efforts.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>II. CARCINOMES A CELLULES RENALES HEREDITAIRES : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>10</b>
A. Gènes reconnus dans les syndromes de prédispositions aux CCR héréditaires référencés.....	10
1. Maladie de von Hippel-Lindau .....	10
2. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé .....	12
3. Léiomyomatose familiale et cancer du rein .....	13
4. Carcinome rénal héréditaire à cellules papillaires.....	15
B. Gènes responsables de syndromes tumoraux incluant parfois un cancer du rein .....	16
1. Carcinomes rénaux déficients en succinate déshydrogénase .....	16
2. Le syndrome de Lynch.....	18
3. Syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire .....	20
4. Le Syndrome de Cowden .....	21
5. Prédisposition au développement de tumeurs liée à <i>BAP1</i> .....	23
6. Syndrome de prédisposition au carcinome rénal et mélanome associé à <i>MITF</i> .....	24
C. Autres gènes candidats potentiels retrouvés dans la littérature .....	25
1. Carcinomes rénaux liés à <i>PBRM1</i> .....	25
2. Carcinomes rénaux liés à <i>TMEM127</i> .....	26
3. CCR médullaires liés à <i>SMARCB1</i> .....	27
4. Carcinomes rénaux liés à <i>NBR1</i> .....	28
5. Carcinomes rénaux liés à <i>CDKN2B</i> .....	29
<b>III. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>30</b>
A. Preuves génétiques .....	31
1. Cas décrits dans la littérature .....	32
2. Etudes de coségrégation.....	33
3. Etudes cas témoins .....	33
B. Preuves expérimentales.....	34
1. Fonction.....	34

2.	Altération fonctionnelle.....	35
3.	Modèles expérimentaux et sauvetage.....	35
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>36</b>
A.	Classification des gènes selon les critères ClinGen .....	36
1.	<i>CDC73</i> .....	36
2.	<i>CDKN2B</i> .....	37
3.	<i>MITF</i> .....	38
4.	<i>NBR1</i> .....	39
5.	<i>PBRM1</i> .....	40
6.	<i>PTEN</i> .....	41
7.	<i>SMARCB1</i> .....	42
8.	<i>TMEM127</i> .....	43
9.	<i>SDHA</i> .....	44
10.	<i>SDHC</i> .....	45
11.	<i>SDHD</i> .....	46
12.	<i>MLH1</i> .....	47
13.	<i>MSH2</i> .....	48
14.	<i>MSH6</i> .....	48
B.	Récapitulatif de classification de l'ensemble des gènes candidats à la survenue de carcinomes rénaux héréditaires. ....	50
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>53</b>
<b>VII.</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>.....</b>	<b>65</b>

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>CDC73</i> . .....	67
Annexe 2: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>CDC73</i> . .....	68
Annexe 3: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>CDC73</i> et classification retenue. ..	69
Annexe 4: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>CDKN2B</i> . .....	70
Annexe 5: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>CDKN2B</i> . .....	71
Annexe 6: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>CDKN2B</i> et classification retenue. .....	72
Annexe 7: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>MITF</i> . .....	73
Annexe 8: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>MITF</i> . .....	74
Annexe 9: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>MITF</i> et classification retenue. ...	75
Annexe 10: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>NBR1</i> . .....	76
Annexe 11: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>NBR1</i> . .....	77
Annexe 12: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>NBR1</i> et classification retenue. .	78
Annexe 13: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>PBRM1</i> . .....	79
Annexe 14: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>PBRM1</i> . .....	80
Annexe 15: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>PBRM1</i> et classification retenue. .....	81
Annexe 16: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>PTEN</i> . .....	82
Annexe 17: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>PTEN</i> . .....	83
Annexe 18: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>PTEN</i> et classification retenue. .	84
Annexe 19: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>SMARCB1</i> . .....	85
Annexe 20: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>SMARCB1</i> . .....	86
Annexe 21: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>SMARCB1</i> et classification retenue. .....	87
Annexe 22: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>TMEM127</i> . .....	88
Annexe 23 : Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>TMEM127</i> . .....	89
Annexe 24: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>TMEM127</i> et classification retenue. .....	90
Annexe 25: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>SDHA</i> . .....	91
Annexe 26: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>SDHA</i> . .....	92
Annexe 27: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>SDHA</i> et classification retenue. ..	93
Annexe 28: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>SDHC</i> . .....	94

Annexe 29: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>SDHC</i> .	95
Annexe 30: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>SDHC</i> et classification retenue.	96
Annexe 31: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>SDHD</i> .	97
Annexe 32: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>SDHD</i> .	98
Annexe 33: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>SDHD</i> et classification retenue.	99
Annexe 34: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>MLH1</i> .	100
Annexe 35: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>MLH1</i> .	101
Annexe 36: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>MLH1</i> et classification retenue. .....	102
Annexe 37: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>MSH2</i> .	103
Annexe 38: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>MSH2</i> .	104
Annexe 39: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>MSH2</i> et classification retenue.	105
Annexe 40: Tableau des preuves génétiques liées au gène <i>MSH6</i> .	106
Annexe 41: Tableau des preuves expérimentales liées au gène <i>MSH6</i> .	107
Annexe 42: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène <i>MSH6</i> et classification retenue.	108

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Voie de signalisation induite par l'hypoxie.	11
Figure 2: Interaction de la folliculine avec la voie mTOR.	13
Figure 3: Impact de l'inactivation de la FH sur le cycle de Krebs	14
Figure 4: Voie de signalisation c-MET	16
Figure 5: Impact d'une variation pathogène du complexe SDHx sur la voie de l'hypoxie.....	18
Figure 6: Régulation du cycle cellulaire par la parafibromine.	21
Figure 7: Régulation de la voie PI3K/AKT/mTOR par le gène <i>PTEN</i> .	23

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Gènes du complexe SDH. ....	17
Tableau 2: Gènes du complexe MMR. ....	20
Tableau 3: Répartition des points liés aux preuves récoltées et stratification. ....	31
Tableau 4: Détails des différents critères de classification liés aux preuves génétiques. ....	32
Tableau 5: Détails des différents critères de classification liés aux preuves expérimentales..	34
Tableau 6: Classification de l'ensemble des gènes candidats à la survenue de carcinomes rénaux héréditaires. ....	50



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ACMG :</b>	American College of Medical Genetics
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AKT :</b>	Activation Of The Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein Kinase B
<b>Ala :</b>	Alanine
<b>AMP :</b>	Association for Molecular Pathology
<b>AMPK :</b>	5'-AMP-activated protein kinase
<b>AP-HM</b>	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
<b>Arg :</b>	Arginine
<b>ARN :</b>	Acide Ribonucléique
<b>ARNm :</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>Asn :</b>	Asparagine
<b>Asp :</b>	Aspartate
<b>ATP :</b>	Adénosine triphosphate
<b>BAF180 :</b>	BRG1-associated factor 180
<b>BAF47 :</b>	BRG1-associated factor 47
<b>BAH :</b>	Bromo-Adjacent-Homology
<b>BAP1 :</b>	BRCA1 associated protein-1
<b>BRD4 :</b>	Bromodomain 4
<b>CCR</b>	Carcinome à cellules rénales
<b>CDC73 :</b>	Cell division cycle 73
<b>CDK4 :</b>	Cyclin Dependant Kinase 4
<b>CDK6 :</b>	Cyclin Dependant Kinase 6
<b>CDKN2B :</b>	Cyclin Dependant Kinase Inhibitor 2B
<b>ClinGen :</b>	Clinical Genome Ressource
<b>CRCC :</b>	Carcinome rénal à cellules claires
<b>dup :</b>	Duplication
<b>EPO :</b>	Érythropoïétine
<b>ERK :</b>	Extracellular signal-Regulated Kinase
<b>FH :</b>	Fumarate Hydratase
<b>FISH :</b>	Fluorescent in situ hybridization
<b>FLCN :</b>	Folliculin
<b>FNIP1 :</b>	Folliculin Interacting Protein 1
<b>FNIP2 :</b>	Folliculin Interacting Protein 2
<b>fs :</b>	Frameshift
<b>GAD :</b>	Gene associated with Mendelian disorder
<b>GIST :</b>	Gastrointestinal stromal tumor
<b>Glu :</b>	Glutamine
<b>GLUT :</b>	Glucose transporter
<b>GTPase :</b>	Guanosine triphosphate
<b>GUS :</b>	Gene of Unknown Significance

<b>HIF :</b>	Hypoxia-inducible factor
<b>HLRCC :</b>	Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
<b>HMG :</b>	High-Mobility-Group
<b>HRCC :</b>	Hereditary Papillary Renal Carcinoma
<b>IHC :</b>	Immunohistochimie
<b>INI-1 :</b>	Integrase interactor 1
<b>IRM :</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LAMTOR :</b>	Late endosomal/lysosomal adaptor and MAPK and mTOR activator
<b>LOD :</b>	Logarithm of the odds
<b>LOH :</b>	Loss of heterozygosity
<b>Lys :</b>	Lysine
<b>MiTF :</b>	Melanocyte inducing transcription factor
<b>MLH1 :</b>	MutL Homolog 1
<b>MLPA :</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MMR :</b>	Mismatch Repair
<b>MSH2 :</b>	MutS Homolog 2
<b>MSH6 :</b>	MutS Homolog 6
<b>mTor :</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>NBR1 :</b>	Neighbor of BRCA1 gene 1
<b>NGS :</b>	Next-generation sequencing
<b>OMIM :</b>	Online Mendelian Inheritance in Man
<b>PAF1 :</b>	Polymerase-Associated Factor 1
<b>PBRM1 :</b>	Poly bromo-1
<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PDGF :</b>	Platelet-derived growth factor
<b>PI3K :</b>	Phosphoinositide 3-kinase
<b>PI3KCA :</b>	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic
<b>PIP2 :</b>	Phosphatidylinositol triphosphate
<b>PIP3 :</b>	Phosphatidylinositol diphosphate
<b>PMS2 :</b>	Post Meiotic Segregation Increased 2
<b>PREDIR :</b>	PREDIspositions aux tumeurs du Rein
<b>Pro :</b>	Proline
<b>PTEN :</b>	Phosphatase and TENsin homolog
<b>pVHL :</b>	Protein Von Hippel-Lindau
<b>Rab5 :</b>	Ras-related Protein In Brain 5
<b>RAS :</b>	Rat sarcoma virus
<b>SAE1 :</b>	SUMO-activating enzyme subunit 1
<b>SDH :</b>	Succinate deshydrogenase
<b>SDHA :</b>	Succinate deshydrogenase complex, subunit A
<b>SDHAF2 :</b>	Succinate deshydrogenase complex assembly factor 2
<b>SDHB :</b>	Succinate deshydrogenase complex, subunit B
<b>SDHC :</b>	Succinate deshydrogenase complex, subunit C
<b>SDHD :</b>	Succinate deshydrogenase complex, subunit D
<b>SIRT5 :</b>	Sirtuin 5

**SMARCB1** : SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1  
**SNC** : Système nerveux central  
**SNF** : Sucrose NonFermentable  
**SQSTM1** : Sequestosome 1  
**STAT3** : Signal transducer and activator of transcription 3  
**SUMO** : Small Ubiquitin-like MODifier  
**SWI** : SWItch  
**TGF- $\alpha$**  : Transforming growth factor alpha  
**Thr** : Thréonine  
**TMEM127** : Transmembrane Protein 127  
**Ubc9** : Ubiquitin conjugating enzyme 9  
**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor  
**VHL** : Von Hippel-Lindau  
**WES** : Whole Exome Sequencing  
**WGS** : Whole Genome Sequencing  
**Wnt** : Wingless Integration Site

## I. INTRODUCTION

Responsables de près de 2% des cancers à l'échelle mondiale (1), les carcinomes à cellules rénales (CCR) ne cessent de voir leur incidence augmenter en raison de l'exposition à différents facteurs de risques englobant notamment l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité, l'exposition à des toxiques (en particulier les métaux lourds) et l'insuffisance rénale chronique.

Près de 5 à 8% des CCR sont liés à des facteurs héréditaires (2) et sont transmis selon un mode autosomique dominant. Ils sont fréquemment associés à des formes syndromiques, la plus connue étant la maladie de von Hippel-Lindau.

Un cancer rénal héréditaire doit être suspecté devant différents éléments cliniques selon le réseau national PREDIR (PREDIpositions aux tumeurs du Rein) :

- Un carcinome rénal à cellules claires (CRCC) à un âge de survenue précoce (< 45 ans) ou associé à un type histologique rare à tout âge.
- Des lésions rénales bilatérales ou multifocales.
- Des lésions extra-rénales associées évocatrices d'un syndrome de prédisposition connu aux CCR héréditaires.
- Des antécédents de CCR chez des apparentés du premier ou second degré.

Si certains gènes de prédispositions aux CCR demeurent bien décrits et font l'objet d'exploration de routine dans des laboratoires de biologie moléculaire, ceux-ci ne parviennent pas à expliquer, à eux-seuls, l'écrasante majorité des phénotypes observés. Différentes hypothèses peuvent être émises quant à ce sous-diagnostic avec notamment l'implication de régions du génome non explorées en routine, des mosaïcismes de faible fréquence ne faisant pas l'objet de recherche par tous les laboratoires ou encore de potentiels gènes d'intérêt ne faisant pas l'objet d'une exploration en routine.

Avec l'expansion de nouvelles techniques de séquençage à haut-débit tels que le Whole Exome Sequencing (WES) et le Whole Genome Sequencing (WGS), nous pouvons être amenés à découvrir de potentiels gènes d'intérêt chez des patients porteurs d'un phénotype évocateur d'une prédisposition héréditaire aux CCR.

Néanmoins, définir objectivement un lien de causalité entre un potentiel gène d'intérêt et la pathologie est une tâche complexe qui nécessite un ensemble de critères uniformisés permettant la classification d'un gène en Gene of Unknown Significance (GUS) ou en Gene Associated with mendelian Disorder (GAD) et de s'affranchir de critères subjectifs.

L'objectif de ce travail est de présenter une revue de la littérature afin d'y collecter des gènes potentiellement responsables de CCR héréditaires syndromiques ou non syndromiques. Ces gènes seront par la suite classés selon les critères du Clinical Genome Resource (ClinGen) émanant de l'American College of Medical Genetics/ Association for Molecular Pathology (ACMG-AMP) et regroupant un ensemble de critères subdivisés en deux grandes catégories (Version 8, publiée en 2020) : les preuves génétiques et preuves expérimentales ([https://clinicalgenome.org/site/assets/files/8170/gene\\_curation\\_sop\\_pdf.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/8170/gene_curation_sop_pdf.pdf)).

## **II. CARCINOMES A CELLULES RENALES HEREDITAIRES : ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES**

### **A. Gènes reconnus dans les syndromes de prédispositions aux CCR héréditaires référencés**

#### **1. Maladie de von Hippel-Lindau**

##### **a. Clinique**

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) (OMIM #193300) est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante caractérisé par une prédisposition à de multiples tumeurs bénignes ou malignes. Avec une incidence de 1 sur 36 000 (3) naissances et une prévalence de 1-9/100 000 (4), VHL constitue la première étiologie de CRCC héréditaires.

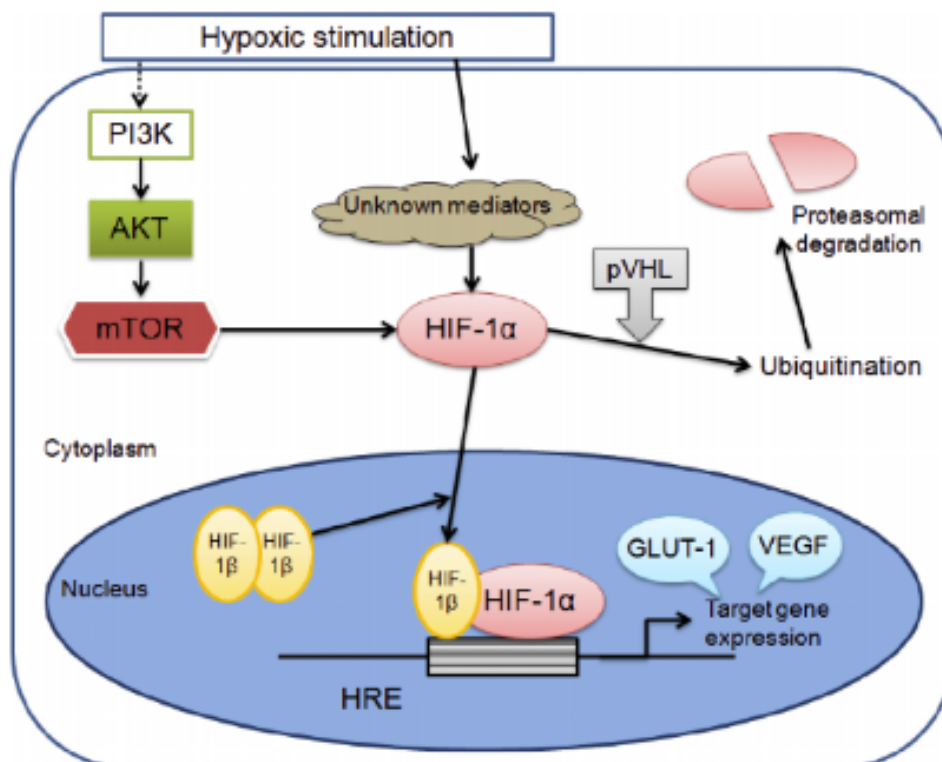
Hormis un CRCC (30-70%), le tableau clinique présente différentes lésions associées avec notamment des phéochromocytomes (10-20%), des tumeurs et kystes pancréatiques (35-70%), des hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) (60-80%) et de la rétine (49-62%), des tumeurs du sac endolymphatique de l'oreille interne (6-15%) et un cystadénome papillaire de l'épididyme (25-60%) (5).

Les lésions rénales liées à VHL comprennent notamment des kystes rénaux multiples ou bilatéraux ou des CRCC avec un âge moyen de survenue à 40 ans (6) mais constituent rarement les lésions annonciatrices de la maladie, contrairement aux hémangioblastomes rétiniens. 70% des patients atteints développeront des CRCC avant l'âge de 60 ans (5).

##### **b. Physiopathologie et biologie moléculaire**

Le gène *VHL*, impliqué dans la maladie de von Hippel-Lindau, est un gène suppresseur de tumeurs constitué de trois exons (NM\_000551) et localisé au locus 3p25.3. Celui-ci code pour la protéine pVHL impliquée dans la régulation de la cascade de l'hypoxie à travers la

transcription du facteur induit par l'hypoxie (HIF). Cette protéine est constitutive du complexe VCB-Cul2, responsable de la dégradation via l'ubiquitination du HIF par le protéasome. La protéine VHL agit comme substrat du facteur alpha induit par l'hypoxie (HIF- $\alpha$ ). En situation de normoxie, le complexe VCB-Cul2 se lie à la sous-unité alpha de HIF et l'ubiquitine pour une dégradation par le protéasome. En situation d'hypoxie ou de perte de fonction de pVHL, le HIF- $\alpha$  a un rôle de facteur pro-tumoral via une surexpression de VEGF, PDGF, EPO et de TGF- $\alpha$ , responsable de tumorigenèse et d'angiogenèse (figure 1) (7).



**Figure 1: Voie de signalisation induite par l'hypoxie (8).**

La pénétrance est quasi-complète à l'âge de 60 ans (9) avec une corrélation génotype-phénotype. Le type 1, associant un CRCC à des hémangioblastomes du SNC sans phéochromocytome est principalement associé à des variations tronquantes ou à des délétions. Le type 2, associé à des variations faux-sens, est subdivisé en 3 sous-types. Le type 2A, caractérisé par la survenue d'un phéochromocytome, des hémangioblastomes du SNC et de la rétine. Le type 2B, associant un CRCC à des hémangioblastomes du SNC, un phéochromocytome, des tumeurs neuroendocrines et kystes pancréatiques. Le type 2C, caractérisé par la survenue isolée d'un phéochromocytome (5,10).

Il a également été mis en valeur l'existence d'un exon cryptique du gène *VHL*, noté E1', induit par une variation pathogène de l'intron 1 et provoquant la rétention de celui-ci après

épissage. Les patients, atteints de la maladie de Chuvash, sont porteurs d'une variation à l'état homozygote ou de deux variations à l'état d'hétérozygote composite et présentent un phénotype associant érythrocytose isolée ou associée à un paragangliome et/ou un phéochromocytome (11).

Les tumeurs sporadiques sont également possibles, des cas *de novo* ayant été décrits dans près de 20% des cas (12).

## **2. Syndrome de Birt-Hogg-Dubé**

### **a. Clinique**

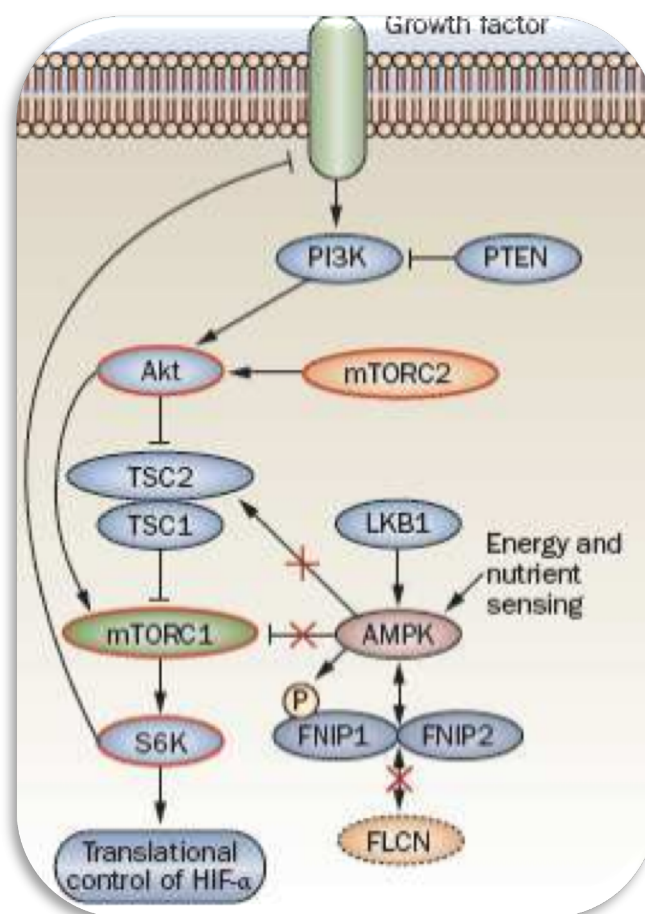
Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) (OMIM : #135150) est une maladie autosomique dominante rare caractérisée par des lésions cutanées multiples (fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons) associées à des lésions rénales et pulmonaires (kystes pulmonaires et pneumothorax) (13). Sa prévalence est estimée à près de 1 à 9 / 1 000 000 (14).

Les lésions cutanées et pulmonaires sont retrouvées chez plus de 80% des patients atteints de la maladie. Parmi les individus atteints, 30% développeront un pneumothorax au cours de leur vie (15,16). Les lésions rénales associées sont multiples et bilatérales, présentes chez près d'un tiers des individus atteints (15) et surviennent à un âge moyen de 50 ans (6). L'examen anatomopathologique réalisé sur ces lésions révèle des tumeurs hybrides associant carcinomes à cellules chromophobes à des oncocytomes (50%), des carcinomes à cellules chromophobes (34%), des CRCC (9%) et des oncocytomes bénins (5%) (17).

### **b. Physiopathologie et biologie moléculaire**

Localisé sur le chromosome 17p11.2, le gène *FLCN* code pour la folliculine, protéine impliquée dans une interaction avec les Folliculin Interacting Protein 1 (FNIP1) et 2 (FNIP2) via leurs résidus carboxy-terminaux ainsi qu'avec la 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) (18), cette dernière inhibant la protéine mTor et par extension la synthèse protéique et la prolifération cellulaire (figure 2).

Le gène *FLCN* est un gène suppresseur de tumeur constitué de 14 exons (NM\_144997), dont une variation pathogène induit une absence d'inhibition de l'AMPK et donc de la protéine mTor (13). Les variations délétères sont majoritairement tronquantes et prédites comme inactivatrices mais des variations pathogènes faux-sens ont également été décrites (19) La pénétrance de la maladie est très élevée et est estimée à 90-95% (20).



**Figure 2: Implication de la folliculine avec la voie mTOR (21).**

### 3. Léiomyomatose familiale et cancer du rein

#### a. Clinique

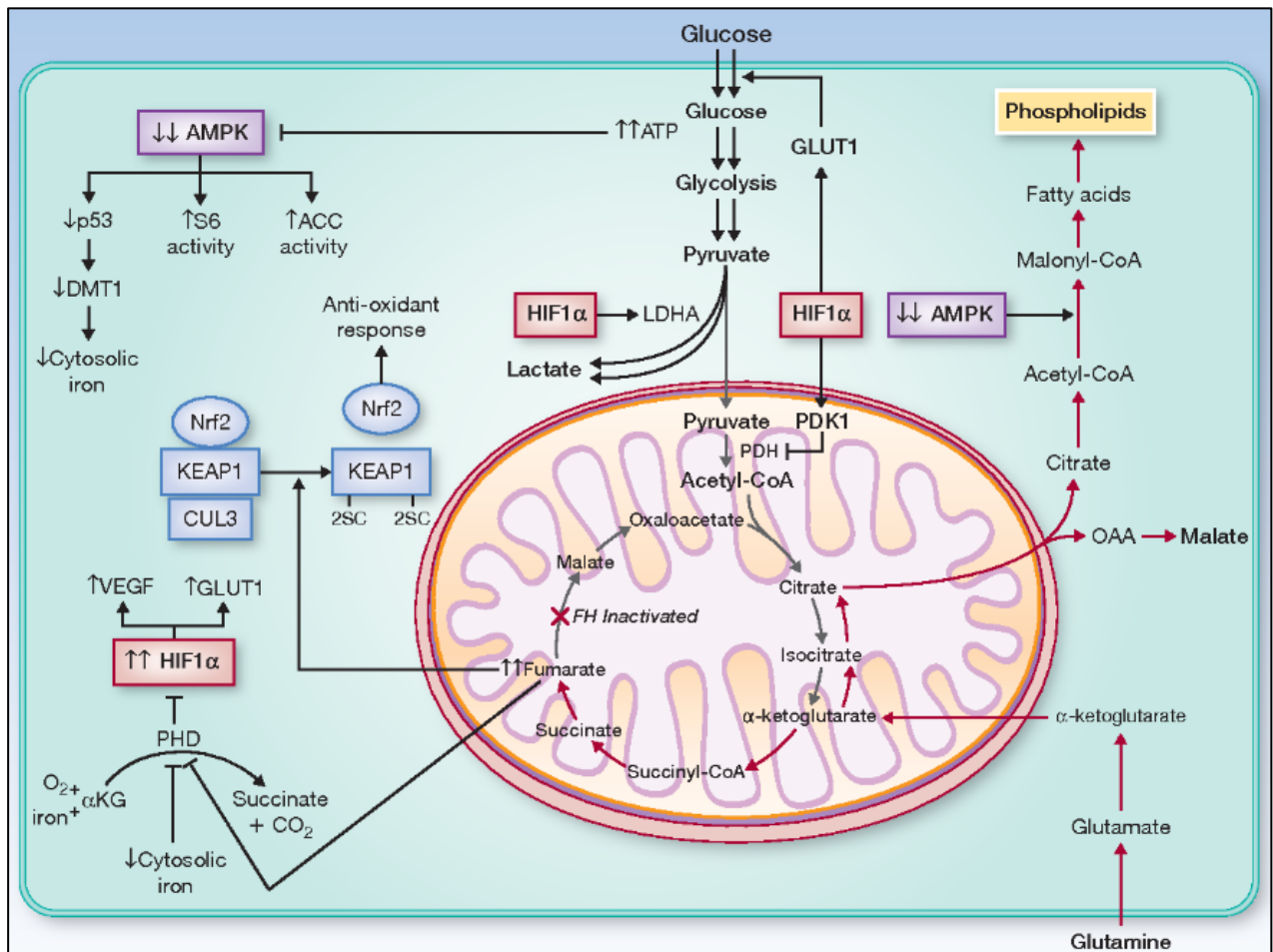
La Léiomyomatose Hériditaire et Cancer du Rein (HLRCC) (OMIM : #150800) est une maladie autosomique caractérisée par une prédisposition aux léiomyomes pilaires, utérins et carcinomes rénaux papillaires de type II (22). Les lésions rénales sont majoritairement unilatérales avec un haut potentiel métastatique et surviennent à un âge moyen inférieur à 40 ans (6). On dénombre plus de 100 variations pathogènes ou probablement pathogènes du gène *FH* rapportées à ce jour (23). Les prévalences et pénétrances demeurent néanmoins inconnues

#### b. Physiopathologie et biologie moléculaire

Le gène *FH*, localisé sur le chromosome 1q43 et constitué de 10 exons (NM\_000143), code pour la fumarate hydratase, une enzyme impliquée dans le cycle de Krebs. Celle-ci agit en transformant le fumarate en malate. La survenue d'une variation pathogène sur le gène *FH* entraîne son inactivation, une diminution de l'activité de l'enzyme et une accumulation de fumarate. Le fumarate accumulé inhibe ainsi, de façon compétitive, le PHD provoquant



l'accumulation de HIF et l'activation de la transcription de gènes cible dont *VEGF* et *GLUT* (figure 3). Il en résulte ainsi une augmentation de l'angiogenèse et le transport du glucose pour les cellules tumorales déficientes en FH (24,25).



**Figure 3: Impact de l'inactivation de la FH sur le cycle de Krebs (26).**

A ce jour, les variations pathogènes ou probablement pathogènes touchant la lignée germinale sont majoritairement des variations faux-sens provoquant une inactivation de la FH (23).

Il est à noter qu'une variation délétère hétérozygote du gène *FH* est associée à une HLRCC tandis que sa présence à l'état homozygote provoque une acidurie fumarique, maladie métabolique ayant pour répercussions cliniques des anomalies neurologiques et développementales (27).

## 4. Carcinome rénal papillaire héréditaire

### a. Clinique

Le Carcinome Rénal Papillaire Héréditaire (HPRCC) (OMIM #605074) est une maladie autosomique dominante qui, à l'inverse des autres syndromes évoqués, présente comme unique élément clinique un carcinome rénal isolé papillaire de type I. A ce jour, moins de 30 familles atteintes de la maladie ont été décrites : en effet, la pathologie est rare, avec une incidence estimée à 1 cas sur 10 000 000 (28).

Les lésions rénales se présentent sous forme de CCR bilatéraux, multiples et multifocaux se manifestant à un âge moyen compris entre 50 et 70 ans (29).

### b. Physiopathologie et biologie moléculaire

Localisé sur le chromosome 7q31, le gène *MET*, constitué de 21 exons (NM\_000245), code pour la protéine c-MET, un proto-oncogène qui constitue le récepteur membranaire du facteur de croissance des hépatocytes (31). La présence d'une variation pathogène du gène *MET* provoque une activation constitutive de la fonction tyrosine kinase du récepteur menant à la stimulation des voies PI3K-AKT-mTOR et RAS-ERK. Il en résulte une stimulation de gènes associée à la survie et la prolifération cellulaires (32) ainsi qu'à une augmentation de l'activité des HIF1- $\alpha$  et HIF2- $\alpha$  via la voie mTOR (33) (figure 4).

A ce jour, une vingtaine de variations pathogènes ou probablement pathogènes du gène *MET* ont été décrites : il s'agit essentiellement de variations faux-sens activatrices (30) menant à une activation constitutive du proto-oncogène c-MET (31) et dont la pénétrance est élevée, estimée à 67% à l'âge de 60 ans (34).

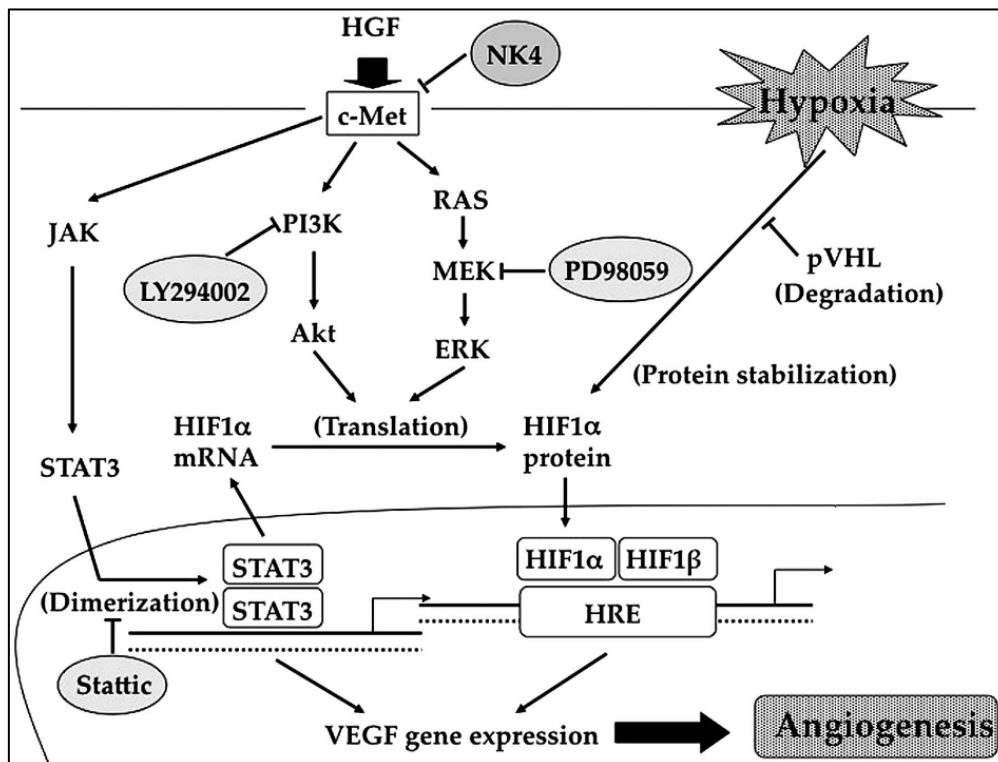


Figure 4: Voie de signalisation c-MET (33).

## B. Gènes responsables de syndromes tumoraux incluant parfois un cancer du rein

### 1. Carcinomes rénaux déficients en succinate déshydrogénase

#### a. Clinique

Les carcinomes rénaux déficients en succinate déshydrogénase (SDH) constituent une entité de maladies autosomiques dominantes, caractérisées par une perte de fonction d'une des sous-unités du complexe de la SDH (35).

Avec une prévalence de 1 à 9 cas sur 1 000 000 (36), les lésions fréquemment retrouvées se développent à un âge moyen compris entre 38 et 40 ans (37) et comportent des phéochromocytomes, des paragangliomes, des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), des adénomes hypophysaires et des CCR (10%) (6,35).

Les lésions rénales associées peuvent présenter différents aspects à l'examen anatomopathologique avec notamment des CCR à cellules claires, chromophobes, papillaires ou encore des oncocytomes. Néanmoins, un aspect caractéristique a été décrit et rapporté des cellules cubiques mal délimitées dont le cytoplasme est éosinophile ou oncocytaire et vacuolé (38).

Elles sont le plus souvent unilatérales avec un faible potentiel métastatique, néanmoins, des carcinomes bilatéraux et métastasés chez des patients suivis au long cours ont été rapportés et porteurs de variations pathogènes sur le gène *SDHB* (39).

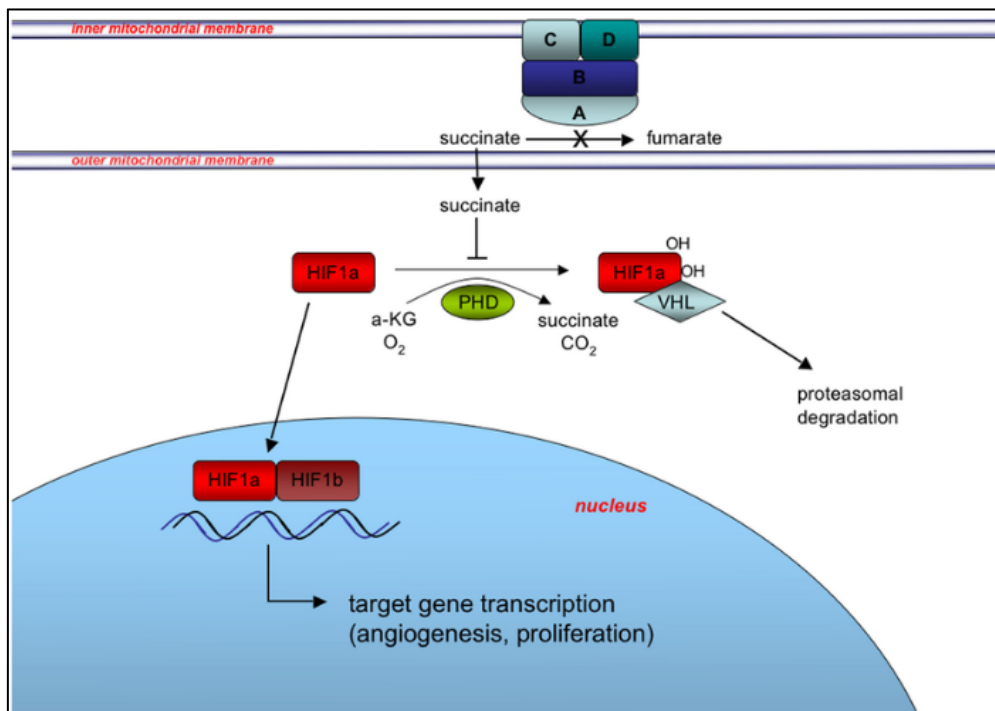
### b. Physiopathologie et biologie moléculaire

Le complexe de la SDH est une enzyme catalysant le succinate en fumarate au sein du Cycle de Krebs et est constituée de cinq sous-unités : SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD et codées respectivement par les gènes éponymes *SDHA* (5p15.33), *SDHB* (1p36.13), *SDHC* (1q23.3), *SDHD* (11q23.1), *SDHAF2* (11q12.2). Le domaine catalytique est constitué des sous-unités SDHA et SDHB tandis que le domaine d'ancrage membranaire et de liaison à l'ubiquinone est composé des sous-unités SDHC et SDHD (41). La protéine SDHAF2 contribue à la flavination de SDHA, nécessaire à la fonctionnalité du complexe SDH (42). Les patients présentant une variation pathogène sur l'un des gènes codant pour le complexe SDH présentent une prédisposition de développement des lésions liées à SDHx via une perte d'hétérozygotie et par extension une absence totale d'enzyme fonctionnelle. Il en résulte ainsi une accumulation intracytoplasmique de succinate stimulant la voie de l'hypoxie et menant à une modification du microenvironnement tumoral, conférant ainsi aux cellules tumorales un avantage prolifératif en favorisant l'expression du VEGF via les voies STAT3 et ERK (figure 5) (43).

Gène	Transcrit canonique	Nombre d'exons
<i>SDHA</i>	NM_004168	15
<i>SDHAF2</i>	NM_017841	4
<i>SDHB</i>	NM_003000	8
<i>SDHC</i>	NM_003001	6
<i>SDHD</i>	NM_003002	4

**Tableau 1: Gènes du complexe SDH.**

Les variations pathogènes des gènes *SDHC* et *SDHD* ont pour caractéristique une prédisposition aux paragangliomes de la tête et du cou mais une susceptibilité moindre aux phéochromocytomes. Ces tumeurs sont majoritairement bénignes avec un faible potentiel métastatique. Les variations pathogènes du gène *SDHB* prédisposent à des phéochromocytomes, parfois malins et dans une moindre mesure à des paragangliomes de la tête et du cou. Des CCR ainsi que des carcinomes thyroïdiens ont également été rapportés. Les variations pathogènes du gène *SDHA* ont été décrites comme associées à des pathologies neurodégénératives comme le syndrome de Leigh. Les GISTs sont quant à elles associées aux variations pathogènes de n'importe quel gène codant pour le complexe de la SDH (38,44).



**Figure 5: Impact d'une variation pathogène du complexe SDHx sur la voie de l'hypoxie (45).**

De rares cas de CRCC associés à des variations pathogènes des gènes *SDHC* et *SDHD* ont été rapportés et décrivent, entre autre, le cas d'une patiente de 33 ans porteuse d'une variation faux-sens sur le gène *SDHC*, présentant conjointement une GIST (38,46,47) et un patient présentant un CCR à l'âge de 45 ans et porteur d'une variation faux-sens sur le gène *SDHD* : cette variation a été retrouvée également chez son frère et son fils atteints tous deux d'un paragangliome (48)

Des CCR impliquant des variations pathogènes de *SDHA* ont été décrits et rapportent un aspect hybride, notamment des carcinomes à cellules acinaires, papillaires, avec un cytoplasme éosinophile et vacuolé ainsi qu'une perte de marquage de la protéine SDHB en immunohistochimie (IHC). Les cas rapportés de CCR impliquant des variations pathogènes de *SDHB* ont un aspect similaire à ce qui a été décrit précédemment à la différence de la présence d'inclusions éosinophiles cytoplasmiques pâles (49). A ce jour, aucun cas de cancer rénal associé à une variation pathogène du gène *SDHAF2* n'a été rapporté dans la littérature.

## 2. Le syndrome de Lynch

### a. Clinique

Le syndrome de Lynch (ou cancer colorectal héréditaire non polyposique) (OMIM #120435) est une maladie autosomique dominante caractérisée par une prédisposition aux cancers colorectaux (50-70%) liées à une altération des gènes de réparations des

mésappariements ou Mismatch Repair (MMR) de l'ADN. D'autres lésions sont décrites avec entre autres des cancers touchant l'endomètre (40-60%), les ovaires (6,7%), l'estomac, l'intestin grêle, le tractus urinaire (8,4%), la peau, le pancréas et la prostate à un âge de survenue jeune (50–52).

La prévalence et l'incidence demeurent inconnues (53) mais la maladie est responsable de près de 2 à 5% des cancers du côlon (54).

Les lésions rénales liées au syndrome de Lynch demeurent peu décrites, néanmoins, une étude basée sur l'étude d'une cohorte de 1445 personnes atteintes de la maladie a révélé que 13 patients (0,9%) étaient atteints de CRCC et présentaient des variations pathogènes sur les gènes de MMR. Cependant, un des patients atteints de CCR a été exclu en raison de la présence conjointe d'une variation pathogène de *FLCN* avec des antécédents familiaux de kystes pulmonaires et de pneumothorax permettant de retenir un diagnostic de syndrome de Birt-Hogg-Dubé (55).

### **b. Physiopathologie**

Le syndrome de Lynch est causé par une altération des gènes du MMR *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* impliqués dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN (54). Une altération de ces gènes provoque une instabilité des microsatellites (séquences nucléotidiques répétées et courtes d'une à cinq paires de base dont le nombre peut varier sur chaque allèle) pouvant engendrer une inactivation de l'allèle ou l'acquisition d'une hyperméthylation par modification épigénétique, notamment sur le gène *MLH1* et laissant ainsi un seul allèle fonctionnel. Dans le cas d'une inactivation de l'allèle fonctionnel restant lors des divisions ultérieures, il y a absence de correction de ces erreurs, favorisant ainsi la cancérogénèse (56).

### **c. Aspect génétique et biologie moléculaire**

Les gènes du MMR comprennent *MLH1* (3p22.2), *MSH2* (2p21-p16.3), *MSH6* (2p16.3) et *PMS2* (7p22.1). L'instabilité des microsatellites provoque une variation pathogène des gènes *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* ou une hyperméthylation en ce qui concerne le gène *MLH1* (56).

Gène	Transcrit canonique	Nombre d'exons
<i>MLH1</i>	NM_000249	19
<i>MSH2</i>	NM_000251	16
<i>MSH6</i>	NM_000179	10
<i>PMS2</i>	NM_000537	15

**Tableau 2: Gènes du complexe MMR.**

Les patients porteurs de variations pathogènes du gène *MLH1* sont plus susceptibles de développer des cancers colorectaux (41%) avec un faible risque d'apparition de lésions extra-digestives contrairement aux porteurs de variations pathogènes sur le gène *MSH2*. Les porteurs de variations pathogènes *MSH6* sont quant à eux plus susceptibles de développer des cancers de l'endomètre (16%) avec un âge d'apparition plus tardif (57). Les CCR liés à *PMS2* demeurent non décrits à ce jour dans la littérature.

### 3. Syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire

#### a. Clinique

Le Syndrome d'hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire (OMIM #145001) est une maladie autosomique dominante caractérisée notamment par l'apparition synchrone ou métachrone d'adénomes ou carcinomes de la parathyroïde et des fibromes ossifiant de la mandibule ainsi que du maxillaire. Des atteintes utérines et rénales sont également décrites (58). Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est évaluée à moins de 1 cas sur 1 000 000 (59).

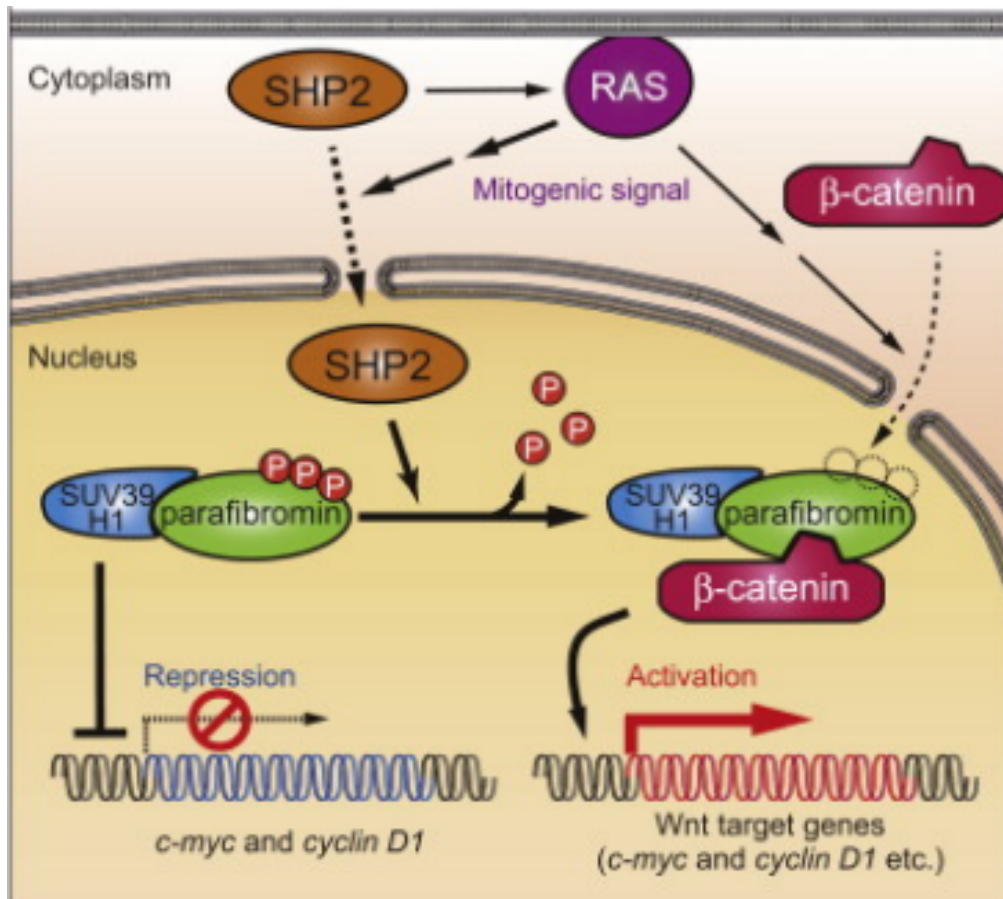
Les atteintes rénales sont présentes chez près de 5 à 15% des patients atteints de ce syndrome. Les lésions décrites comportent majoritairement des kystes rénaux, allant de kystes isolés à des lésions polykystiques bilatérales. Les tumeurs rénales sont rares et prennent différents aspects : des tumeurs du stroma épithélial, des tumeurs de Wilms de l'adulte ainsi que des hamartomes sont décrits (60) mais un cas sporadique de carcinomes papillaires et a également été rapporté où une délétion constitutionnelle du chromosome 1q avait été mise en évidence (61). Néanmoins aucune variation pathogène ponctuelle associée à un cancer rénal et liée au gène *CDC73* n'a été décrite à ce jour.

Néanmoins, une étude réalisée sur des souris consistant à une délétion hétérozygote du gène a mis en évidence la formation de tumeurs mandibulaires et utérines sans tumeurs rénales (62).

#### b. Physiopathologie et biologie moléculaire

La parafibromine est une protéine suppressive de tumeur et constitutive du complexe de la Polymerase-Associated Factor 1 (PAF1) dont le rôle cellulaire est comparable à celui d'une

ADN Polymérase de Type II, permet également la régulation du cycle cellulaire via une régulation de l'expression de la cycline D1 (63) (figure 6) et inhiberait la transcription du proto-oncogène myc (64). L'inactivation de la parafibromine pourrait ainsi favoriser une tumorigénèse.



**Figure 6: Régulation du cycle cellulaire par la parafibromine (65).**

Le gène *CDC73*, anciennement *HRPT2* (1q31.2), est un gène suppresseur de tumeur constitué de 17 exons (NM\_024529) et codant pour la parafibromine (64). Les variations pathogènes décrites sont majoritairement des variations tronquantes, avec notamment des variations pathogènes non-sens ou avec un décalage du cadre de lecture (67). Aucune corrélation génotype-phénotype n'est décrite à ce jour mais la pénétrance est élevée (80-90%) (68) : 95% des patients porteurs de variations pathogènes développent une hyperparathyroïdie primaire et 30 à 40% sont atteints de fibromes ossifiants (69).

#### 4. Le Syndrome de Cowden

##### a. Clinique

Le syndrome de Cowden (OMIM #158350) est une maladie à transmission autosomique rare, avec une prévalence estimée de 2 cas sur 100 000 (70), caractérisée par l'apparition



d'hamartomes multiples et multisystémiques et touchant notamment le sein, la thyroïde, l'endomètre, le colorectum et le rein (71).

Les atteintes cutanéomuqueuses touchent 100% des patients atteints de la maladie. Ces atteintes prennent différents aspects avec notamment des papillomes oraux, trichilemmomes, kératoses acrales, mélanomes et fibromes cutanés. Les cancers du sein constituent l'atteinte tumorale majeure de la maladie avec un risque de survenue compris entre 25 et 50% chez les patients atteints (72), à un âge moyen compris entre 36 et 46 ans (73).

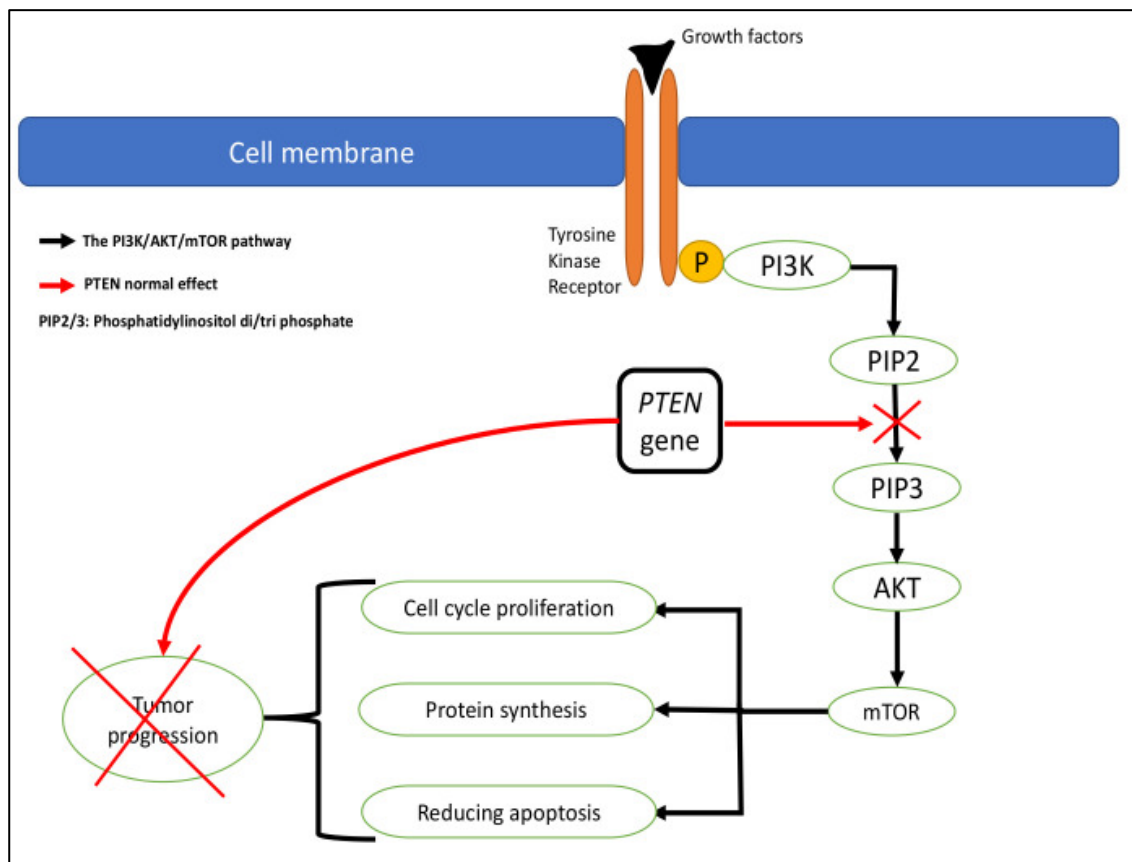
Les cancers de la thyroïde sont également rapportés et constituent la deuxième atteinte tumorale la plus fréquente chez ces patients avec un risque de survenue compris entre 3 et 10% (71,74) et se présentent sous forme de cancers papillaires ou folliculaires (75). Des lésions du tractus digestifs sont décrites, avec notamment une atteinte de 75 à 80% des patients : il s'agit notamment de polypes majoritairement situés dans le rectum et le colon sigmoïde et ayant un aspect anatomopathologique d'hamartomes, de lipomes et de fibromes (71).

Les lésions rénales sont présentes chez environ 15% des patients atteints (76) : une étude basée sur une cohorte de 219 patients atteints du syndrome de Cowden révèle que 9 individus étaient atteints de CCR avec un âge moyen de 31,7 ans. L'examen anatomopathologique des lésions rénales a révélé des carcinomes papillaires dans la majorité des cas ainsi que des carcinomes à cellules chromophobes, avec une perte de marquage de la protéine PTEN en IHC (77). Une deuxième étude basée sur une cohorte plus restreinte de 24 patients atteints de la pathologie a révélé que quatre individus étaient atteints de CCR. Trois des patients atteints présentaient des tumeurs unilatérales dont l'examen anatomopathologique a révélé un carcinome papillaire de type I chez deux d'entre eux et un CRCC chez le troisième patient. Le quatrième patient présentait un cancer rénal bilatéral à cellules chromophobes. Il est à noter qu'une perte d'hétérozygotie avait été mise en évidence chez ces quatre patients (78).

### **b. Physiopathologie et biologie moléculaire**

Le gène *PTEN* (10q23.31) est un gène suppresseur de tumeur, constitué de 9 exons (NM\_000314), dont le rôle consiste en l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR, essentielle à la prolifération cellulaire (79). La voie de signalisation débute par la phosphorylation de l'enzyme PI3K en phosphatidylinositol diphosphate (PIP2) et triphosphate (PIP3). Cette dernière active AKT qui activera à son tour la protéine mTOR ayant un rôle dans la synthèse protéique, la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose (71). Une variation pathogène

du gène *PTEN* provoque ainsi une absence d'inhibition de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (figure 7) menant à un processus de tumorigenèse.



**Figure 7: Régulation de la voie PI3K/AKT/mTOR par le gène *PTEN* (71).**

Environ 80 % des patients atteints du syndrome de Cowden présentent une variation pathogène identifiée sur le gène *PTEN* avec des variations pathogènes *de novo* chez près de 45 % des cas (80). Aucune corrélation génotype-phénotype n'est décrite dans la littérature à ce jour. Jusqu'à présent, 142 variations pathogènes du gène *PTEN* ont été répertoriées et sont majoritairement des variations d'épissage ou des variations pathogènes tronquantes (81).

## 5. Prédilection au développement de tumeurs liée à *BAP1*

### a. Clinique

Le syndrome de prédisposition au développement de tumeurs lié à *BAP1* (OMIM: #614327) est une maladie autosomique dominante caractérisée par une susceptibilité à différents types de cancers, avec notamment des lésions rénales et dermatologiques (82). La prévalence de cette pathologie demeure inconnue à ce jour. Les lésions dermatologiques sont les plus fréquentes et comprennent des mélanomes uvéaux, des mésothéliomes malins et des mélanomes cutanés. Des

lésions rénales sont également évoquées avec notamment des CCR ainsi que des carcinomes hépatocellulaires, des cholangiocarcinomes et des méningiomes (82,83).

Les lésions rénales surviennent dans près de 10% des cas et sont essentiellement des CRCC, néanmoins, des carcinomes papillaires et à cellules chromophobes ont également été décrits dans la littérature (82).

### **b. Physiopathologie et biologie moléculaire**

Le gène *BAP1* (3p21.1), constitué de 17 exons (NM\_004656), code pour la protéine BAP1, un suppresseur de tumeurs. Il s'agit d'une ubiquitine carboxyl-terminale hydrolase à localisation nucléaire faisant parti d'un complexe protéique dont le rôle consiste à activer les gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN via son recrutement dans les régions promotrices (82,84).

La survenue d'une variation pathogène sur le gène *BAP1* entraîne une perte de fonction et le développement de tumeurs si une seconde variation pathogène survient sur le second allèle (82). Une trentaine de variations pathogènes sont décrites et sont essentiellement des variations tronquantes (85).

Aucune corrélation génotype-phénotype n'est publiée à ce jour. La pénétrance demeure elle aussi inconnue.

## **6. Syndrome de prédisposition au carcinome rénal et mélanome associé à *MITF***

### **a. Clinique**

Le syndrome de prédisposition au carcinome rénal et mélanome associé à *MITF* (OMIM : #614456) constitue une nouvelle entité de prédisposition aux CCR. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante caractérisée par une prédisposition aux mélanomes malins et aux CCR. A l'heure actuelle, l'incidence et la prévalence demeurent inconnue (86).

La clinique ne semble pas entièrement définie, mais les patients porteurs de variations pathogènes sur ce gène présentent des lésions cutanées, avec notamment des mélanomes ou des naevus dysplasiques (87) et un risque accru de développer des CCR. Selon une étude, l'examen anatomopathologique révèle différents aspects mais un carcinome papillaire semble être caractéristique (88,89).

## **b. Physiopathologie et biologie moléculaire**

Le gène *MITF* (Melanocyte inducing transcription factor) est un gène constitué de 10 exons (NM\_001354604) localisé au locus 3p13 et codant pour la protéine MiTF, ayant un rôle dans l'augmentation de la transcription du facteur HIF-1 $\alpha$ . L'activité transcriptionnelle de la protéine MiTF est réprimée par une modification post-traductionnelle, la SUMOylation (90), un mécanisme similaire à l'ubiquitination mais n'impliquant pas de dégradation par le protéasome. Ce mécanisme agit via une modification post-traductionnelle des résidus lysines par SUMO (Small Ubiquitin-Like Modifiers) en ciblant diverses protéines (dont MiTF) et impliquant une cascade enzymatique. Cette cascade comprend différentes enzymes : l'enzyme E1 dimérique (SAE1-2), l'enzyme E2, Ubc9 et un nombre limité d'enzymes E3 (91). Ce processus agit en altérant la localisation intracellulaire, les interactions entre protéines et différentes modifications post-traductionnelles (92). Les variations pathogènes du gène *MITF* entraîneraient ainsi une absence de répression de l'activité de MiTF et une augmentation de la transcription du facteur HIF-1 $\alpha$ .

Aucune source bibliographique ne permet à ce jour de déterminer la pénétrance exacte des variations pathogènes impliquant le gène *MITF*.

## **C. Autres gènes candidats potentiels retrouvés dans la littérature**

### **1. Carcinomes rénaux liés à *PBRM1***

Des variations pathogènes du gène *PBRM1* au niveau somatique ont souvent été rapportées dans la littérature comme responsables de 30 à 45% des CRCC sporadiques (93).

Le gène *PBRM1* (Poly bromo-1) (3p21.1) est un gène suppresseur de tumeurs constitué de 30 exons (NM\_018313) localisé près du gène *VHL* et codant pour la protéine PBRM1 (BAF180), une sous-unité du complexe SWItch/Sucrose NonFermentable (SWI/SNF). Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine et régulant ainsi l'action de facteurs de transcription et les mécanismes de réplication et de réparation de l'ADN (94,95). PBRM1 est constitué entre autre de 6 bromodomains, sur lesquels se fixent les lysines acétylées de la partie caudale libre des histones 3 et par lesquels passe ainsi son activité régulatrice. Hormis ces bromodomains, PBRM1 est constitué entre autre de deux domaines BAH (Bromo-Adjacent-Homology), responsables des interactions protéines-protéines et un motif HMG (High-Mobility-Group) permettant la liaison à l'ADN (95).

Une publication, datée de 2015, décrit une étude réalisée sur une cohorte de 35 patients pour lesquels aucune variation pathogène n'a été retrouvée dans certains gènes connus de

prédisposition aux CCR héréditaires (*VHL*, *FLCN*, *SDHB* et *BAP1*) et pour lesquels un séquençage du gène *PBRMI* a été réalisé. Parmi ces 35 patients, une variation pathogène germinale sur le gène *PBRMI* à l'état hétérozygote (microdélétion avec décalage du cadre de lecture sur l'exon 24 de ce gène) a été retrouvée chez un patient caucasien ayant présenté une douleur abdominale à l'âge de 38 ans pour lequel les examens radiologiques et anatomopathologiques ont mis en évidence un CRCC unilatéral droit de grade 3. L'interrogatoire a révélé une histoire familiale évocatrice avec notamment deux apparentés du premier degré, la mère et la sœur, ayant développé un CRCC respectivement à l'âge de 64 ans (bilatéral) et 42 ans (unilatéral). La nièce du cas index a également développé un CRCC unilatéral à l'âge de 36 ans. La présence de la variation pathogène a été confirmée par séquençage Sanger chez les trois apparentés atteints. Des examens supplémentaires réalisés sur de l'ADN tumoral extrait de la tumeur rénale de la nièce ont révélé une perte d'hétérozygotie. Un marquage de la protéine BAF180, codée par le gène *PBRMI*, a démontré une perte d'expression de cette protéine (94). Ainsi, cet article nous permet de nous interroger sur l'implication au niveau constitutionnel des gènes classiquement retrouvés en oncologie somatique.

Par ailleurs, des études expérimentales consistant en une inactivation du gène *PBRMI* sur des lignées cellulaires rénales ont révélé une augmentation de la capacité de prolifération de celles-ci (93). Cette observation est confirmée dans une autre étude relatant l'apparition de CRCC chez des souris sur lesquels une inactivation du gène a également été réalisée (96). Une publication détaillant un sauvetage du gène sur des lignées cellulaires rénales, pour lesquelles le gène *PBRMI* a été inactivé, a conclu au retour à la normale de certaines voies métaboliques impliquées dans la tumorigenèse (97).

## **2. Carcinomes rénaux liés à *TMEM127***

Le gène *TMEM127* (Transmembrane Protein 127) (2q11.2) est un gène suppresseur de tumeurs contenant quatre exons (NM\_017849) codant pour la protéine transmembranaire éponyme (98). Des études fonctionnelles réalisées révèlent une potentielle implication de cette protéine dans la régulation par inhibition la voie de signalisation mTOR via une interaction avec la GTPase Rab5. (99)

Les CCR liés au gène *TMEM127* font l'objet de rares publications, ce gène suppresseur de tumeur étant davantage associé à des paragangliomes ou phéochromocytomes héréditaires.

Une première publication rapporte le cas d'une patiente enceinte de 47 ans présentant une hypertension artérielle ainsi qu'une tachycardie ventriculaire qui ont nécessité la réalisation d'une IRM et qui a retrouvé un phéochromocytome unilatéral droit ainsi qu'un CRCC. Un marquage de la protéine SDHB sur les deux tumeurs a conclu en une absence de perte de marquage. Un séquençage du gène *TMEM127* a mis en lumière une microdélétion sur l'exon 3 de ce gène, provoquant un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon STOP prématuré. Il est néanmoins précisé qu'une variation supplémentaire (insertion avec décalage du cadre de lecture) avait été retrouvée sur le gène *SDHB*, les auteurs mentionnant qu'elle n'est pas connue comme étant associée à des CCR, l'absence de perte de marquage de la protéine SDHB en IHC semble, par ailleurs, en accord avec cet argument (100).

La deuxième publication décrit une étude réalisée sur une cohorte de 214 patients, présentant tous des CCR, séparés en deux groupes : un premier groupe constitué de 104 patients pour lesquels de l'ADN constitutionnel a été recueilli et un second groupe composé de 114 patients pour lesquels de l'ADN tumoral a été extrait. Deux variations germinales ont été retrouvées dans le premier groupe sur le gène *TMEM127* avec notamment une microdélétion en phase et une variation faux-sens. Il est à noter qu'aucun des patients ne présentait de paragangliome ou de phéochromocytome (99).

Ces cas demeurant sporadiques, aucune étude expérimentale n'a été réalisée afin de confirmer *in vitro* l'impact de ce gène dans la survenue de lésions rénales.

### **3. Cancers rénaux médullaires liés à *SMARCB1***

Le gène *SMARCB1* (22q11.23) (également *INI1* ou *BAF47*) est un gène suppresseur de tumeurs constitué de 9 exons (NM\_003073) et dont les variations pathogènes germinales sont fréquemment associées à des schwannomes et à des tumeurs rhabdoïdes touchant notamment la population pédiatrique. La protéine SMARCB1, codée par le gène éponyme, est l'une des sous-unités du complexe SWItch/Sucrose NonFermentable (SWI/SNF). Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine régulant ainsi l'action de facteurs de transcription, les mécanismes de réplication, de réparation de l'ADN et joue un rôle majeure dans différentes voies de signalisations avec notamment les voies p16-Rb, Wnt et Polycomb (101).

La littérature mentionne le cas d'un patient ayant présenté des schwannomes multiples depuis l'âge de 25 ans ainsi qu'un CCR papillaire de type I à l'âge de 40 ans. L'histoire familiale ne révèle pas de schwannomes chez les parents, néanmoins, la sœur du cas index a eu recours

à des excrèses de tumeurs mais les auteurs n'ayant pu avoir accès à son dossier médical n'ont pas pu fournir plus de précisions. Une analyse par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) du cas index a révélé une duplication de l'exon 7 du gène *SMARCB1* c.796-2246\_986 + 5250dup7686. Une analyse de l'ARN issu des fibroblastes du patient a permis de mettre en évidence une duplication en tandem et provoquant à l'apparition d'un codon STOP prématuré p.(Glu330\*) sur le même exon. Le gène *SMARCB1* étant un gène suppresseur de tumeur, l'expression de la protéine mutée devrait être visible dans les cellules tumorales. Les auteurs ont ainsi procédé à l'obtention de l'ADNc après extraction de l'ARN tumoral issu des tumeurs. Une PCR a par la suite été réalisée et a précédé une électrophorèse sur gel ayant révélé la présence d'un amplicon issu des cellules tumorales avec une taille attendue de 207 pb. Cet amplicon étant absent des cellules saines, ce résultat prouve ainsi que l'amplicon contenait bien la duplication en tandem précédemment mise en évidence.

L'analyse de l'ADN issu des cellules tumorales et un marquage en IHC ont par ailleurs respectivement révélé une perte d'hétérozygotie (LOH) et une perte de marquage de la protéine *SMARCB1* (102).

Une seconde publication mentionne des variations pathogènes (délétions et variations tronquantes) chez des patients atteints de cancers rénaux médullaires dans une population pédiatrique. Parmi les neuf sujets atteints, quatre présentent des lésions rénales isolées tandis que les autres patients présentaient des lésions rénales associées à des tumeurs du SNC (103).

Des études fonctionnelles sont également répertoriées et révèlent que les cellules rénales présentant une inactivation du gène *SMARCB1* présentaient un profil de prolifération similaire aux lignées cellulaires médullaires rénales tumorales (104).

Un développement de tumeurs rénales a également été démontré chez des souris dont le gène *SCMARCB1* a été inactivé (105).

#### **4. Carcinomes rénaux liés à *NBR1***

Le gène *NBR1* (17q21.31) est un gène suppresseur de tumeur constitué de 21 exons (NM\_005899) et codant pour une protéine de 966 acides aminés impliqué dans la protection et l'homéostasie cellulaire. Le gène code pour une protéine éponyme agissant en homodimère ou en hétérodimère en se liant à la protéine p62 codée par l'oncogène *SQSTM1* : ce complexe agit par la suite comme récepteur cargo autophagique en se liant aux résidus ubiquitinés entraînant ainsi leurs dégradations (106).

Une étude rapporte le cas d'un cas patient de 44 ans présentant un angiomyolipome. Un WES a ainsi permis de mettre en évidence une microduplication c.1581dupA, p.(Glu528Argfs\*17) à l'état hétérozygote provoquant un décalage du cadre de lecture et l'apparition précoce d'un codon STOP.

Confirmée par séquençage Sanger, cette variation a par la suite fait l'objet d'une étude de coségrégation familiale à travers laquelle elle a été retrouvée chez deux apparentés, à savoir la mère et le frère du cas index ayant eu respectivement un CRCC à l'âge de 60 ans et carcinome papillaire à cellules oncocytaire à 58 ans.

Une analyse des transcrits du gène *NBR1* issus du tissu tumoral du frère du cas index a révélé la présence de la variation pathogène à l'état hétérozygote laissant ainsi supposer une action dominante négative de la protéine NBR1. Des études complémentaires ont révélé que les formes sauvages et mutées de NBR1 colocalisent avec p62 en FISH et que la forme mutée de la protéine pouvait aussi bien interagir avec la forme sauvage de NBR1 et p62. L'étude de l'action de NBR1 sur l'autophagie a par la suite été réalisée mettant ainsi en évidence une absence de la dégradation de la protéine p62 par la protéine NBR1 mutée. Les études fonctionnelles basées sur des lignées cellulaires rénales montrent une surexpression de la protéine ainsi qu'une capacité de prolifération augmentée (107).

## 5. Carcinomes rénaux liés à *CDKN2B*

Le gène *CDKN2B* (Cyclin Dependant Kinase Inhibitor 2B) (9p21.3) est un gène suppresseur de tumeurs, constitué de 2 exons (NM\_004936) codant pour la protéine Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor B (138 acides aminés). Il s'agit d'un inhibiteur de kinases cycline-dépendantes formant un complexe avec les kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 afin d'inhiber leur activation par la cycline D. Il en résulte ainsi une diminution de la division cellulaire lors de la phase G<sub>1</sub> (108).

Impliqué dans divers cancers, le gène *CDKN2B* fait l'objet de rares publications relatant des cas de CCR isolés. L'une d'entre elle rapporte le cas d'un patient âgé de 57 ans présentant un CCR et dont l'analyse des gènes de prédisposition aux CCR héréditaires (*VHL*, *SDHB*, *FLCN*, *FH*, *PTEN* et *BAP1*) est négative. Une analyse par WES a révélé une variation pathogène non-sens c.103 G>T, p.(Glu35\*) à l'état hétérozygote sur le gène *CDKN2B* et confirmée par séquençage Sanger. L'étude de coségrégation familiale a mis en évidence la présence de cette variation pathogène chez la mère du cas index ainsi que chez ses deux frères, tous atteints d'un CCR à l'âge respectif de 60 ans, 56 ans et 60 ans.



Une analyse du gène *CDKN2B* a par la suite été réalisée chez 50 patients atteints de CCR non syndromiques (37 cas présentant une histoire familiale évocatrice et 13 patients ayant présenté un CCR bilatéral avant l'âge de 50 ans) qui a conclu en la présence chez trois individus d'une variation faux-sens à l'état hétérozygote.

Une première variation pathogène c.256 G>A, p.(Asp86Asn) a été retrouvée chez un patient de 35 ans présentant un CRCC et dont la mère est décédée de la même pathologie. La seconde variation pathogène c.118C>A p.(Pro40Thr) a été mise en évidence chez un patient de 42 ans ayant présenté un CCR. La variation pathogène c.68 C>A p.(Ala23Glu) a été mise en lumière chez un patient présentant un histoire familiale de prédisposition aux CCR, néanmoins, aucune information supplémentaire concernant son phénotype n'a été donnée.

Des études in-vitro ont été réalisées sur des cultures cellulaires rénales cancéreuses qui ont été divisées en deux groupes : une première population de cellules a été transfectée avec un vecteur vide tandis que la deuxième a été transfectée avec un vecteur contenant l'allèle *CDKN2B* à l'état sauvage. Les cellules transfectées avec l'allèle sauvage ont eu une capacité de division inférieure en comparaison aux cellules n'en ayant pas reçu laissant ainsi supposer le rôle suppresseur de tumeurs du gène *CDKN2B*. Une deuxième étude sur les mêmes lignées cellulaires et basée sur la quantification des facteurs de croissance en comparaison aux cellules cancéreuses ayant été transfectées avec un plasmide vide a révélé que les cellules transfectées avec les quatre variations pathogènes retrouvées précédemment ne présentaient aucune différence statistique en ce qui concerne la sécrétion de facteur de croissance (la lignée cellulaire ayant été transfectée par l'allèle sauvage du gène sécrétant significativement moins de facteur de croissance). Une étude de l'expression du gène *CDKN2B* a par ailleurs été réalisée en sus, concluant que le niveau d'expression du gène pour les trois populations cellulaires transfectées avec les quatre variations pathogènes était comparable à la population cellulaire transfectée avec l'allèle sauvage (109).

Ces études semblent ainsi être en faveur du rôle de *CDKN2B* en tant que gène suppresseur de tumeur et dont la variation pathogène pourrait être ainsi être responsable de cas de CCR.

### **III. MATERIEL ET METHODE**

La recherche bibliographique nous ayant permis d'identifier de potentiels gènes candidats pouvant être impliqués dans la survenue de CCR héréditaires syndromiques et non syndromiques, leur classification dans le but de mesurer leur lien avec la pathologie demeure indispensable afin de constituer un panel de gènes faisant l'objet d'une exploration en routine

au laboratoire. Il est notamment recommandé d’avoir recours à des critères de classification uniformisés de manière à s’affranchir de critères subjectifs.

Les critères de classification ClinGen émanant de l’ACMG-AMP regroupent un ensemble de critères subdivisés en deux grandes catégories, les preuves génétiques et preuves expérimentales pour un total de 18 points. Les preuves récoltées sont exprimées sous forme de points permettant une stratification en différentes catégories permettant d’établir le lien du gène avec la pathologie (tableau 3).

Les gènes *FH*, *FLCN*, *MET*, *SDHB* et *VHL* n’ont pas été classés dans ce travail compte-tenu de leur incorporation dans les panels de gènes responsables des CCR héréditaires de l’ensemble des laboratoire du réseau PREDIR. Il en de même pour le gène *BAP1* qui a récemment été incorporé dans le panel de gènes faisant l’objet d’une exploration par séquençage NGS dans le cadre d’une suspicion de prédisposition aux CCR héréditaires au sein de l’Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM). Par ailleurs, ces derniers ont déjà fait l’objet d’une classification sur le site du réseau ClinGen et sont tous considérés comme responsables de CCR héréditaires. Les gènes *PMS2* et *SDHAF2* n’ont pas fait l’objet d’une classification en raison de l’absence de cas présentant des lésions rénales et porteurs conjointement d’une variation constitutionnelle sur ces gènes.

<b><i>NOM DU GENE</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
Description	Cas index, études de co-ségrégation ou études cas-témoins en faveur d’une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d’une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d’au moins 3 ans
Points assignés				
Classifications possibles	Limité		0.1 – 6	
	Compatible		7 – 11	
	Fort		12 -18	
	Prouvé		12-18 ET réplication dans le temps	
Preuves contradictoires (OUI/NON)				
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>				
<b>RESUME</b>				

**Tableau 3: Répartition des points liés aux preuves récoltées et stratification.**

### **A. Preuves génétiques**

Représentant 12 points, cette catégorie est essentiellement basée sur la recherche de publications décrivant la survenue de cas de CCR liés à des variations pathogènes du gène concerné.

NOM DU GENE												
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés			Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	De Novo									
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 points)	+0,5	+0.5		0-3 points (par variation)				12			
	Autres type de variations (0,1 points)	+0,4	+0.4		0-1.5 points (par variation)							
Etude de co-ségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage			Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable			
		LOD Score total	Séquence ciblée du gène candidat	Exome/ Génome							0-3 points	
			2-2.99									
			3-4.99									
≥5												
Etudes cas-témoins	Type d'étude cas-témoins	Critères qualités relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
	Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Bias et confusions 4. Signification statistique				0-6			12			
	Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>												

**Tableau 4: Détails des différents critères de classification liés aux preuves génétiques.**

### 1. Cas décrits dans la littérature

Les points sont attribués par nombre de cas index présentant une variation sur le gène concerné. Les apparentés présentant la même variation n'y sont pas comptabilisés. Les points sont attribués selon la nature de la variation : 1,5 point est attribué pour les variations pertes de fonction (non-sens, délétion ou duplication avec décalage du cadre de lecture, variations d'épissage en +/- 1 ; 2, délétions d'exons ou du gène entier et duplication d'exon en tandem). 0,5 point est attribué pour les variations faux-sens, à l'exception de celles présentant un impact délétère prouvé, rehaussant ainsi le nombre de point attribué à 1,5. Les autres types de variations ont 0,1 point de départ.

Ces scores sont soumis à une modulation : les variations *de novo* bénéficient de 0,5 point additionnel seulement si le lien de parenté est prouvé. Les preuves expérimentales quant à l'impact de la variation sur la protéine permettent également d'octroyer 0,5 point supplémentaire.

Des points supplémentaires peuvent être comptabilisés, sur appréciation du professionnel, selon d'autres critères liés à la spécificité du phénotype ou aux antécédents familiaux. A l'inverse, le retrait de points est également possible en cas d'arguments contradictoires.

Le nombre de points lié aux variations avec perte de fonction peut ainsi être compris entre 0 et 3 tandis que les autres types de variations ont un intervalle de point pouvant être compris

entre 0 et 1,5. Le nombre de points attribué par cas index s'additionne mais ne peut aller au-delà de 12 points.

## 2. Etudes de coségrégation

Les études de coségrégation constituent une part importante de cette catégorie. Le nombre de points attribué dépend du nombre d'apparentés atteints (au minimum 4 pour les pathologies à transmission autosomique dominante ou récessives liées à l'X et au minimum 3 pour les pathologies autosomiques récessives). Un LOD score est alors calculé grâce à des formules données.

Pathologies autosomiques dominantes ou récessives liées à l'X :

$$Z (LOD score) = \log_{10} \frac{1}{0,5^{Segregations}}$$

Pathologies autosomiques récessives :

$$Z (LOD score) = \log_{10} \frac{1}{0,25^{Nb\text{re d'individus atteints}-1} 0,75^{Nb\text{re d'individus non atteints}}}$$

Dans le cas où le LOD score est donné par les auteurs de l'article, il n'est dès lors pas utile d'avoir recours à ces formules.

Les LOD scores issus de différentes familles s'accumulent et voient un nombre de points attribué selon la méthode de séquençage : les études de coségrégation ayant eu recours à une technique de séquençage ciblée ont un nombre de points attribué moins important que celles ayant eu recours à une technique de séquençage dite « large » (NGS, WES ou WGS).

## 3. Etudes cas témoins

Avec un total maximal de 12 points, il s'agit de l'une des catégories les plus importantes de cette catégorie.

Les études cas-témoins peuvent concerner une ou plusieurs variations : le nombre de points octroyés peut aller jusqu'à 6 par étude pour un maximum de 12 dans cette catégorie. Le nombre de points attribué dépend de la technique de séquençage, de la puissance de l'étude, des biais et facteurs de sélection et des paramètres statistiques (*p-value*, intervalle de confiance, etc...).

## B. Preuves expérimentales

Représentant 6 points, cette catégorie est essentiellement basée sur la recherche, dans la bibliographie, de preuves concernant l'impact de cette protéine dans la survenue de la pathologie incriminée.

<i><b>NOM DU GENE</b></i>								
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Nombre d'études	Points totaux	Score attribué	Sources
		Default	Fourchette	Maximum				
Preuves expérimentales	Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2			
		Interaction protéique	0,5	0 - 2				
		Expression	0,5	0 - 2				
	Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2			
		Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1				
	Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4			
		Lignées cellulaires	1	0 - 2				
	Sauvetage	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4				
		Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4				
		Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2				
		Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2				
	<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							

**Tableau 5: Détails des différents critères de classification liés aux preuves expérimentales.**

### 1. Fonctions du gène

Avec un maximum de 2 points, cette catégorie est basée sur l'expression de la protéine codée par le gène dans le tissu concerné, sur son rôle biochimique et son interaction avec une protéine déjà connue pour son rôle dans la tumorigénèse.

#### a. Fonction biochimique

Consistant en la recherche de preuves expérimentales relatives à l'implication de la protéine codée par le gène d'intérêt dans la pathologie par sa fonction biochimique, cette catégorie peut représenter un score maximal de 2 points. Chaque preuve compte pour 0,5 point avec un intervalle compris entre 0 et 2 selon l'étude. Cette modulation est laissée à l'appréciation du professionnel. Le nombre de point est cumulatif.

#### b. Expression protéique

Consistant en la recherche de preuves de l'expression de la protéine dans le tissu concerné (par exemple : Western Blot) ou de son altération chez des patients atteints de la pathologie (par exemple : perte d'expression en IHC), cette catégorie peut représenter un score maximal de 2 points. Chaque preuve compte pour 0,5 point avec un intervalle compris entre 0 et 2 selon l'article. Cette modulation est laissée à l'appréciation du professionnel. Le nombre de point est cumulatif.

### **c. Interaction protéique**

Consistant en la recherche de preuves de l'interaction de la protéine codée par le gène d'intérêt avec une protéine connue pour son implication dans la pathologie, cette catégorie peut représenter un score maximal de 2 points. Chaque preuve compte pour 0,5 point avec un intervalle compris entre 0 et 2 selon l'article. Cette modulation est laissée à l'appréciation du professionnel. Le nombre de points est cumulatif.

## **2. Altération fonctionnelle**

Basée sur les preuves d'une altération de la fonction protéique en cas d'inactivation du gène sur les cultures cellulaires, cette catégorie représente également 2 points. Le nombre de points dépend dans un premier lieu de la nature des cellules utilisées : 1 point est attribué si l'étude a été réalisée sur les cellules du patient porteur de la variation sur le gène concernée (modulable entre 0 et 2 selon la qualité de l'étude) et 0,5 point est attribué en cas d'études sur des lignées cellulaires en lien avec la pathologie (modulable entre 0 et 1 selon la qualité de l'étude).

## **3. Modèles expérimentaux et sauvetage**

Pouvant représenter jusqu'à 4 points, cette catégorie comprend l'impact d'une altération du gène d'intérêt sur des modèles animaux ou organoïdes ainsi que les sauvetages réalisés sur différents modèles.

### **a. Modèles expérimentaux**

Consistant en la mesure de l'impact d'une altération du gène d'intérêt, le nombre de points attribué dépend du modèle utilisé. 2 points sont attribués en cas de preuves sur des modèles animaux (modulable entre 0 et 4 selon l'étude) et 1 point est attribué en cas de preuves sur modèles organoïdes (modulable entre 0 et 2 selon l'étude). Le nombre de points est cumulatif mais ne peut excéder 4.

### **b. Sauvetage**

Cette catégorie consiste en la mesure de l'impact de la réexpression de l'allèle sauvage chez différents modèles, modulant ainsi le nombre de points attribué : 2 points sont attribués pour les études basées sur des modèles humains ou animaux (modulable entre 0 et 4 selon l'étude) et 1 point est attribué pour les études basées sur des modèles cellulaires, issues ou non de patients (modulable entre 0 et 2 selon l'étude). Le nombre de points est cumulatif mais ne peut excéder 4.

## IV. RESULTATS

Les résultats présentés ci-dessous sont illustrés, pour chaque gène, dans les tableaux correspondant à chaque catégorie en annexe.

### A. Classification des gènes selon les critères ClinGen

#### 1. *CDC73*

##### a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 1)

Le gène *CDC73*, rattaché au Syndrome d'Hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire, a été cité chez des patients présentant des tumeurs rénales (61). Néanmoins, les lésions décrites sont essentiellement des kystes et des hamartomes rénaux. Il a été mis en évidence chez un patient présentant un carcinome papillaire rénal une délétion du chromosome 1q (contenant le gène *CDC73*) mais aucune variation pathogène ponctuelle associée à un cancer rénal et liée au gène *CDC73* n'a été décrite à ce jour, ne nous permettant ainsi pas d'attribuer de points dans cette catégorie.

##### b. Preuves expérimentales (Annexe 2)

Codée par le gène *CDC73*, la parafibromine est une protéine suppressive de tumeur permettant une régulation du cycle cellulaire via une régulation de l'expression de la cycline D1 (63) et inhiberait la transcription du proto-oncogène *myc* (64). L'inactivation de la parafibromine pourrait ainsi favoriser une tumorigénèse.

En raison de ces arguments, 0,5 point a été attribué à la fonction biochimique et 0,5 point a été octroyé en raison de l'interaction de la parafibromine avec la cycline D1. Par ailleurs, un article démontre une expression de la parafibromine en IHC sur du tissu rénal sain, notamment dans les cellules tubulaires et glomérulaires rénales (60), permettant l'attribution d'un point supplémentaire portant ainsi le total pour cette catégorie à 2 points.

##### c. Classification retenue (Annexe 3)

En raison d'un nombre inexistant rapporté dans la littérature, à ce jour, de cas index présentant un CCR associé à une variation ponctuelle ou de réarrangement de grande taille du gène *CDC73* et d'études fonctionnelles inexistantes sur des lignées cellulaires rénales (portant la somme des points à 2), les arguments pour une implication de ce gène dans les cancers du rein héréditaires sont insuffisants.

Par ailleurs, une étude réalisée sur un modèle animal tend même à démontrer l'absence de lésion rénale chez des souris pour lesquelles le gène *CDC73* a été inactivé à l'état hétérozygote (62).

## **2. *CDKN2B***

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 4)**

Quatre variations pathogènes germinales du gène *CDKN2B* dans un contexte de CCR héréditaires ont été décrites dans une seule publication : en effet, cette publication relate la présence d'une variation non-sens chez un cas index retrouvée chez deux apparentés présentant des lésions similaires (permettant l'attribution de 2 points) ainsi que trois variations faux-sens dont l'effet délétère est appuyé par des études *in vitro* sur des lignées de cellules rénales ayant été transfectées par des vecteurs porteurs de chaque variation pathogène. Il en résulte ainsi une hyperprolifération cellulaire (109) permettant ainsi d'attribuer 1,5 point pour chacune des 3 variations et portant le total à 6,5 points ( $2+3*1,5=6,5$ ).

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 5)**

Le gène *CDKN2B* est un gène suppresseur de tumeurs codant pour la protéine p15Ink4b (138 acides aminés), un inhibiteur de kinases cycline-dépendantes formant un complexe avec les kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 afin d'inhiber leur activation par la cycline D. Il en résulte ainsi une diminution de la division cellulaire lors de la phase G<sub>1</sub> (108).

Son rôle dans la survenue de lésions cancéreuses est appuyé par deux autres publications (108,110,111), permettant ainsi l'attribution de 1,5 point ( $0,5*3=1,5$ ). Par ailleurs, l'interaction directe de la protéine p15Ink4b avec les kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 (108) permet l'attribution de 0,5 point supplémentaire.

L'étude fonctionnelle citée ci-dessus et basée sur des lignées cellulaires rénales ayant été transfectées par des vecteurs porteurs de chaque variation pathogène (109) permet l'attribution de 0,5 point supplémentaire.

Néanmoins, peu de cas sont décrits dans la littérature et les études de coségrégation ainsi que les données sur des modèles animaux sont inexistantes. La somme des points attribuée à cette catégorie est ainsi de 2,5.



### **c. Classification retenue (Annexe 6)**

Avec un nombre total de points à 9, le gène *CDKN2B* pourrait être compatible avec la survenue de CCR héréditaires mais les arguments en faveur demeurent insuffisants : en effet, peu de cas index et d'études fonctionnelles sont rapportés dans la littérature.

## **3. *MITF***

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 7)**

Le gène *MITF* est lié à une nouvelle entité de CCR héréditaires associés à des mélanomes. Les publications font particulièrement référence à une variation faux-sens considérée comme pathogène p.Glu318Lys et décrite notamment chez six patients à travers deux publications (89,112).

La première publication rapporte la variations faux-sens citée précédemment chez cinq patients atteints d'un CCR associé à un mélanome avec des études fonctionnelles réalisées sur des lignées cellulaires rénales et prouvant l'impact pathogène de ces variations dans la survenue de CCR (112).

Une deuxième publication rapporte la même variation chez un patient atteint d'un CCR associé à un mélanome (89). 1,5 point peut ainsi être attribué pour chaque cas index portant ainsi le total à 9 points ( $1,5 \times 5 + 1,5 = 9$ ).

Par ailleurs, une étude cas-témoin révèle un risque accru de développer un CCR chez les patients porteurs de la variation pathogène citée plus haut en comparaison à une population indemne de toute pathologie néoplasique. Néanmoins, les critères de sélection de ces patients ne sont pas détaillés (112). 4 points ont ainsi été attribués à cette étude permettant ainsi d'atteindre, au total, 12 points dans cette catégorie.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 8)**

Le gène *MITF* code pour la protéine MiTF ayant un rôle dans l'augmentation de la transcription du facteur HIF-1 $\alpha$ , ce dernier ayant entre autre un rôle dans la survenue de CCR (112). Selon la même publication, une expression de la protéine MITF a été démontrée par Western-Blot sur des lignées cellulaires rénales : en raison de son implication dans la tumorigénèse (0,5 point) et de son expression dans les cellules rénales (2 points), 2 points ont été attribués (2,5 points comptés mais 2 seulement pouvant être attribués).

Des études fonctionnelles réalisées sur des lignées cellulaires rénales ont démontré une hyperprolifération de celles-ci après transfection de la variation pathogène p.Glu318Lys (112).

Une seconde publication rapporte une surexpression de la protéine MiTF chez des lignées cellulaires rénales pour lesquels un « knock-down » du gène *MITF* a été réalisé et engendrant une hyperprolifération cellulaire (113). 0,5 point peut être attribué pour chaque publication, soit au total 1 point.

Par ailleurs, cette même publication rapporte des lésions rénales chez des souris pour lesquels une hyperexpression de la protéine MiTF a été réalisée permettant ainsi d'attribuer 2 points supplémentaires.

En raison des arguments énoncés ci-dessus, 5 points ont été attribués pour cette catégorie.

### **c. Classification retenue (Annexe 9)**

Avec un total de 17 points, le lien entre le gène *MITF* et la survenue de CCR héréditaires semble être définitivement prouvé : des publications rapportant des cas index présentant des lésions rénales associées à ce gène et espacées d'au moins trois ans sont référencées dans la littérature. Celles-ci sont aussi appuyées par des études expérimentales, justifiant ainsi la classification de ce gène dans la survenue de CCR héréditaires.

Les arguments retrouvés permettent ainsi de considérer ce gène comme étant associé aux CCR héréditaires.

## **4. *NBR1***

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 10)**

Le gène *NBR1* pourrait faire partie d'une nouvelle entité de gènes candidats aux CCR isolés. Néanmoins, seul un cas est décrit dans la littérature et rapporte une microduplication avec décalage du cadre de lecture chez un cas index présentant un angiomyolipome rénal à 44 ans. L'étude de coségrégation familiale révèle la présence de cette variation pathogène chez la mère et le frère du cas index, présentant tous deux des CCR avec perte d'expression de la protéine *NBR1* en IHC. Les études fonctionnelles (réalisées dans la même étude) basées sur les lignées cellulaires rénales appuient le caractère pathogène de la variation.

En raison des arguments énoncés ci-dessus, 3 points ont été attribués en raison de la nature de la variation, de l'étude de coségrégation et des études fonctionnelles réalisées.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 11)**

Les études fonctionnelles réalisées dans la même publication montrent une surexpression de la protéine ainsi qu'une capacité de prolifération augmentée des lignées cellulaires rénales

ayant été transfectées avec un vecteur contenant la variation retrouvée précédemment permettant l'attribution d'un point (107).

Selon une seconde publication, le gène code pour une protéine éponyme agissant en homodimère ou en hétérodimère en se liant à la protéine p62 codée par l'oncogène *SQSTM1* : ce complexe agit par la suite comme récepteur cargo autophagique en se liant aux résidus ubiquitinés entraînant ainsi leurs dégradations (106). Cette publication permettant ainsi l'octroi de 0,5 point.

Une étude de co-localisation (FISH) montre une interaction directe de la protéine NBR1 avec la protéine p62 et une perte d'expression en IHC a été démontrée (107) permettant ainsi l'octroi de 2 points (1+1=2) (107). Néanmoins, le nombre de point maximal attribuable dans cette catégorie étant de 2 points, le nombre total de points retenu est de 2.

Au total, 3 points seront retenus pour cette catégorie.

### **c. Classification retenue (Annexe 12)**

En dépit des études fonctionnelles mentionnées ci-dessus, un cas unique a été décrit dans la littérature, portant ainsi le nombre total de points à 6 points : les arguments en faveur d'un lien prouvant une causalité entre le gène *NBR1* et la survenue de CCR héréditaires est limité et reste ainsi à prouver.

## **5. *PBRM1***

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 13)**

La littérature mentionne un cas de CCR constitutionnel isolé, liée à une microdélétion avec décalage du cadre de lecture du gène *PBRM1* chez un patient de 38 ans. Une étude de coségrégation a été réalisée et a retrouvé cette variation chez trois apparentés, tous atteints de tumeurs rénales (94) : en raison du phénotype évocateur, de la nature de la variation et des antécédents familiaux, 3 points (1,5+1+0,5=3) ont été attribués dans cette catégorie.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 14)**

Le gène *PBRM1* (Poly bromo-1) est un gène suppresseur de tumeurs codant pour la protéine PBRM1 (BAF180), une sous-unité du complexe SWI/SNF. Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine et régulant ainsi l'action de facteurs de transcription et les mécanismes de réplication et de réparation de l'ADN (97). La fonction biochimique étant en lien avec un processus de tumorigénèse, 0,5 point a été attribué.

Différentes publications rapportent une expression de la protéine PBRM1 au niveau rénal : une publication mentionne la perte de l'expression de la protéine en IHC (94), deux autres publications mentionnent l'expression de la protéine en Western-Blot (93,96) et une quatrième, basée sur du RNAseq sur des lignées cellulaires rénales corrobore cette observation. 4 points peuvent être attribués ( $1*4=4$ ) mais le total ne pouvant excéder 2, seuls 2 points ont été retenus.

Des études fonctionnelles ont également été réalisées sur des lignées cellulaires rapportant une hyperprolifération cellulaire après un knock-down (93) et après transfection d'un vecteur contenant une variation pathogène ciblant le BRD4 de PBRM1 (114) : 2 points peuvent ainsi être attribués.

Une étude réalisée sur des souris chez qui a été réalisé un knock-down du gène ont développé des tumeurs rénales (96) permettant ainsi l'attribution de 2 points.

Un sauvetage sur des lignées cellulaires rénales ayant conclu au retour à la normale de certaines voies métaboliques impliquées dans la tumorigénèse est également mentionné dans une publication, permettant l'attribution d'un point supplémentaire (97).

L'ensemble des preuves récoltées nous permet ainsi de totaliser 6 points, soit le nombre de point maximal pour cette catégorie.

### **c. Classification retenue (Annexe 15)**

Malgré des études fonctionnelles complètes et diverses, peu de cas de variations pathogènes germinales du gène *PBRM1* sont décrites (la littérature mentionnant un nombre conséquent de cas liés à la variation pathogène de ce gène au niveau somatique). Ces arguments nous permettant ainsi, avec un total de points à 9, de considérer le gène *PBRM1* comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires.

## **6. PTEN**

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 16)**

Les cas de CCR constitutionnels impliquant le gène *PTEN* sont nombreux et font l'objet de plusieurs publications. Une étude basée sur une cohorte de 368 patients atteints du syndrome de Cowden révèle que quinze individus étaient atteints de CCR. On y retrouve notamment cinq variations non-sens, une variation d'épissage et une large délétion dans le gène *PTEN* permettant ainsi de comptabiliser 10,5 points ( $5*1,5+1,5+1,5=10,5$ ). A cela, s'ajoute trois variations faux-sens, trois délétions en phase, une insertion en phase, un variant situé sur promoteur pour un total de 2 points ( $3*0,5+3*0,1+0,1+0,1=2$ ) : cette publication à elle seule

permet de rassembler 12,5 points (115). Une seconde étude basée sur une cohorte plus restreinte de 24 individus rapporte également une variation non-sens et trois variations faux-sens permettant de comptabiliser 3 points ( $1,5+3*0,5=3$ ) (78).

Le total étant de 15,5 points, seuls 12 ont été comptabilisés en raison du maximum de points pouvant être attribués dans cette catégorie.

#### **b. Preuves expérimentales (Annexe 17)**

La protéine PTEN est impliquée dans l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR, essentielle à la prolifération cellulaire (79). En raison de sa fonction biochimique et de son interaction avec la protéine PI3KCA, 1 point a été attribué.

Par ailleurs, une étude rapporte une perte d'expression de la protéine PTEN en IHC sur les lésions rénales de neuf patients atteints de ce syndrome, permettant ainsi de comptabiliser 4,5 points ( $9*0,5=4,5$ ) mais d'en attribuer que 2 (77).

Cette catégorie comptabilisant 3 points, seuls 2 peuvent être attribués en raison du maximum de points pouvant être attribués à la catégorie « Fonction de la protéine ».

#### **c. Classification retenue (Annexe 18)**

Avec un total de 14 points et 2 publications espacées d'au moins trois ans, le lien entre le gène *PTEN* et la survenue de CCR héréditaires semble être définitivement prouvé. Néanmoins, des études expérimentales basées sur des cultures cellulaires rénales demeurent manquantes dans la littérature.

### **7. *SMARCB1***

#### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 19)**

La littérature rapporte différents cas de patients atteints de CCR associées à des schwannomes et porteurs de variations pathogènes essentiellement tronquantes. Une première publication rapporte une duplication de l'exon 7 du gène *SMARCB1* avec l'apparition d'un codon STOP prématuré. Par ailleurs, une étude réalisée sur la lésion rénale du cas index fait état d'une perte d'hétérozygotie ainsi qu'une perte d'expression de la protéine SMARCB1 en immunohistochimie (102). En raison de la nature de la variation et de ces arguments, 2,5 points ont été attribués ( $1,5+0,5+0,5=2,5$ ).

Une seconde publication rapporte trois variations tronquantes dont une *de novo* ainsi que 4 délétions complètes du gène et deux délétions d'exons (l'une d'entre elles étant *de novo*) permettant l'attribution de 11,5 point ( $2 + 2*1,5+2 + 3*1,5=11,5$ ) (103).

Le total étant de 14 points, seuls 12 ont été comptabilisés en raison du maximum de points pouvant être attribués dans cette catégorie.

#### **b. Preuves expérimentales (Annexe 20)**

La protéine SMARCB1 codée par le gène éponyme est l'une des sous-unités du complexe SWI/SNF. Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine régulant ainsi l'action de facteurs de transcription, les mécanismes de réplication, de réparation de l'ADN et joue un rôle majeure dans différentes voies de signalisation avec notamment les voies de signalisation p16-RB, WNT et Polycomb (101,105). Son rôle, appuyé par deux sources différentes permet l'attribution d'un point ( $2*0,5=1$ ).

Par ailleurs, la protéine semble être très exprimée au niveau rénal (116) et un cas de perte d'expression de la protéine en IHC a été décrit sur la pièce opératoire issue d'un cancer du rein de l'un des patients (102). Ces observations permettent d'attribuer à nouveau 1 point ( $2*0,5=1$ ) et permettant d'atteindre 2 points, soit le maximum pour la catégorie « Fonction de la protéine ».

Des études fonctionnelles sont également répertoriées et révèlent que les cellules rénales présentant une inactivation du gène *SMARCB1* avec un profil de prolifération similaire aux lignées cellulaires médullaires rénales tumorales (104). 0,5 point peut ainsi être comptabilisé. De plus, l'inactivation de ce gène réalisée chez des souris montre le développement de tumeurs rénales (105), nous permettant ainsi de comptabiliser 2 points supplémentaires.

Le total pour cette catégorie atteint ainsi 4,5 points.

#### **c. Classification retenue (Annexe 21)**

Avec un total de 16,5 points et 2 publications espacées d'au moins 3 ans, le lien entre le gène *SMARCB1* et la survenue de CCR héréditaires syndromiques semble être définitivement prouvé.

### **8. TMEM127**

#### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 22)**

Deux publications mentionnent des cas de CCR chez des patients porteurs de variations sur ce gène avec notamment une variation tronquante (délétion avec décalage du cadre de lecture) (100) et chez quatre patients porteurs de trois variations faux-sens et d'une délétion en phase chez qui des études fonctionnelles ont été réalisées et ont démontré une altération de l'interaction de la protéine TMEM127 avec la GTPase Rab5 : il en résulte ainsi une diminution

de l'inhibition de la voie de signalisation mTOR (99). Ces articles permettent ainsi l'attribution de 7,5 points ( $1,5+3*1,5+1,5=7,5$ ), soit le total pour cette catégorie.

#### **b. Preuves expérimentales (Annexe 23)**

Selon la même étude, l'expression des ARNm était diminuée de 50% sur les tissus tumoraux extraits des patients porteurs d'une variation pathogène du gène *TMEM127* par rapport aux patients sains (99), permettant ainsi l'attribution d'un point.

De plus, il a été démontré que la protéine *TMEM127* interagissait avec les GTPases Rag, LAMTOR et la vATPase, ces dernières contrôlant l'activation de la voie mTORC1 médiée par les acides aminés (99,117). Nous pouvons dès lors attribuer 1 point ( $0,5*2=1$ ) totalisant ainsi 2 points pour cette catégorie.

#### **c. Classification retenue (Annexe 24)**

Les cas décrits dans la littérature de CCR héréditaires associés au gène *TMEM127* et les études fonctionnelles en découlant permettent de totaliser 9,5 points. Le gène *TMEM127* peut être considéré comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires syndromiques.

### **9. SDHA**

#### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 25)**

Les CCR constitutionnels liés au gène *SDHA* ont été décrits dans plusieurs publications.

Une première publication rapporte une variation non-sens du gène *SDHA* chez un patient atteint d'un CCR (118), permettant d'allouer ainsi 1,5 point. Une seconde publication mentionne également une variation non-sens du gène *SDHA* chez un patient atteint d'un CCR : le séquençage de l'ADN tumoral a pu mettre en évidence un second évènement (119) permettant ainsi d'attribuer 2 points supplémentaires ( $1,5+0,5=2$ ). Une troisième publication rapporte également 7 cas de CCR associés à des variations non-sens du gène *SDHA* (120) permettant de comptabiliser 10,5 points supplémentaires ( $7*1,5=10,5$ ). Une quatrième publication décrit une variation faux-sens sur le codon d'initiation du gène *SDHA* chez un patient atteint d'un CCR. Un marquage en IHC réalisé sur la pièce tumorale a pu mettre en évidence une perte d'expression de la protéine *SDHB* (121) : cette étude nous permet ainsi l'attribution de 2 points supplémentaires ( $1,5+0,5=2$ ).

La somme des points étant de 16, nous ne pouvons qu'en comptabiliser que 12, soit le maximum attribuable pour cette catégorie.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 26)**

Le gène *SDHA* code pour la sous-unité éponyme du complexe de la SDH et constitue le domaine catalytique de cette dernière. Une étude réalisée a révélé qu'une desuccinylation de la SDHA par incorporation d'une variation faux-sens pathogène a inhibé son activité par une altération de la fixation de SDHAF2 et a favorisé la prolifération des cellules rénales tumorales (122). Par ailleurs, selon la même étude, la protéine SDHA interagit directement avec la desuccinylase sirtuin 5 (SIRT5) et dont l'inhibition a démontré une hyperprolifération tumorale des cellules rénales. Cette étude nous permet ainsi de comptabiliser 1 point en raison de l'impact de la fonction biochimique de SDHA sur la tumorigénèse (0,5 point) et de son interaction avec la protéine SIRT5 (0,5 point).

Par ailleurs, la protéine SDHA est exprimée au niveau rénal (123) et une perte de marquage en IHC de cette protéine a été démontrée chez un patient porteur d'une variation non-sens du gène éponyme et atteint d'un CCR (119). Ces observations nous permettant ainsi d'attribuer 1 point (0,5+0,5=1).

Enfin, l'étude citée précédemment (122) et sa conclusion tirée d'expérimentations sur des lignées cellulaires rénales tumorales nous permettent d'attribuer 1 point supplémentaire, permettant ainsi de totaliser 3 points pour cette catégorie basée sur les preuves expérimentales de l'implication du gène *SDHA* dans la survenue de CCR héréditaires.

### **c. Classification retenue (Annexe 27)**

Avec un total de 15 points et 2 publications espacées d'au moins 3 ans, le lien entre le gène *SDHA* et la survenue de CCR syndromiques semble être définitivement prouvé.

## **10. SDHC**

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 28)**

Des cas de CCR héréditaires liés au gène *SDHC* ont été décrits dans la littérature. Sont rapportées chez des patients atteints de CCR liés au gène *SDHC*: une variation non-sens chez un patient également retrouvée chez deux apparentés atteints (48) permettant l'attribution de 2 points (1,5+0,5=2), une variation faux-sens avec une perte d'expression en IHC et une histoire familiale évocatrice permettant l'attribution de 1,5 point (46) (0,5+0,5+0,5=1,5), une variation faux-sens avec perte de l'expression de la protéine SDHC en IHC (39) (0,5+0,5=1 point) et une variation faux-sens sur le codon d'initiation avec une histoire familiale évocatrice permettant d'attribuer 2 points (47) (1,5+0,5=2).

Le total pour cette catégorie atteint ainsi 6,5 points.



### **b. Preuves expérimentales (Annexe 29)**

Le gène *SDHC* code pour la protéine éponyme qui est l'une des constituantes de la sous-unité d'ancrage membranaire du complexe SDH et est impliqué dans la liaison avec l'ubiquinone. Les variations pathogènes décrites engendreraient une accumulation de succinate favorisant la survie et la multiplication des cellules tumorales (124). Cette publication permet ainsi l'attribution de 0,5 point.

Des pertes d'expression de la protéine en IHC ont également été rapportées chez trois patients atteints de CCR, permettant l'octroi de 1,5 point ( $0,5 \times 3 = 1,5$ ) (39,46,47).

Le total pour cette catégorie atteint ainsi 2 points.

### **c. Classification retenue (Annexe 30)**

Avec un total de 8,5 points, le gène *SDHC* peut être considéré comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires syndromiques, néanmoins, les preuves expérimentales et les cas décrits dans la littérature demeurent limités.

## **11. SDHD**

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 31)**

Deux cas de CCR héréditaires liés au gène *SDHD* ont été rapportés, il s'agit d'une variation faux-sens chez un patient dont deux apparentés atteints en sont également porteurs ( $0,5 + 0,5 = 1$  point) (48) et deux patients porteurs chacun de deux variations faux-sens différentes. Néanmoins, l'une d'entre elles, c.34 G>A ; p.(Gly12Ser), semble avoir un caractère probablement bénin ne permettant pas l'octroi de point ( $0,5 + 0 = 0,5$  point) (125).

Seul 1,5 point peut ainsi être comptabilisé dans cette catégorie.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 32)**

Le gène *SDHD* code pour la protéine éponyme qui est l'une des constituantes de la sous-unité d'ancrage membranaire du complexe SDH et est impliqué dans la liaison avec l'ubiquinone. Les variations pathogènes décrites engendreraient une accumulation de succinate favorisant la survie et la multiplication des cellules tumorales (124,126). Ces deux publications permettent ainsi l'attribution d'un point ( $0,5 + 0,5 = 1$ ).

Par ailleurs, l'expression de la protéine SDHD au niveau rénal semble être faible (127).

Aucune autre étude expérimentale n'a été réalisée : cette catégorie totalise ainsi 1 point.

### **c. Classification retenue (Annexe 33)**

Avec un total de 2,5 points, le gène *SDHD* a un lien limité dans la survenue de CCR héréditaires : en effet, peu de cas sont rapportés et les études expérimentales sont peu nombreuses voire inexistantes. Ces arguments justifient ainsi donc la classification de ce gène.

## **12. *MLH1***

### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 34)**

Deux publications rapportent des cas de CCR héréditaires liés à des variations du gène *MLH1*. La première publication fait état de quatre variations d'épissage et une délétion en phase présente chez deux cas index, p.(Lys618del), cette dernière étant considérée comme pathogène (55), permettant ainsi d'attribuer 7 points ( $1,5*4+0,5*2+0,1=7$ ).

Une deuxième publication fait mention de dix sujets atteints de CCR et porteurs de variations de *MLH1* (50), néanmoins, la nature de ces variations n'étant pas spécifiée, seul 0,1 point peut être attribué par variation soit au total 1 point ( $0,1*10=1$  point).

Cette catégorie permet ainsi de totaliser 8 points.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 35)**

Le gène *MLH1* est impliqué dans les réparations de mésappariements de l'ADN (128), les variations de ce gène ont été décrites comme favorisant la tumorigénèse et son interaction avec d'autres gènes du complexe MMR (*PMS1* et *PMS2*) est connu (129,130), permettant l'attribution d'un point ( $0,5+0,5=1$  point). La protéine MLH1 semble par ailleurs être exprimée au niveau rénal (131), justifiant ainsi l'octroi de 0,5 point supplémentaire.

Les études fonctionnelles liées à ce gène sont également peu décrites : à ce jour, une étude réalisée sur des lignées cellulaires rénales tumorales a révélé une absence d'expression de la protéine *MLH1* (132), permettant ainsi l'attribution d'un point.

L'ensemble de ces arguments permet ainsi totaliser 3 points pour cette catégorie.

### **c. Classification retenue (Annexe 36)**

Avec un total de 11 points, le gène *MLH1* peut être considéré comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires syndromiques, néanmoins, les preuves expérimentales et les cas décrits dans la littérature demeurent limités, justifiant ainsi sa classification.

### **13. *MSH2***

#### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 37)**

Les cas de CCR associés au gène *MSH2* sont rares et font l'objet d'une publication rapportant de 2 variations d'épissage, une microdélétion avec décalage du cadre de lecture, une variation non-sens et une variation faux-sens chez des patients atteints d'un syndrome de Lynch et présentant conjointement un CCR (55), permettant ainsi l'octroi de 6,5 points ( $2*1,5+1,5+1,5+0,5=6,5$ ) pour cette catégorie.

#### **b. Preuves expérimentales (Annexe 38)**

Le gène *MSH2* est impliqué dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN (128), 0,5 point peut ainsi être attribué.

Par ailleurs, la protéine MSH2 interagit directement avec les protéines du MMR MSH3, MLH1, PMS2 et MSH6 (129,133) justifiant ainsi l'attribution d'un point supplémentaire ( $0,5+0,5=1$ ) et semble par ailleurs être exprimée au niveau rénal (134), permettant l'octroi de 0,5 point.

Au total, 2 points peuvent être comptabilisés pour cette catégorie.

#### **c. Classification retenue (Annexe 39)**

Avec un total de 8,5 points, le gène *MSH2* peut être considéré comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires syndromiques, néanmoins, les preuves expérimentales et les cas décrits dans la littérature demeurent limités, justifiant ainsi sa classification.

### **14. *MSH6***

#### **a. Cas décrits dans la littérature (Annexe 40)**

Les CCR associés au gène *MSH6* sont rares et font l'objet de publications rapportant essentiellement des variations tronquantes chez des patients atteints d'un syndrome de Lynch et présentant conjointement un CCR. Sont rapportées notamment : deux variations non-sens (55,135), deux délétions avec décalage du cadre de lecture dont une pour laquelle une perte de marquage de la protéine a été objectivée en IHC (136,137) et une troisième délétion avec décalage du cadre de lecture retrouvée également chez 3 apparentés atteints (138).

Ces publications permettent ainsi l'attribution de 8 points ( $2*1,5+2*1,5+2=8$ ), soit le total de points pour cette catégorie.

### **b. Preuves expérimentales (Annexe 41)**

Le gène *MSH6* est impliqué dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN, est connu pour une prédisposition au syndrome de Lynch et interagit notamment avec la protéine du complexe MMR MSH2 (139,140). Ces publications permettent ainsi l'octroi de 1,5 point (0,5+1=1,5).

Par ailleurs, la protéine est exprimée au niveau rénal (141) et une perte de marquage de la protéine en IHC chez un patient porteur d'une variation pathogène sur ce gène a été objectivée (136) justifiant ainsi l'attribution d'un point supplémentaire (0,5+0,5=1).

Malgré un total de 2,5 points, seuls 2 points peuvent être attribués pour la partie liée à la fonction biochimique de la protéine, soit le total pour cette catégorie.

### **c. Classification retenue (Annexe 42)**

Avec un total de 10 points, le gène *MSH6* peut être considéré comme pouvant être compatible avec la survenue de CCR héréditaires syndromiques, néanmoins, les preuves expérimentales et les cas décrits dans la littérature demeurent limités, justifiant ainsi sa classification.

**B. Récapitulatif de classification de l'ensemble des gènes candidats à la survenue de carcinomes rénaux héréditaires.**

Gènes	Preuves génétiques	Preuves expérimentales	Total de points	>2 articles espacés d'au moins 3 ans	Arguments contradictoires	Lien avec la survenue de CCR héréditaires
<i>CDC73</i>	0	2	2	NON	OUI	LIMITÉ
<i>CDKN2B</i>	6,5	2,5	9	NON	NON	COMPATIBLE
<i>MITF</i>	12	5	17	OUI	NON	PROUVÉ
<i>MLH1</i>	8	3	11	OUI	NON	COMPATIBLE
<i>MSH2</i>	6,5	2	8,5	NON	NON	COMPATIBLE
<i>MSH6</i>	8	2	10	OUI	NON	COMPATIBLE
<i>NBR1</i>	3	3	6	NON	NON	LIMITÉ
<i>PBRM1</i>	3	6	9	NON	NON	COMPATIBLE
<i>PTEN</i>	12	2	14	OUI	NON	PROUVÉ
<i>SDHA</i>	12	3	15	OUI	NON	PROUVÉ
<i>SDHC</i>	6,5	2	8,5	OUI	NON	COMPATIBLE
<i>SDHD</i>	1,5	1	2,5	OUI	NON	LIMITÉ
<i>SMARCB1</i>	12	4,5	16,5	OUI	NON	PROUVÉ
<i>TMEM127</i>	7,5	2	9	NON	NON	COMPATIBLE

Tableau 6: Classification de l'ensemble des gènes candidats à la survenue de carcinomes rénaux héréditaires.

## V. DISCUSSION

Une revue de la littérature nous aura permis d'identifier quatorze gènes candidats impliqués dans la survenue de CCR héréditaires. Parmi ces gènes, douze sont potentiellement impliqués dans des formes syndromiques de CCR héréditaires (*CDC73*, *CDKN2B*, *MITF*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PTEN*, *SDHA*, *SDHC*, *SDHD*, *SMARCB1* et *TMEM127*) et seuls deux ont été décrits dans des formes de CCR héréditaires constitutionnels isolés (*NBR1* et *PBRM1*).

En appliquant les critères ClinGen énoncés précédemment, nous arrivons à hiérarchiser l'implication des gènes retenus dans la survenue de CCR héréditaires syndromiques ou non syndromiques. En effet, quatre gènes, à savoir *MITF*, *PTEN*, *SDHA* et *SMARCB1* semblent avoir un **lien prouvé** dans la survenue de CCR constitutionnels. Il est important de souligner qu'il s'agit exclusivement de gènes impliqués dans des formes syndromiques du cancer du rein, ce dernier ne constituant que rarement la porte d'entrée des syndromes qui y sont rattachés d'après la revue de la littérature. Néanmoins, les cas index atteints de lésions rénales et présentant des variations sur ces gènes font l'objet de plusieurs publications et justifient à elles seules l'attribution de 12 points : cela nous permet ainsi de les classer d'office en tant que gènes dont le lien avec la survenue de CCR héréditaires est prouvé (les publications étant espacées d'au moins trois ans). A l'exception des gènes *MITF* et *SMARCB1*, les études expérimentales tentant de prouver un lien entre ces gènes et la survenue de lésions rénales cancéreuses demeurent peu nombreuses. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ceci est justifié par le fait que les lésions rénales constituent rarement la première lésion évocatrice des syndromes rattachés, ne motivant ainsi pas la réalisation d'études expérimentales en lien avec ces dites lésions.

Parmi les gènes avec **un lien compatible** avec la survenue de lésions rénales héréditaires, sept ont pu être classés dans cette catégorie. Il s'agit des gènes *CDKN2B*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PBRM1*, *SDHC* et *TMEM127* et impliqués essentiellement dans des formes syndromiques de cancer du rein à l'exception du gène *PBRM1*. Ce dernier gène, par ailleurs, est l'un des seuls à atteindre le maximum de points attribuables dans la catégorie des études fonctionnelles en raison de l'existence de preuves expérimentales multiples (93,94,96,97) : en effet, ce gène est connu dans le cadre de CCR somatiques. Néanmoins, à ce jour, les cas index atteints de CCR et porteurs de variations sur les gènes précédemment cités demeurent insuffisamment décrits ou rapportés. Il en est de même pour les études expérimentales : nous pouvons émettre l'hypothèse que celles-ci n'ont pas ou peu été menées en raison de la rareté des publications relatives aux individus atteints de lésions rénales associées à des variations des gènes

précédemment cités. Les critères ClinGen recommandent ainsi une réévaluation de ces gènes dans les deux ans qui suivent en réalisant une nouvelle recherche bibliographique afin de surveiller la publication de nouveaux articles pouvant confirmer ou infirmer le rôle de ces gènes dans la survenue de CCR héréditaires.

Les gènes *CDC73*, *NBR1* et *SDHD* ont, selon la classification réalisée, **un lien limité** dans la survenue de CCR héréditaires syndromiques ou non syndromiques. Ils ont pour point commun un nombre insuffisant de cas index décrits dans la littérature. Le gène *CDC73* est, d'après les données de la littérature, impliqué dans un cas de cancer rénal constitutionnel dont l'étiologie ne peut s'expliquer à l'échelle de la biologie moléculaire mais à l'échelle chromosomique avec notamment une délétion 1q (61) ne permettant pas ainsi l'attribution de quelconque point. Le gène *NBR1* a, en revanche, pour particularité d'avoir des études expérimentales permettant de prouver son lien avec l'apparition de lésions rénales cancéreuses mais un seul cas est décrit dans la littérature, justifiant ainsi sa classification. Les critères ClinGen recommandent ainsi une réévaluation de ces gènes dans les trois ans qui suivent en réalisant une nouvelle recherche bibliographique afin de surveiller la publication de nouveaux articles pouvant confirmer ou infirmer le rôle de ces gènes dans la survenue de CCR héréditaires.

Bien que les critères ClinGen nous permettent d'avoir une meilleure approche quant à l'impact de potentiels gènes candidats dans la survenue de certaines pathologies héréditaires, une part d'appréciation personnelle est laissée à la personne réalisant la classification. Certains critères peuvent demeurer subjectifs selon le niveau de connaissance de la ou des pathologies avec notamment l'appréciation du phénotype. La classification finale d'un gène peut ainsi être opératoire dépendante. Néanmoins, à ce jour, il s'agit des seuls critères uniformisés disponibles pour l'établissement d'un lien entre des gènes candidats et une pathologie donnée.

La classification d'un ou de plusieurs gènes candidats peut également soulever une seconde problématique liée à la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer du rein associé à des variations sur les gènes précédemment cités, en particulier ceux dont les liens avec la pathologie sont peu compatibles voire limités. Le peu de cas décrits et d'études expérimentales ou comparatives ne permet pas d'établir avec certitude le risque de développer une lésion rénale chez un patient porteur d'une variation sur ces gènes. De plus, pour les gènes prédisposant à des CCR syndromiques, le rein ne constitue que rarement la porte d'entrée de la pathologie d'après la revue de la littérature réalisée dans ce travail. Pour les gènes candidats prédisposant à un cancer rénal isolé, le nombre insuffisant de cas décrits dans la littérature ne permet pas

d'estimer une pénétrance globale. Il devient, dès lors, difficile de réaliser un conseil quant à la surveillance à adopter pour le cas index et pour le diagnostic pré-symptomatique chez les apparentés.

Ces critères peuvent ainsi avoir pour objectif de conforter l'hypothèse de l'implication d'un gène dans la survenue de cancers du rein héréditaires et pousser ainsi à l'approfondissement des études et donc des connaissances.

## **VI. CONCLUSION**

Les critères ClinGen ont pu constituer un outil fiable pour la hiérarchisation des gènes candidats précédemment identifiés. Néanmoins, ceux-ci se basent uniquement sur les données de la littérature dont les ressources peuvent être limitées pour un gène donné. Il semble cependant que les CCR héréditaires soient plus retrouvés dans des pathologies syndromiques : en effet, les lésions rénales cancéreuses isolées restent très sporadiques dans la littérature.

Dans le cas des CCR héréditaires syndromiques et non syndromiques, cet outil a pu nous permettre d'identifier plusieurs gènes candidats et d'incrémenter les gènes faisant l'objet d'une exploration par les panels destinés au diagnostic étiologique des CCR héréditaires. La classification obtenue pourrait permettre la réalisation d'un nouveau travail consistant en l'incrémentation, par ces gènes, d'un panel déjà existant et utilisé dans le cadre de suspicion de CCR héréditaires : une analyse des patients, ayant présenté un résultat négatif pour les gènes consensus (*VHL*, *FLCN*, *SDHB*, *FH* et *MET*), pourrait potentiellement mettre fin à une errance diagnostique.



## VII. REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
2. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ, Middleton L, Peterson J, Merino MJ, et al. Defining Early-Onset Kidney Cancer: Implications for Germline and Somatic Mutation Testing and Clinical Management. *J Clin Oncol.* 10 févr 2014;32(5):431-7.
3. Chittiboina P, Lonser RR. Chapter 10 - Von Hippel–Lindau disease. In: Islam MP, Roach ES, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 10 févr 2022]. p. 139-56. (Neurocutaneous Syndromes; vol. 132). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044462702500010X>
4. Orphanet: Maladie de von Hippel Lindau [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=892](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=892)
5. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL.* 2 août 2017;4(3):20-9.
6. Kankuri-Tammilehto M. Genetic Susceptibility to Kidney Cancer [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/72390>
7. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* mai 1999;399(6733):271-5.
8. Fujita M, Yasuda M, Kitatani K, Miyazawa M, Hirabayashi K, Takekoshi S, et al. An up-to-date anti-cancer treatment strategy focusing on HIF-1alpha suppression: its application for refractory ovarian cancer. *Acta Histochem Cytochem.* 18 déc 2007;40(5):139-42.
9. Poulsen M, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard M. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet.* 2010;77(1):49-59.
10. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* mai 2010;31(5):521-37.
11. Lenglet M, Robriquet F, Schwarz K, Camps C, Couturier A, Hoogewijs D, et al. Identification of a new VHL exon and complex splicing alterations in familial erythrocytosis or von Hippel-Lindau disease. *Blood.* 2 août 2018;132(5):469-83.
12. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* juin 2011;19(6):617-23.
13. Khoo SK, Giraud S, Kahnoski K, Chen J, Motorna O, Nickolov R, et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Med Genet.* 1 déc 2002;39(12):906-12.

14. Orphanet: Syndrome de Birt Hogg Dubé [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=122&lng=FR#:~:text=La%20pr%C3%A9valence%20du%20syndrome%20de,la%20maladie%20ont%20%C3%A9t%C3%A9%20rapport%C3%A9es.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=122&lng=FR#:~:text=La%20pr%C3%A9valence%20du%20syndrome%20de,la%20maladie%20ont%20%C3%A9t%C3%A9%20rapport%C3%A9es.)
15. Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, et al. Risk of Renal and Colonic Neoplasms and Spontaneous Pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 avr 2002;11(4):393-400.
16. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary Multiple Fibrofolliculomas With Trichodiscomas and Acrochordons. *Arch Dermatol.* 1 déc 1977;113(12):1674-7.
17. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol.* déc 2002;26(12):1542-52.
18. Baba M, Hong SB, Sharma N, Warren MB, Nickerson ML, Iwamatsu A, et al. Folliculin encoded by the BHD gene interacts with a binding protein, FNIP1, and AMPK, and is involved in AMPK and mTOR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 oct 2006;103(42):15552-7.
19. Lim DHK, Rehal PK, Nahorski MS, Macdonald F, Claessens T, Van Geel M, et al. A new locus-specific database (LSDB) for mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Hum Mutat.* janv 2010;31(1):E1043-1051.
20. Sattler EC, Steinlein OK. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
21. Gomy I, Jr WAS. Molecular Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma: A Review [Internet]. IntechOpen; 2012 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/27627>
22. Menko FH, Maher ER, Schmidt LS, Middelton LA, Aittomäki K, Tomlinson I, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): renal cancer risk, surveillance and treatment. *Fam Cancer.* 1 déc 2014;13(4):637-44.
23. Unique variants in the FH gene - Global Variome shared LOVD [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: [https://databases.lovd.nl/shared/variants/FH/unique#object\\_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=FH&order=VariantOnGenome%2FClinicalClassification%2CASC&search\\_transcriptid=00007945&search\\_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page\\_size=100&page=1](https://databases.lovd.nl/shared/variants/FH/unique#object_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=FH&order=VariantOnGenome%2FClinicalClassification%2CASC&search_transcriptid=00007945&search_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page_size=100&page=1)
24. Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability. *Cancer Cell.* août 2005;8(2):143-53.
25. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet.* 1 août 2005;14(15):2231-9.
26. Linehan W, Rouault T. Molecular Pathways: Fumarate Hydratase-Deficient Kidney Cancer—Targeting the Warburg Effect in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;
27. Zyla RE, Hodgson A. Gene of the month: FH. *J Clin Pathol.* 1 oct 2021;74(10):615-9.

28. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. *J Urol.* 1 oct 2004;172(4 Part 1):1256-61.
29. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* mai 1997;16(1):68-73.
30. MET Gene - GeneCards | MET Protein | MET Antibody [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MET>
31. Maher ER. Genetics of Familial Renal Cancers. *Nephron Exp Nephrol.* 2011;118(1):e21-6.
32. Trusolino L, Comoglio PM. Scatter-factor and semaphorin receptors: cell signalling for invasive growth. *Nat Rev Cancer.* avr 2002;2(4):289-300.
33. Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, Fujiwara H, Okamoto K, Ichikawa D, et al. HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells. *Int J Oncol.* 1 févr 2013;42(2):535-42.
34. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, et al. Hereditary Renal Cancer Syndromes: An Update of a Systematic Review. *Eur Urol.* 1 nov 2010;58(5):701-10.
35. Iwashita H, Okudela K, Matsumura M, Yamanaka S, Sawazumi T, Enaka M, et al. Succinate dehydrogenase B-deficient renal cell carcinoma: A case report with novel germline mutation. *Pathol Int.* 2017;67(11):585-9.
36. Orphanet: Phéochromocytome paragangliome héréditaire [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=8775&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=pheochromocytome&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Pheochromocytome-paragangliome-hereditaire&title=Ph%C3%A9ochromocytome-paragangliome%20h%C3%A9r%C3%A9ditaire&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8775&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pheochromocytome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Pheochromocytome-paragangliome-hereditaire&title=Ph%C3%A9ochromocytome-paragangliome%20h%C3%A9r%C3%A9ditaire&search=Disease_Search_Simple)
37. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, et al. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* janv 2015;28(1):80-94.
38. Wang G. Succinate Dehydrogenase-Deficient Renal Cell Carcinoma: A Short Review. *Arch Pathol Lab Med.* 1 oct 2018;142(10):1284-8.
39. Gill AJ, Hes O, Papathomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *Am J Surg Pathol.* déc 2014;38(12):1588-602.
40. SDHB Gene - GeneCards | SDHB Protein | SDHB Antibody [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SDHB&keywords=SDHB>
41. Sun F, Huo X, Zhai Y, Wang A, Xu J, Su D, et al. Crystal structure of mitochondrial respiratory membrane protein complex II. *Cell.* 1 juill 2005;121(7):1043-57.

42. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 28 août 2009;325(5944):1139-42.
43. Mu X, Zhao T, Xu C, Shi W, Geng B, Shen J, et al. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget*. 21 févr 2017;8(8):13174-85.
44. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta*. nov 2011;1807(11):1432-43.
45. Belinsky MG, Rink L, von Mehren M. Succinate dehydrogenase deficiency in pediatric and adult gastrointestinal stromal tumors. *Front Oncol*. 2013;3:117.
46. Gill AJ, Lipton L, Taylor J, Benn DE, Richardson AL, Frydenberg M, et al. Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal carcinoma. *Pathology (Phila)*. déc 2013;45(7):689-91.
47. Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, et al. Biallelic inactivation of the SDHC gene in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. *Endocr Relat Cancer*. juin 2012;19(3):283-90.
48. Ricketts CJ, Shuch B, Vocke CD, Metwalli AR, Bratslavsky G, Middleton L, et al. Succinate Dehydrogenase Kidney Cancer: An Aggressive Example of the Warburg Effect in Cancer. *J Urol*. 1 déc 2012;188(6):2063-71.
49. Ozluk Y, Taheri D, Matoso A, Sanli O, Berker NK, Yakirevich E, et al. Renal carcinoma associated with a novel succinate dehydrogenase A mutation: a case report and review of literature of a rare subtype of renal carcinoma. *Hum Pathol*. déc 2015;46(12):1951-5.
50. Aarnio M, Säily M, Juhola M, Gylling A, Peltomäki P, Järvinen HJ, et al. Uroepithelial and kidney carcinoma in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. sept 2012;11(3):395-401.
51. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2008;123(2):444-9.
52. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 15 juill 2008;123(2):444-9.
53. Orphanet: Syndrome de Lynch [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=144#:~:text=Syndrome%20familial%20rare%20avec%20pr%C3%A9disposition,la%20peau%2C%20selon%20le%20g%C3%A8ne](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=144#:~:text=Syndrome%20familial%20rare%20avec%20pr%C3%A9disposition,la%20peau%2C%20selon%20le%20g%C3%A8ne)
54. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch Syndrome: An Updated Review. *Genes*. sept 2014;5(3):497-507.
55. Therkildsen C, Joost P, Lindberg LJ, Ladelund S, Smith-Hansen L, Nilbert M. Renal cell cancer linked to Lynch syndrome: Increased incidence and loss of mismatch repair protein expression. *Int J Urol*. 2016;23(6):528-9.
56. Lamoril J, Deybach JC, Bouizegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 août 2006;21(4):211-22.

57. Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, Ternent CA, Blatchford GJ, Christensen MA, et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* févr 1998;2(1):67-71.
58. Calabria AC, Levine MA. Hyperparathyroidism–Jaw Tumor Syndrome. In: Licata AA, Lerma EV, éditeurs. *Diseases of the Parathyroid Glands* [Internet]. New York, NY: Springer; 2012 [cité 28 févr 2022]. p. 253-72. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5550-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5550-0_13)
59. Orphanet: Syndrome d’hyperparathyroïdie tumeur mandibulaire [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=99880#:~:text=Maladie%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20rare%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,risque%20accru%20de%20carcinome%20parathyro%C3%AFdien.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=99880#:~:text=Maladie%20g%C3%A9n%C3%A9tique%20rare%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,risque%20accru%20de%20carcinome%20parathyro%C3%AFdien.)
60. Tan MH, Teh BT. Renal neoplasia in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Curr Mol Med.* déc 2004;4(8):895-7.
61. Haven CJ, Wong FK, van Dam EW, van der Juijt R, van Asperen C, Jansen J, et al. A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2000;85(4):1449-54.
62. Walls GV, Stevenson M, Lines KE, Newey PJ, Reed A a. C, Bowl MR, et al. Mice deleted for cell division cycle 73 gene develop parathyroid and uterine tumours: model for the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Oncogene.* 13 juill 2017;36(28):4025-36.
63. Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene.* févr 2005;24(7):1272-6.
64. Lin L, Zhang JH, Panicker LM, Simonds WF. The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 nov 2008;105(45):17420-5.
65. Takahashi A, Tsutsumi R, Kikuchi I, Obuse C, Saito Y, Seidi A, et al. SHP2 Tyrosine Phosphatase Converts Parafibromin/Cdc73 from a Tumor Suppressor to an Oncogenic Driver. *Mol Cell.* 8 juill 2011;43(1):45-56.
66. CDC73 Gene - GeneCards | CDC73 Protein | CDC73 Antibody [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CDC73>
67. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat.* mars 2010;31(3):295-307.
68. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1996;81(12):4204-11.
69. Hyde SM, Rich TA, Waguespack SG, Perrier ND, Hu MI. CDC73-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al.,

- éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>
70. Orphanet: Syndrome de Cowden [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=201&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=201&lng=FR)
  71. Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome/Cowden Syndrome: Genomics, Oncogenesis, and Imaging Review for Associated Lesions and Malignancy. *Cancers*. janv 2021;13(13):3120.
  72. Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to Breast Cancer: Hereditary Syndromes and Low Penetrance Genes. *Breast Dis*. 1 janv 2007;27(1):21-50.
  73. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited Mutations in PTEN That Are Associated with Breast Cancer, Cowden Disease, and Juvenile Polyposis. *Am J Hum Genet*. 1 déc 1997;61(6):1254-60.
  74. Starink TM, Hausman R. The cutaneous pathology of facial lesions in Cowden's disease. *J Cutan Pathol*. oct 1984;11(5):331-7.
  75. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol*. 1 déc 1999;3(6):331-40.
  76. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, Doros L, Achatz MI, Wasserman JD, et al. PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 juin 2017;23(12):e76-82.
  77. Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary Renal Cell Carcinoma Is Associated With PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *Urology*. 1 mai 2012;79(5):1187.e1-1187.e7.
  78. Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Komiya T, Middleton LA, Kauffman EC, et al. Germline PTEN Mutation Cowden Syndrome: An Underappreciated Form of Hereditary Kidney Cancer. *J Urol*. 1 déc 2013;190(6):1990-8.
  79. Gammon A, Jaspersen K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2016;9:83-92.
  80. Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns*. févr 2009;18(1):13-27.
  81. Unique variants in the PTEN gene - Global Variome shared LOVD [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: [https://databases.lovd.nl/shared/variants/PTEN/unique#object\\_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=PTEN&order=VariantOnTranscript%2FProtein%2CASC&search\\_transcriptid=00017092&search\\_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page\\_size=100&page=1](https://databases.lovd.nl/shared/variants/PTEN/unique#object_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=PTEN&order=VariantOnTranscript%2FProtein%2CASC&search_transcriptid=00017092&search_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page_size=100&page=1)
  82. Pilarski R, Mohamed AR. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. *Gene Rev*. 2020;
  83. Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d'Enghien C, et al. Germline BAP1 Mutations Predispose to Renal Cell Carcinomas. *Am J Hum Genet*. 6 juin 2013;92(6):974-80.

84. Daou S, Hammond-Martel I, Mashtalir N, Barbour H, Gagnon J, Iannantuono NVG, et al. The BAP1/ASXL2 Histone H2A Deubiquitinase Complex Regulates Cell Proliferation and Is Disrupted in Cancer. *J Biol Chem*. 27 nov 2015;290(48):28643-63.
85. Unique variants in the BAP1 gene - Global Variome shared LOVD [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: [https://databases.lovd.nl/shared/variants/BAP1/unique#object\\_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=BAP1&order=VariantOnTranscript%2FDNA%2CASC&search\\_transcriptid=00003269&search\\_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page\\_size=100&page=1](https://databases.lovd.nl/shared/variants/BAP1/unique#object_id=VariantOnTranscriptUnique%2CVariantOnGenome&id=BAP1&order=VariantOnTranscript%2FDNA%2CASC&search_transcriptid=00003269&search_VariantOnGenome/ClinicalClassification=patho&page_size=100&page=1)
86. Bertolotto C, Lesueur F, Paillerets BB de. MITF : une clé génétique du mélanome et du carcinome rénal ? *médecine/sciences*. 1 mars 2012;28(3):258-61.
87. Ciccarese G, Dalmaso B, Bruno W, Queirolo P, Pastorino L, Andreotti V, et al. Clinical, pathological and dermoscopic phenotype of MITF p.E318K carrier cutaneous melanoma patients. *J Transl Med*. 13 févr 2020;18(1):78.
88. Caliò A, Segala D, Munari E, Brunelli M, Martignoni G. MiT Family Translocation Renal Cell Carcinoma: from the Early Descriptions to the Current Knowledge. *Cancers*. 3 août 2019;11(8):1110.
89. Lang M, Vocke CD, Ricketts CJ, Metwalli AR, Ball MW, Schmidt LS, et al. Clinical and Molecular Characterization of Microphthalmia-associated Transcription Factor (MITF)-related Renal Cell Carcinoma. *Urology*. 1 mars 2021;149:89-97.
90. Schmidt LS, Linehan WM. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol*. oct 2016;43(5):566-74.
91. Hendriks IA, D'Souza RCJ, Yang B, Verlaan-de Vries M, Mann M, Vertegaal ACO. Uncovering Global SUMOylation Signaling Networks in a Site-Specific Manner. *Nat Struct Mol Biol*. oct 2014;21(10):927-36.
92. Zhao J. Sumoylation regulates diverse biological processes. *Cell Mol Life Sci*. 1 déc 2007;64(23):3017-33.
93. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. janv 2011;469(7331):539-42.
94. Benusiglio PR, Couvé S, Gilbert-Dussardier B, Deveaux S, Jeune HL, Costa MD, et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet*. 1 juin 2015;52(6):426-30.
95. Comparo P. Génomique des carcinomes à cellules claires du rein : révélation ou révolution ? *Corresp En Onco-Urol*. 2016;VII:92-5.
96. Gu YF, Cohn S, Kapur P. Modeling Renal Cell Carcinoma in Mice: Bap1 and Pbrm1 Inactivation Drive Tumor Grade. *Cancer Discov*. 2017;7(8):900-17.
97. Chowdhury B, Porter EG, Stewart JC, Ferreira CR, Schipma MJ, Dykhuizen EC. PBRM1 Regulates the Expression of Genes Involved in Metabolism and Cell Adhesion in Renal Clear Cell Carcinoma. *PLOS ONE*. 21 avr 2016;11(4):e0153718.
98. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. mars 2010;42(3):229-33.

99. Qin Y. The tumor susceptibility gene TMEM127 is mutated in renal cell carcinomas and modulates endolysosomal function. *Hum Mol Genet.* 1 mai 2014;Volume 23(Issue 9):2428-39.
100. Hernandez KG, Ezzat S, Morel CF, Swallow C, Otremba M, Dickson BC, et al. Familial pheochromocytoma and renal cell carcinoma syndrome: TMEM127 as a novel candidate gene for the association. *Virchows Arch.* 1 juin 2015;466(6):727-32.
101. Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors. *Cancer Sci.* avr 2017;108(4):547-52.
102. Hulsebos TJM, Kenter S, Baas F, Nannenberg EA, Bleeker FE, van Minkelen R, et al. Type 1 papillary renal cell carcinoma in a patient with schwannomatosis: Mosaic versus loss of SMARCB1 expression in respectively schwannoma and renal tumor cells: *SMARCB1* IN pRCC1 of Schwannomatosis Patient. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 2016;55(4):350-4.
103. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of *SMARCB1/INI1* mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors: *SMARCB1* Mutations in Rhabdoid Tumor. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2011;56(1):7-15.
104. Hong AL, Tseng YY, Wala JA, Kim WJ, Kynnap BD, Doshi MB, et al. Renal medullary carcinomas depend upon SMARCB1 loss and are sensitive to proteasome inhibition. *Settleman J, Levine RL, Levine RL, Brugarolas J, Abate-Shen C, éditeurs. eLife.* 12 mars 2019;8:e44161.
105. Roberts C, Biegel J. The role of SMARCB1/INI1 in the development of rhabdoid tumors. *Cancer Biol Ther.* 1 mars 2009;8(5):412-6.
106. Kirkin V, Lamark T, Johansen T, Dikic I. NBR1 co-operates with p62 in selective autophagy of ubiquitinated targets. *Autophagy.* 1 juill 2009;5(5):732-3.
107. Adolphe F, Ferlicot S, Verkarre V, Posseme K, Couvé S, Garnier P, et al. Germline mutation in the NBR1 gene involved in autophagy detected in a family with renal tumors. *Cancer Genet.* 1 nov 2021;258-259:51-6.
108. Besser A, Slingerland J. CDK Inhibitors in Normal and Malignant Cells. In: Bradshaw RA, Stahl PD, éditeurs. *Encyclopedia of Cell Biology* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2016 [cité 12 avr 2022]. p. 437-46. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123944474300591>
109. Jafri M. Germline mutations in the CDKN2B tumor suppressor gene predispose to renal cell carcinoma. *Cancer Discov.* juill 2015;5(7):723-9.
110. Baker SJ, Reddy EP. CDK4: A Key Player in the Cell Cycle, Development, and Cancer. *Genes Cancer.* 1 nov 2012;3(11-12):658-69.
111. Xia Y, Liu Y, Yang C, Simeone DM, Sun TT, DeGraff DJ, et al. Dominant role of CDKN2B/p15INK4B of 9p21.3 tumor suppressor hub in inhibition of cell-cycle and glycolysis. *Nat Commun.* 6 avr 2021;12(1):2047.
112. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* déc 2011;480(7375):94-8.



113. Kim N, Kim S, Lee MW, Jeon HJ, Ryu H, Kim JM, et al. MITF Promotes Cell Growth, Migration and Invasion in Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Activating the RhoA/YAP Signal Pathway. *Cancers*. janv 2021;13(12):2920.
114. Slaughter MJ, Shanle EK, McFadden AW, Hollis ES, Suttle LE, Strahl BD, et al. PBRM1 bromodomains variably influence nucleosome interactions and cellular function. *J Biol Chem*. 1 août 2018;293(35):13592-603.
115. Tan MH, Mester J, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Hum Cancer Biol*. 2012;18(2):400-7.
116. Tissue expression of SMARCB1 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.proteinatlas.org/ENSG00000099956-SMARCB1/tissue/kidney#imid\\_4702068](https://www.proteinatlas.org/ENSG00000099956-SMARCB1/tissue/kidney#imid_4702068)
117. Deng Y, Qin Y, Dahia P. The TMEM127 human tumor suppressor is a component of the mTORC1 lysosomal nutrient-sensing complex. *Hum Mol Genet*. 1998;27(10):1794-808.
118. Wurth R, Jha A, Kamilaris C, Gill AJ, Poplawski N, Xekouki P, et al. A case of Carney triad complicated by renal cell carcinoma and a germline SDHA pathogenic variant. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 28 mars 2021 [cité 19 mai 2022];2021(1). Disponible sur: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2021/1/EDM20-0170.xml>
119. McEvoy CR, Koe L, Choong DY, Leong HS, Xu H, Karikios D, et al. SDH-deficient renal cell carcinoma associated with biallelic mutation in succinate dehydrogenase A: comprehensive genetic profiling and its relation to therapy response. *Npj Precis Oncol*. 20 mars 2018;2(1):1-5.
120. Yngvadottir B, Andreou A, Bassaganyas L, Larionov A, Cornish AJ, Chubb D, et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes in 1336 renal cell carcinoma cases. *Hum Mol Genet* [Internet]. 20 avr 2022 [cité 16 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac089>
121. Jiang Q, Zhang Y, Zhou YH, Hou YY, Wang JY, Li JL, et al. A novel germline mutation in SDHA identified in a rare case of gastrointestinal stromal tumor complicated with renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12188-97.
122. Ma Y, Qi Y, Wang L, Zheng Z, Zhang Y, Zheng J. SIRT5-mediated SDHA desuccinylation promotes clear cell renal cell carcinoma tumorigenesis. *Free Radic Biol Med*. 1 avr 2019;134:458-67.
123. Tissue expression of SDHA - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000073578-SDHA/tissue/kidney>
124. Zhao T, Mu X, You Q. Succinate: An initiator in tumorigenesis and progression. *Oncotarget*. 10 mai 2017;8(32):53819-28.
125. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E, et al. Germline Mutations and Variants in the Succinate Dehydrogenase Genes in Cowden and Cowden-like Syndromes. *Am J Hum Genet*. 8 août 2008;83(2):261-8.
126. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia. *Pathology (Phila)*. juin 2012;44(4):285-92.

127. Tissue expression of SDHD - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000204370-SDHD/tissue/kidney>
128. Iyer RR, Pluciennik A, Burdett V, Modrich PL. DNA Mismatch Repair: Functions and Mechanisms. *Chem Rev.* 1 févr 2006;106(2):302-23.
129. Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1 févr 1999;9(1):89-96.
130. Kosinski J, Hinrichsen I, Bujnicki JM, Friedhoff P, Plotz G. Identification of Lynch syndrome mutations in the MLH1-PMS2 interface that disturb dimerization and mismatch repair. *Hum Mutat.* 17 mai 2010;31(8):975-82.
131. Tissue expression of MLH1 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000076242-MLH1/tissue/kidney>
132. Leach FS, Koh MS, Sharma K, McWilliams G, Talifero-Smith L, Codd A, et al. Mismatch Repair Gene Mutations in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 13 sept 2002;1(5):530-6.
133. Prolla TA, Pang Q, Alani E, Kolodner RD, Liskay RM. MLH1, PMS1, and MSH2 Interactions During the Initiation of DNA Mismatch Repair in Yeast. *Science.* 19 août 1994;265(5175):1091-3.
134. Tissue expression of MSH2 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000095002-MSH2/tissue/kidney>
135. Plaschke J, Krüger S, Pistorius S, Theissig F, Saeger HD, Schackert HK. Involvement of *hMSH6* in the development of hereditary and sporadic colorectal cancer revealed by immunostaining is based on germline mutations, but rarely on somatic inactivation: *hMSH6* in Colorectal Cancer. *Int J Cancer.* 10 févr 2002;97(5):643-8.
136. Yang Y, Dhar S, Taylor J, Krishnan B. Papillary Renal Cell Carcinoma in Lynch/Muir-Torre Syndrome with Germline Pathogenic Variant in MSH6 and Molecular Analysis: Report of a Case and Review of the Literature. *J Kidney Cancer VHL.* 21 avr 2021;8(2):8-19.
137. Mendez LE, Atlass J. Triple synchronous primary malignancies of the colon, endometrium and kidney in a patient with Lynch syndrome treated via minimally invasive techniques. *Gynecol Oncol Rep.* 1 août 2016;17:29-32.
138. Wagner A, Hendriks Y, Meijers-Heijboer EJ, Leeuw WJF de, Morreau H, Hofstra R, et al. Atypical HNPCC owing to MSH6 germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J Med Genet.* 1 mai 2001;38(5):318-22.
139. Geng H, Sakato M, DeRocco V, Yamane K, Du C, Erie DA, et al. Biochemical analysis of the human mismatch repair proteins hMutS $\alpha$  MSH2(G674A)-MSH6 and MSH2-MSH6(T1219D). *J Biol Chem.* 23 mars 2012;287(13):9777-91.
140. Clark AB, Valle F, Drotschmann K, Gary RK, Kunkel TA. Functional Interaction of Proliferating Cell Nuclear Antigen with MSH2-MSH6 and MSH2-MSH3 Complexes \*. *J Biol Chem.* 24 nov 2000;275(47):36498-501.

141. Tissue expression of MSH6 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000116062-MSH6/tissue/kidney>
142. Hernandez KG, Ezzat S, Morel CF, Swallow C, Otremba M, Dickson BC, et al. Familial pheochromocytoma and renal cell carcinoma syndrome: TMEM127 as a novel candidate gene for the association. *Virchows Arch.* juin 2015;466(6):727-32.
143. Deguchi M, Shiina H, Igawa M, KANEUCHI M, NAKAJIMA K, DAHIYA R. DNA Mismatch Repair Genes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol* [Internet]. juin 2003 [cité 22 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.ju.0000065668.19267.b4>

# ANNEXES

# **Tableaux de classification des gènes candidats en lien avec la survenue de CCR héréditaires selon les critères ClinGen**

Annexe 1 : Tableau des preuves génétiques liées au gène *CDCC73*.

<b><i>CDCC73</i></b>																																							
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources																														
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>																																				
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	1	0	0	12	(Haven et al., 2000)																														
		Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	0-1,5 point (par variation)																																			
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	LOD Score total	Séquence age ciblé du gène candidat	Exome/ Génome	Méthode de séquençage	Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	3																												
																				2-2,99																			
																				3-4,99																			
																				≥5																			
Etudes cas-témoins		Critères qualités relatifs à l'étude																																					
Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation	0-6		Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources																															
		0-6																																					
Relatives à plusieurs variations	2. Puissance	0-6		Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources																															
		0-6																																					
		3. Biais et confusions		Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources																															
		4. Signification statistique																																					
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>																																							
<b>0</b>																																							

Annexe 2: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *CDCC73*.

<b><i>CDCC73</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum					
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique Interaction protéique Expression	0,5	0 - 2	2	0,5	0,5	(Takahashi et al., 2011)		
		0,5	0 - 2		0,5				
		0,5	0 - 2		1				
Altération fonctionnelle	Cellules du patient Cellules non issues du patient	1	0 - 2	2					
		0,5	0 - 1						
		0,5	0 - 1						
Modèles	Organisme non humain Lignées cellulaires	2	0 - 4						
		1	0 - 2						
		2	0 - 4						
		2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur un modèle non humain Sauvetage sur des lignées cellulaires Sauvetage sur des cellules issues du patient	2	0 - 4	4					
		2	0 - 4						
		1	0 - 2						
		1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>2</b>		

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *CDCC73* et classification retenue.

<b><i>CDCC73</i></b>												
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps								
<b>Description</b>	Cas index; études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans								
<b>Points assignés</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>NON</b>								
<b>Classifications possibles</b>												
<table border="1"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Limité</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">0.1 – 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Compatible</td> <td style="text-align: center;">7 – 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Fort</td> <td style="text-align: center;">12 – 18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Prouvé</td> <td style="text-align: center;">12-18 ET réplication dans le temps</td> </tr> </table>					Limité	0.1 – 6	Compatible	7 – 11	Fort	12 – 18	Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps
Limité	0.1 – 6											
Compatible	7 – 11											
Fort	12 – 18											
Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps											
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>												
<b>OUI (Walls et al., 2017).</b>												
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>												
<b>LIMITÉ</b>												
<b>RESUMÉ</b>												
<p>Le gène <i>CDCC73</i>, rattaché au Syndrome d'Hyperparathyroïdie-tumeur mandibulaire, a été mentionné chez des patients présentant des tumeurs rénales (Haven et al., 2000). Néanmoins, les lésions décrites sont essentiellement des kystes et des hamartomes rénaux. Un patient présentant un carcinome papillaire rénal a mis en évidence une délétion du chromosome 1q (contenant le gène <i>CDCC73</i>) mais aucune variation pathogène ponctuelle ou réarrangement de grande taille associée à un cancer rénal et liée au gène <i>CDCC73</i> n'a été décrite à ce jour. Par ailleurs, une étude réalisée sur un modèle animal (souris) tend même à mettre en doute le rôle du gène <i>CDCC73</i> dans la survenue de lésion rénale (Walls et al., 2017).</p>												



Annexe 4 : Tableau des preuves génétiques liées au gène *CDKN2B*.

**CDKN2B**

Types de preuves		Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources				
			Etudes fonctionnelles	De Novo										
Preuves liées aux variations retrouvées	engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5		+0,5	0-3 points (par variation)	4	6,5	6,5	12	(Jafri et al., 2015)				
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4		+0,4	0-1,5 point (par variation)									
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	LOD Score total		Séquençage ciblé du gène candidat	Exome/ Génome	Fourchette de notation	0-3 points		3					
			2-2,99											
			3-4,99											
			≥5											
Type d'étude cas-témoins	Critères qualitatifs relatifs à l'étude	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biases et confusions 4. Signification statistique	Méthode de séquençage		Fourchette	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources				
			Relative à une seule variation								0-6		12	
			Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>														
										<b>6,5</b>				

Annexe 5: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *CDKN2B*.

<b><i>CDKN2B</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	3	1,5	2	(Besser and Slingerland, 2016) (Baker and Reddy, 2012) (Xia et al., 2021) (Baker and Reddy, 2012) (Xia et al., 2021)	
		0,5	0 - 2		1				0,5
	Expression	0,5	0 - 2						
	Cellules du patient	1	0 - 2						
Altération fonctionnelle	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1	2	1	0,5	0,5	(Jafri et al., 2015)	
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4					
		1	0 - 2						
	Lignées cellulaires	2	0 - 4						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4	4					
		1	0 - 2						
	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>2,5</b>	

Annexe 6: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *CDKN2B* et classification retenue.

<b><i>CDKN2B</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>6,5</b>	<b>2,5</b>	<b>9</b>	<b>NON</b>
<b>Classifications possibles</b>				
Limité 0.1 – 6				
Compatible 7 – 11				
Fort 12 – 18				
12-18 ET réplication dans le temps				
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>				
<b>NON</b>				
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>COMPATIBLE</b>		
<b>RESUMÉ</b>				
<p>Le gène <i>CDKN2B</i> est un gène suppresseur de tumeurs codant pour la protéine p15Ink4b (138 acides aminés), un inhibiteur de kinases cycline-dépendantes formant un complexe avec les kinases cycline-dépendantes CDK4 et CDK6 afin d'inhiber leur activation par la cycline D. Il en résulte ainsi une diminution de la division cellulaire lors de la phase G1 (<i>Besser and Singerland, 2016</i>). Les variations pathogènes germinales du gène <i>CDKN2B</i> dans le cadre de CCR héréditaires ont été décrites dans une seule publication comme responsables de ces lésions : en effet, cette publication relate la présence de quatre variations dont l'effet délétère est appuyé par des études <i>in-vitro</i> sur des lignées de cellules rénales ayant été transfectées par des vecteurs porteurs de chaque variation. Il en résulte ainsi une hyperprolifération cellulaire (<i>Jaffi et al., 2015</i>). Néanmoins, peu de cas sont décrits dans la littérature et les études de coségrégation ainsi que les données sur des modèles animaux sont inexistantes.</p>				

Annexe 7: Tableau des preuves génétiques liées au gène *MITF*.

<b><i>MITF</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	De Novo								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	6	9	9	12	(Bertolotto et al., 2011) (Lang et al., 2021)		
										Autres types de variations (0,1 points)	+0,4
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		0-3 points				3			
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	
			2-2,99								
		3-4,99									
		$\geq 5$									
Etudes cas-témoins		Critères relatifs à l'étude	Fourchette de points suggérée par étude			Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources	
Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique	1) Sanger 2) 1649 patients 3) Pas d'informations sur sélection patients 4) p-value=1,3*10 <sup>-4</sup>			0-6	4	4	12	(Bertolotto et al., 2011)		
		Relatives à plusieurs variations									
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>											
										<b>12</b>	

Annexe 8: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *MITF*.

<b><i>MITF</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Bertolotto et al., 2011)	
		0,5	0 - 2						
	Interaction protéique	0,5	0 - 2		1	2	(Bertolotto et al., 2011)		
		0,5	0 - 2						
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2		1	(Bertolotto et al., 2011) (Kim et al., 2021)		
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1		2			1	
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4	1	2	(Kim et al., 2021)		
	Lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	2		2			
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>5</b>	

Annexe 9 : Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *MITF* et classification retenue.

<i>MITF</i>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
Description	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
Points assignés	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>OUI</b>
Classifications possibles				
Preuves contradictoires (OUI/NON)				
<b>NON</b>				
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>PROUVÉ</b>		
<p style="text-align: center;"><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>MITF</i>, de découverte récente, correspondant à une nouvelle entité de CCR héréditaires associés à des mélanomes. Les publications font particulièrement référence à une variation faux-sens, considérée comme pathogène, p.Glu318Lys décrite chez plusieurs patients et pour lesquels des études fonctionnelles réalisées sur cultures cellulaires rénales (knock down, prolifération cellulaire, expression via Western Blot) et sur modèles animaux ont prouvé l'impact pathogène d'une variation pathogène sur ce gène (<i>Berrolotto et al., 2011</i> ; <i>Kim et al., 2021</i>).</p> <p>Par ailleurs, une étude cas-témoignage révèle un risque accru de développer un CCR chez les patients porteurs de la variation pathogène citée plus haut en comparaison à une population indemne de toute pathologie néoplasique. Néanmoins, les critères de sélection de ces patients ne sont pas détaillés (<i>Berrolotto et al., 2011</i>).</p> <p>Les arguments retrouvés permettent ainsi de considérer ce gène comme étant associé aux CCR héréditaires.</p>				

Annexe 10: Tableau des preuves génétiques liées au gène *NBRI*.

## *NBRI*

Types de preuves		Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources					
			Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>											
Preuves liées aux variations retrouvées		Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	1	3	3	12	(Adolphe et al., 2021)					
			Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)									
Etude de coségrégation		Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable						
			LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome				
				2-2,99											
				3-4,99											
				≥5											
0-3 points						3									
Type d'étude cas-témoins		Critères qualitatifs relatifs à l'étude								Sources					
Relative à une seule variation		1. Méthode de détection de la variation	Fourchette								Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable		
Relatives à plusieurs variations		2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique													
			0-6												
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>											<b>3</b>				

Annexe 11 : Tableau des preuves expérimentales liées au gène *NBRI*.

<b><i>NBRI</i></b>											
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Default	Fourchette	Maximum	Recommandations		Points totaux	Score attribué	Sources		
					Nombre d'études						
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2		(Kirkin et al., 2009)		
		0,5	0 - 2		1	1					
	Interaction protéique	0,5	0 - 2	1	1	2				(Adolphe et al., 2021)	
		0,5	0 - 2	1	1						
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2				1			(Adolphe et al., 2021)
		0,5	0 - 1		1	1					
	Cellules non issues du patient	1	0 - 1	2	1	1	1				
		0,5	0 - 1	1	1						
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4			1				
		1	0 - 2								
	Lignées cellulaires	2	0 - 4	2	0 - 4	2	0 - 4	1			
		1	0 - 2	1	0 - 2	1	0 - 2				
Sauvetage	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4	4			1				
		1	0 - 2		1	0 - 2				1	
	Sauvetage sur des lignées cellulaires	2	0 - 4	2	0 - 4	2	0 - 4			1	
		1	0 - 2	1	0 - 2	1	0 - 2				
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>											
									<b>3</b>		



Annexe 12: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *NBRI* et classification retenue.

<b><i>NBRI</i></b>				
<b>Critères</b>	<b>Preuves génétiques (0-12 points)</b>	<b>Preuves expérimentales (0-6 points)</b>	<b>Points totaux (0-18)</b>	<b>Réplication dans le temps</b>
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>NON</b>
<b>Classifications possibles</b>	<b>12-18 ET réplication dans le temps</b>			
	<b>Limite</b>			
	<b>Compatible</b>			
	<b>Fort</b>			
<b>Prouvé</b>				
<b>NON</b>				
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	<b>NON</b>			
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>LIMITÉ</b>		
<p style="text-align: center;"><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>NBRI</i> pourrait faire partie d'une nouvelle entité de gènes candidats aux CCR isolés héréditaires. Néanmoins, seul un cas est décrit dans la littérature et rapporte une microduplication avec décalage du cadre de lecture chez un cas index présentant un angiomylipome rénal à 44 ans. L'étude de coségrégation familiale révèle la présence de cette variation chez la mère et le frère du cas index, présentant tous deux des CCR avec perte d'expression de la protéine NBRI en IHC (<i>Adolphe et al., 2021</i>). Les études fonctionnelles (réalisées dans la même étude) basées sur les lignées cellulaires rénales montrent une surexpression de la protéine ainsi qu'une capacité de prolifération augmentée. Une étude de co-localisation (FISH) montre une interaction directe de la protéine NBRI avec la protéine p62. En dépit de ces études fonctionnelles, seul un cas est décrit dans la littérature, justifiant ainsi cette classification.</p>				

Annexe 13: Tableau des preuves génétiques liées au gène *PBRM1*.

<b><i>PBRM1</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	1	3	3	12	(Benusiglio et al., 2015)		
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)							
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable			
		Séquençage ciblé du gène candidat	Exome/ Génome								
										Score total	2-2,99
										3-4,99	≥5
Etudes cas-témoins		Critères qualités relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources	
Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique					0-6			12		
Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>											
<b>3</b>											

Annexe 14: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *PBRM1*.

<b><i>PBRM1</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Chowdhury et al., 2016)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2						
	Expression	0,5	0 - 2		4				
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2		1	1	(Benusiglio et al., 2015) (Varela et al., 2011) (Gu et al., 2017) (Chowdhury et al., 2016)	
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1		2				
	Organisme non humain	2	0 - 4		1				2
Modèles	Lignées cellulaires	1	0 - 2	4		3			
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	1	1	1	3	(Chowdhury et al., 2016)	
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>6</b>	

Annexe 15: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *PBRM1* et classification retenue.

<b><i>PBRM1</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>NON</b>
<b>Classifications possibles</b>	0.1 – 6			
	Limité			
	Compatible			
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	Fort			
	Prouvé			
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>			<b>NON</b>	
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>			<b>COMPATIBLE</b>	
<p><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>PBRM1</i> est un gène suppresseur de tumeurs codant pour la protéine PBRM1 (BAF180), une sous-unité du complexe SWItch/Sucrose NonFermentable (SWI/SNF). Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine et régulant ainsi l'action de facteurs de transcription et les mécanismes de réplication et de réparation de l'ADN (<i>Benusiglio et al., 2015</i>). La notion de variation pathogène germinale de ce gène ne fait l'objet que d'une seule publication relatant une délétion avec décalage du cadre de lecture chez un patient de 38 ans présentant un CCR unilatéral avec une perte d'expression en IHC de la protéine PBRM1 et avec des antécédents familiaux évocateurs (<i>Benusiglio et al., 2015</i>). Différentes études in-vitro ont pu démontrer une expression de la protéine par les cellules rénales via différentes techniques : Western-Blot (<i>Varela et al., 2011 ; Gu et al., 2017</i>) et par RNAseq (<i>Chowdhury et al., 2016</i>). Des knock-downs du gène réalisés sur des lignées cellulaires rénales démontrent par ailleurs une capacité de prolifération plus importante (<i>Gu et al., 2017</i>).</p> <p>Un sauvetage du gène sur des lignées cellulaires rénales pour lesquelles le gène <i>PBRM1</i> a été inactivé a également été réalisé dans une publication ayant conclu au retour à la normale de certaines voies métaboliques impliquées dans la tumorigénèse (<i>Chowdhury et al., 2016</i>).</p> <p>Cependant, peu de cas de variations constitutionnelles du gène <i>PBRM1</i> sont décrits, justifiant ainsi la classification finale.</p>				

Annexe 16: Tableau des preuves génétiques liées au gène *PTEN*.

<b><i>PTEN</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	8	12	12	12	(Shuch et al., 2013) (Tan et al., 2012)		
				Autres types de variations (0,1 points)						+0,4	0-1,5 point (par variation)
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		0-3 points				3			
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	
			2-2,99								
			3-4,99								
			≥5								
Critères qualités relatifs à l'étude		Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources					
Type d'étude cas-témoins	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique										
Relative à une seule variation		0-6			12						
Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>										<b>12</b>	

Annexe 17: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *PTEN*.

<b><i>PTEN</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique Interaction protéique Expression	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Gammon et al., 2016) (Gammon et al., 2016) (Mester et al., 2012)	
		0,5	0 - 2		1	0,5			
		0,5	0 - 2		9	4,5			
Altération fonctionnelle	Cellules non issues du patient	1	0 - 2	2					
		0,5	0 - 1						
Modèles	Organisme non humain Lignées cellulaires	2	0 - 4						
		1	0 - 2						
		2	0 - 4						
		2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur un modèle non humain Sauvetage sur des lignées cellulaires Sauvetage sur des cellules issues du patient	2	0 - 4	4					
		1	0 - 2						
		1	0 - 2						
		1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>2</b>	

Annexe 18: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *PTEN* et classification retenue.

<b><i>PTEN</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>OUI</b>
<b>Classifications possibles</b>	<b>NON</b>			
	Limité			
	Compatible			
	Fort			
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	<b>NON</b>			
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>	<b>PROUVÉ</b>			
<p>Le gène <i>PTEN</i> est impliqué dans le syndrome de Cowden, une maladie autosomique dominante caractérisée par des hamartomes multiples et multisystémiques.</p> <p>La protéine du même nom est impliquée dans l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR, essentielle à la prolifération cellulaire (<i>Gannon et al., 2016</i>). Hormis les cancers du sein, de la thyroïde et du tractus digestifs, des CCR ont également été rapportés avec un risque d'apparition estimé à 15% chez les patients porteurs d'une variation pathogène du gène <i>PTEN</i>. Une étude basée sur une cohorte de 368 patients atteints du syndrome de Cowden révèle que 15 individus étaient atteints CCR (<i>Tan et al., 2012</i>).</p> <p>Une seconde étude basée sur une cohorte plus restreinte de 24 individus rapporte également quatre cas de CCR avec un phénotype très évocateur de la maladie (<i>Shuch et al., 2013</i>).</p> <p>Par ailleurs, une troisième étude rapporte une perte d'expression de la protéine PTEN en immunohistochimie sur les lésions rénales des patients atteints de ce syndrome (<i>Mester et al., 2012</i>). Néanmoins, des études basées sur des cultures cellulaires rénales demeurent manquantes dans la littérature.</p> <p>Les lésions rénales liées au gène <i>PTEN</i> sont décrites dans plusieurs articles (espacées d'au moins 3 ans) permettant ainsi de considérer ce gène comme impliqué dans l'apparition de CCR héréditaires.</p>				

Annexe 19: Tableau des preuves génétiques liées au gène *SMARCB1*.

<b><i>SMARCB1</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	8	14	12	12	(Hulsebos et al., 2016) (Eaton et al., 2011)		
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)							
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable			
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	
			2-2,99								
			3-4,99								
≥5											
Type d'étude cas-témoins		Critères qualitatifs relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources	
Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique										0-6
Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>										<b>12</b>	



Annexe 20: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *SMARCB1*.

<b><i>SMARCB1</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum					
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	2	1	(Kohashi and Oda, 2017) (Roberts and Biegel, 2009)  (Hulsebos et al., 2016) ("Tissue expression of SMARCB1 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas," n.d.)		
	Interaction protéique	0,5	0 - 2						
	Expression	0,5	0 - 2		2	1		2	
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2			(Hong et al., 2019)		
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1		1	0,5			
	Organisme non humain	2	0 - 4		1	2			
Modèles	Lignées cellulaires	1	0 - 2	4			(Roberts and Biegel, 2009)		
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	2					
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>4.5</b>		

Annexe 21 : Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *SMARCB1* et classification retenue.

<b>SMARCB1</b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>12</b>	<b>4,5</b>	<b>16,5</b>	<b>OUI</b>
<b>Classifications possibles</b>				
Preuves contradictoires (OUI/NON)	Limité		0,1 – 6	
	Compatible		7 – 11	
	Fort		12 – 18	
NON			12-18 ET réplication dans le temps	
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>			<b>PROUVÉ</b>	
<p style="text-align: center;"><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>SMARCB1</i> est le siège de variations délétères prédisposant à des tumeurs rhabdoïdes malignes incluant notamment des schwannomes et des carcinomes rénaux médullaires. La protéine SMARCB1 codée par le gène éponyme est l'une des sous-unités du complexe SWItch/Sucrose NonFermentable (SWI/SNF). Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine et régulant ainsi l'action de facteurs de transcription et les mécanismes de réplication et de réparation de l'ADN. Ce complexe est impliqué dans le remodelage de la chromatine régulant ainsi l'action de facteurs de transcription, les mécanismes de réplication, de réparation de l'ADN et joue un rôle majeure dans différentes voies de signalisation avec notamment les voies de signalisation p16-RB, WNT et Polycomb (<i>Kohashi and Oda, 2017</i>). La littérature rapporte différents cas de patients atteints de CCR associés à des schwannomes et porteurs de variations pathogènes essentiellement tronquantes (<i>Hulsebos et al., 2016; Eaton et al., 2011</i>). Le marquage en IHC de la protéine SMARCB1 sur la pièce opératoire issue d'un cancer du rein de l'un des patients atteints a révélé une perte de marquage (<i>Hulsebos et al., 2016</i>). Des études fonctionnelles sont également répertoriées et révèlent que les cellules rénales présentant une inactivation du gène <i>SMARCB1</i> présentaient un profil de prolifération similaire aux lignées cellulaires médullaires rénales tumorales (<i>Hong et al., 2019</i>). De plus, l'inactivation de ce gène réalisée chez des souris montre le développement de tumeurs rénales (<i>Roberts and Biegel, 2009</i>). L'ensemble de ces arguments justifie ainsi la classification de ce gène.</p>				

Annexe 22: Tableau des preuves génétiques liées au gène *TMEM127*.

<b><i>TMEM127</i></b>												
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources			
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>									
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	1	1,5	7,5	12	(Hernandez et al., 2015)			
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)	4	6				(Qin, 2014)		
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources			
		Séquence cible du gène candidat	Exome/ Génome							LOD	0-3 points	3
										Score total		
										2-2,99		
3-4,99												
≥5												
Etudes cas-témoins		Critères qualités relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
Type d'étude cas-témoins	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biases et confusions 4. Signification statistique										0-6	
Relative à une seule variation												
Relatives à plusieurs variations												
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>												
<b>7,5</b>												

Annexe 23 : Tableau des preuves expérimentales liées au gène *TMEM127*.

<b><i>TMEM127</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum				Nombre d'études	
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	2	1	2	(Deng et al., 1998) (Qin, 2014)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2						
	Expression	0,5	0 - 2	1	1				
	Cellules du patient	1	0 - 2						
Altération fonctionnelle	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1	2					
	Organisme non humain	2	0 - 4						
Modèles	Lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4	4					
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2						
Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2							
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>2</b>		

Annexe 24: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *TMEM127* et classification retenue.

<b><i>TMEM127</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>7,5</b>	<b>2</b>	<b>9,5</b>	<b>NON</b>
<b>Classifications possibles</b>				
Preuves contradictoires (OUI/NON)	Limite			
	Compatible			
	Fort			
			12-18 ET réplication dans le temps	
			<b>NON</b>	
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>COMPATIBLE</b>		
<p style="text-align: center;"><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>TMEM127</i> est un gène connu pour une prédisposition aux paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires. Deux publications mentionnent des cas de CCR chez des patients porteurs de variations sur ce gène avec notamment une variation tronquante de type délétion avec délétion avec décalage du cadre de lecture (<i>Hernandez et al., 2015</i>) et chez 4 patients porteurs de variations faux-sens et de délétion en phase chez qui des études fonctionnelles ont été réalisées et ont démontré une diminution de l'interaction de la protéine <i>TMEM127</i> avec la GTPase Rab5 et résultant ainsi en une diminution de l'inhibition de la voie de signalisation mTOR. Selon la même étude, l'expression des ARNm étaient diminuées de 50% sur les tissus tumoraux extrait des CCR chez les patients porteurs d'une mutation du gène <i>TMEM127</i> par rapport aux patients sains (<i>Qin, 2014</i>). De plus, il a été démontré que la protéine <i>TMEM127</i> interagissait avec les GTPases Rag, LAMTOR et la VATPase, ces dernières contrôlant l'activation de la voie mTORC1 médiée par les acides aminés (<i>Deng et al., 1998</i>). Néanmoins, malgré ces arguments, les cas décrits dans la littérature et les études fonctionnelles demeurent rares justifiant ainsi la classification de ce gène dans son implication dans la survenue de CCR héréditaires.</p>				

Annexe 25: Tableau des preuves génétiques liées au gène *SDHA*.

<b><i>SDHA</i></b>													
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources				
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>										
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prouvée ou présumée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	11	16	12	12	(Wurth et al., 2021) (McEvoy et al., 2018) (Yngvadottir et al., 2022) (Jiang et al., 2015)				
		Autres types de variations (0,1 points)		+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)							
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	3				
										Séquençage ciblé du gène candidat	Exome/ Génome		
												LOD	
												Score total	
												2-2,99	
3-4,99													
>5													
Type d'étude cas-témoins	Critères qualités relatifs à l'étude	Fourchette		Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources						
								Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique	0-6	12		
Relatives à plusieurs variations													
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>										<b>12</b>			

Annexe 26: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *SDHA*.

<b><i>SDHA</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Ma et al., 2019)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2		1	0,5		(Ma et al., 2019)	
	Expression	0,5	0 - 2		2	1		(McEvoy et al., 2018)	
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2				("Tissue expression of SDHA - Staining in kidney" - The Human Protein Atlas," n.d.)	
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1						
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4			1	(Ma et al., 2019)	
	Lignées cellulaires	1	0 - 2		1	1			
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	4			1		
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>3</b>	

Annexe 27: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *SDHA* et classification retenue.

<b><i>SDHA</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>15</b>	<b>OUI</b>
<b>Classifications possibles</b>				
		Limité	0.1 – 6	
		Compatible	7 – 11	
		Fort	12 – 18	
		Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps	
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>			<b>NON</b>	
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>PROUVÉ</b>		
<b>RESUMÉ</b>				
<p>Le gène <i>SDHA</i> est connu pour une prédisposition aux paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires et code pour la protéine éponyme faisant partie du complexe de la succinate deshydrogénase, une enzyme catalysant le succinate en fumarate au sein du Cycle de Krebs. Ce complexe est constitué de cinq sous-unités: SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD et codées par des gènes éponymes. La protéine SDHA est l'un des constituants de la sous-unité catalytique de ce complexe.</p> <p>Plus récemment, des publications, bien que peu nombreuses, mentionnent ce gène dans des cas de CCR (<i>Wurth et al., 2021 ; McEvoy et al., 2018 ; Jiang et al., 2015</i>) et appuyés par des études sur des lignées cellulaires rénales, la protéine qui en découle étant fortement exprimée dans les cellules rénales (<i>Ma et al., 2019</i>).</p> <p>La présence de plus de deux publications espacées de 3 ans permet aussi de justifier la classification de ce gène dans son implication dans les CCR héréditaires.</p>				



Annexe 28: Tableau des preuves génétiques liées au gène *SDHC*.

<b><i>SDHC</i></b>												
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources			
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>									
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	1	2	6,5	12	(Rickets et al., 2012)			
		Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	0-1,5 point (par variation)	3	4,5						
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable				
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome		
			2-2,99									
			3-4,99									
			≥5									
						3						
Etudes cas-témoins		Critères qualités relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
Type d'étude cas-témoins	Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique										
Relatives à plusieurs variations					0-6			12				
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>												
<b>6,5</b>												

Annexe 29: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *SDHC*.

<b><i>SDHC</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum					
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	(Zhao et al., 2017)		
	Interaction protéique	0,5	0 - 2						
	Expression	0,5	0 - 2		3			1,5	
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2					
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1						
	Organisme non humain	2	0 - 4						
Modèles	Lignées cellulaires	1	0 - 2	4					
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	4					
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>2</b>		

Annexe 30: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *SDHC* et classification retenue.

<b><i>SDHC</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index; études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>6,5</b>	<b>2</b>	<b>8,5</b>	<b>OUI</b>
<b>Classifications possibles</b>				
Limité				
Compatible				
Fort				
Prouvé				
12-18 ET réplication dans le temps				
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	<b>NON</b>			
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>COMPATIBLE</b>		
<p style="text-align: center;"><b>RESUMÉ</b></p> <p>Le gène <i>SDHC</i> constitue l'un des gènes de prédispositions aux paragangliomes et phéochromocytomes héréditaires et code pour la protéine éponyme faisant partie du complexe de la succinate deshydrogénase, une enzyme catalysant le succinate en fumarate au sein du Cycle de Krebs. Ce complexe est constitué de cinq sous-unités : SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD et codées par des gènes éponymes. La protéine SDHC est l'un des constituants de la sous-unité d'ancrage membranaire du complexe.</p> <p>Les CCR déficients en SDHx sont décrits dans la littérature mais ceux liés à <i>SDHC</i> restent peu référencés (<i>Ricketts et al., 2012; Gill et al., 2013; Gill et al., 2014; Malinoc et al., 2012</i>). De plus, les arguments biochimiques demeurent insuffisants : seules les pertes d'expression en IHC incriminent cette partie (<i>Gill et al., 2013; Gill et al., 2014; Malinoc et al., 2012</i>). En raison de ces arguments, le gène <i>SDHC</i> semble avoir un lien modéré avec la survenue de CCR héréditaires.</p>				

Annexe 31 : Tableau des preuves génétiques liées au gène *SDHD*.

<b><i>SDHD</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)			1,5	12	(Ricketts et al., 2012) (Ni et al., 2008)		
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)	2	1,5					
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable			
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	
			2-2,99								
			3-4,99								
≥5											
Etudes cas-témoins	Type d'étude cas-témoins	Critères qualités relatifs à l'étude								Sources	
		Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique	Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable				
		Relatives à plusieurs variations						0-6			
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>										<b>1,5</b>	

Annexe 32: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *SDHD*.

<b><i>SDHD</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	2	1	1	(Gil, 2012) (Zhao et al., 2017)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2						
	Expression	0,5	0 - 2		1	0			
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2					
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1						
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4					
	Lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	4					
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>1</b>	<b>1</b>

Annexe 33 : Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *SDHD* et classification retenue.

<b><i>SDHD</i></b>												
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps								
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans								
<b>Points assignés</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>	<b>NON</b>								
<b>Classifications possibles</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Limité</td> <td style="text-align: center;">0.1 – 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Compatible</td> <td style="text-align: center;">7 – 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Fort</td> <td style="text-align: center;">12 -18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Prouvé</td> <td style="text-align: center;">12-18 ET réplication dans le temps</td> </tr> </table>				Limité	0.1 – 6	Compatible	7 – 11	Fort	12 -18	Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps
Limité	0.1 – 6											
Compatible	7 – 11											
Fort	12 -18											
Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps											
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	<b>NON</b>											
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>	<b>LIMITÉ</b>											
<b>RESUMÉ</b>	<p>Le gène <i>SDHD</i> constitue l'un des gènes de prédispositions aux paragangliomes et phéochromocytomes héréditaire et code pour la protéine éponyme faisant partie du complexe de la succinate deshydrogénase, une enzyme catalysant le succinate en fumarate au sein du Cycle de Krebs. Ce complexe est constitué de cinq sous-unités : SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD et codées par des gènes éponymes. La protéine SDHD est l'un des constituants de la sous-unité d'ancrage membranaire du complexe.</p> <p>Néanmoins, rares sont les cas décrits dans la littérature (<i>Ricketts et al., 2012 ; Ni et al., 2008</i>) et l'expression de la protéine SDHD à l'échelle rénale semble être faible.</p> <p>L'absence de cas décrit n'a pas encouragé le développement de modèles expérimentaux pouvant impliquer ce gène dans la survenue de CCR, justifiant ainsi la classification.</p>											

Annexe 34: Tableau des preuves génétiques liées au gène *MLH1*.

## *MLH1*

Types de preuves		Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaires suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources					
			Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>											
Preuves liées aux variations retrouvées		Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	4	6	8	12	(Therkildsen et al., 2016)					
			Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)	11	2			(Therkildsen et al., 2016) (Aarmio et al., 2012)				
Etude de coségrégation		Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable						
			LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome				
				2-2,99											
				3-4,99											
≥5															
Type d'étude cas-témoins		Critères qualitatifs relatifs à l'étude													
Relative à une seule variation		1. Méthode de détection de la variation	Fourchette								Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources	
Relatives à plusieurs variations		2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique													
			0-6												
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>											<b>8</b>				

Annexe 35: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *MLH1*.

<b><i>MLH1</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum				Nombre d'études	
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	(Iyer et al., 2006)  (Kosinski et al., 2010) (Kolodner and Marsischky, 1999) ("Tissue expression of MLH1 - Staining in kidney" - The Human Protein Atlas," n.d.)		
	Interaction protéique	0,5	0 - 2		2	1			
	Expression	0,5	0 - 2		1	0,5			
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2			(Leach et al., 2002)		
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1		1	1			
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4					
	Lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4	4					
	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>3</b>		



Annexe 36: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *MLH1* et classification retenue.

<b><i>MLH1</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>11</b>	<b>OUI</b>
<b>Classifications possibles</b>	Limité			
	Compatible			
	Fort			
	Prouvé			
12-18 ET réplication dans le temps				
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>	<b>NON</b>			
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>	<b>COMPATIBLE</b>			
<b>RESUMÉ</b>				
<p>Le gène <i>MLH1</i>, impliqué dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN, est connu pour une prédisposition au syndrome de Lynch.</p> <p>Les CCR associés à ce gène font l'objet de publications espacées d'au moins 3 ans : des variations d'épissage ont souvent été rapportées mais également des délétions en phase (<i>Therkildsen et al., 2016</i>). Les études fonctionnelles liées à ce gène sont également peu décrites : à ce jour, une étude réalisée sur des lignées cellulaires rénales tumorales a révélé une absence d'expression de la protéine <i>MLH1</i> (<i>Teach et al., 2002</i>).</p> <p>L'ensemble de ces arguments permet ainsi de justifier l'implication de ce gène dans la survenue de CCR héréditaires.</p>				

Annexe 37: Tableau des preuves génétiques liées au gène *MSH2*.

<b><i>MSH2</i></b>											
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources		
		Etudes fonctionnelles	<i>De Novo</i>								
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prédite ou prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	4	6	6,5	12	(Therkildsen et al., 2016)		
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)	1	0,5					
Etude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable			
		LOD Score total	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	
			2-2,99								
			3-4,99								
≥5											
Type d'étude cas-témoins		Critères qualitatifs relatifs à l'étude				Fourchette	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources	
Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique										0-6
Relatives à plusieurs variations											
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>										<b>6,5</b>	

Annexe 38: Tableau des preuves expérimentales liées au gène *MSH2*.

<b><i>MSH2</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations				Points totaux	Score attribué	Sources	
		Default	Fourchette	Maximum	Nombre d'études				
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Yver et al., 2006)  (Kolodner and Marsischky, 1999) (Prolla et al., 1994) ("Tissue expression of MSH2 - Staining in kidney - The Human Protein Atlas," n.d., p. 2)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2		2	1			
	Expression	0,5	0 - 2		1	0,5			
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2					
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1						
	Organisme non humain	2	0 - 4						
Modèles	Lignées cellulaires	1	0 - 2	4					
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>								<b>2</b>	

Annexe 39: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *MSH2* et classification retenue.

<b><i>MSH2</i></b>				
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans
<b>Points assignés</b>	<b>6,5</b>	<b>2</b>	<b>8,5</b>	<b>NON</b>
<b>Classifications possibles</b>				
Preuves contradictoires (OUI/NON)				
<b>NON</b>				
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>				
<b>COMPATIBLE</b>				
<b>RESUMÉ</b>				
<p>Le gène <i>MSH2</i>, impliqué dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN, est connu pour une prédisposition au syndrome de Lynch.</p> <p>Les CCR associés à ce gène sont rares et font l'objet d'une publication rapportant des variations d'épissage et une variation faux-sens pathogène chez des patients atteints d'un syndrome de Lynch et présentant conjointement un CCR (<i>Therkildsen et al., 2016</i>). Les études fonctionnelles liées à ce gène demeurent en revanche manquantes.</p> <p>L'ensemble de ces arguments permet ainsi de justifier l'implication de ce gène dans la survenue de CCR héréditaires.</p>				

Annexe 40: Tableau des preuves génétiques liées au gène *MSH6*.

<b><i>MSH6</i></b>												
Types de preuves	Type de renseignements sur le cas	Point supplémentaire suggérés		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable	Sources			
		Études fonctionnelles	<i>De Novo</i>									
Preuves liées aux variations retrouvées	Variation engendrant une perte de fonction prouvée (1,5 point)	+0,5	+0,5	0-3 points (par variation)	5	8	8	12	(Therkildsen et al., 2016) (Yang et al., 2021) (Mendez and Atlasi, 2016) (Wagner et al., 2001) (Plaschke et al., 2002)			
	Autres types de variations (0,1 points)	+0,4	+0,4	0-1,5 point (par variation)								
Étude de coségrégation	Preuve de la ségrégation d'une variation au sein d'une ou plusieurs familles	Méthode de séquençage		Fourchette de notation	Nombre de cas	Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable				
		LOD	Séquençage ciblé du gène candidat							Exome/ Génome	0-3 points	
			Score total									
			2-2,99									
			3-4,99									
≥5												
<b>Etudes cas-témoins</b>												
Type d'étude cas-témoins	Critères qualitatifs relatifs à l'étude									Sources		
	Relative à une seule variation	1. Méthode de détection de la variation 2. Puissance 3. Biais et confusions 4. Signification statistique	Fourchette			Points totaux	Score attribué	Score maximal attribuable				
Relatives à plusieurs variations		0-6					12					
<b>Total des points liés aux preuves génétiques (Maximum 12 points)</b>												
<b>8</b>												

Annexe 41 : Tableau des preuves expérimentales liées au gène *MSH6*.

<b><i>MSH6</i></b>									
Types d'étude expérimentale	Type de preuve	Recommandations			Points totaux	Score attribué	Sources		
		Default	Fourchette	Maximum				Nombre d'études	
Fonction du gène ou de sa protéine	Fonction biochimique	0,5	0 - 2	2	1	0,5	2	(Geng et al., 2012) (Clark et al., 2000) (Geng et al., 2012) (Yang et al., 2021) ("Tissue expression of MSH6 - Staining in kidney" - The Human Protein Atlas," n.d.)	
	Interaction protéique	0,5	0 - 2		2				1
	Expression	0,5	0 - 2		2				1
Altération fonctionnelle	Cellules du patient	1	0 - 2	2					
	Cellules non issues du patient	0,5	0 - 1						
Modèles	Organisme non humain	2	0 - 4	4					
	Lignées cellulaires	1	0 - 2						
	Sauvetage chez l'humain	2	0 - 4						
	Sauvetage sur un modèle non humain	2	0 - 4						
Sauvetage	Sauvetage sur des lignées cellulaires	1	0 - 2	4					
	Sauvetage sur des cellules issues du patient	1	0 - 2						
<b>Total des points liés aux preuves expérimentales (Maximum 12 points)</b>							<b>2</b>		

Annexe 42: Tableau récapitulatif des preuves liées au gène *MSH6* et classification retenue.

<b><i>MSH6</i></b>												
Critères	Preuves génétiques (0-12 points)	Preuves expérimentales (0-6 points)	Points totaux (0-18)	Réplication dans le temps								
<b>Description</b>	Cas index, études de coségrégation ou études cas-témoins en faveur d'une association gène-pathologie	Preuves expérimentales en faveur d'une association gène-pathologie	Somme des points liés aux preuves génétiques et expérimentales	≥ 2 publications espacées d'au moins 3 ans								
<b>Points assignés</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>OUI</b>								
<b>Classifications possibles</b>												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Limité</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">0,1 – 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Compatible</td> <td style="text-align: center;">7 – 11</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Fort</td> <td style="text-align: center;">12 -18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Prouvé</td> <td style="text-align: center;">12-18 ET réplication dans le temps</td> </tr> </table>					Limité	0,1 – 6	Compatible	7 – 11	Fort	12 -18	Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps
Limité	0,1 – 6											
Compatible	7 – 11											
Fort	12 -18											
Prouvé	12-18 ET réplication dans le temps											
<b>Preuves contradictoires (OUI/NON)</b>												
<b>NON</b>												
<b>CLASSIFICATION RETENUE</b>		<b>COMPATIBLE</b>										
<b>RESUMÉ</b>												
<p>Le gène <i>MSH6</i>, impliqué dans les réparations de mésappariements base-base, des insertions/délétions et par extension dans la prévention des erreurs de réplication de l'ADN, est connu pour une prédisposition au syndrome de Lynch.</p> <p>Les CCR associés à ce gène sont rares et font l'objet de publications rapportant essentiellement des variations trouquantes chez des patients atteints d'un syndrome de Lynch et présentant conjointement un CCR (<i>Therkildsen et al., 2016 ; Yang et al., 2021 ; Mendez and Atlas, 2016 ; Wagner et al., 2001 ; Plaschke et al., 2002</i>).</p> <p>Les études fonctionnelles liées à ce gène demeurent en revanche manquantes.</p>												

## *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



## Résumé

**Introduction :** Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent à ce jour près de 2% des cancers à l'échelle mondiale. Près de 5 à 8% de ceux-ci sont dus à des facteurs héréditaires et sont transmis selon un mode autosomique dominant. Plusieurs gènes sont considérés comme responsables de formes familiales de CCR, à savoir *VHL*, *MET*, *FH*, *FLCN* et *SDHB*, faisant l'objet d'un consensus au sein du réseau national français PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein) puisqu'ils font l'objet d'un panel de gènes utilisés en routine pour le diagnostic étiologique de formes héréditaires des CCR. Néanmoins, ces gènes ne parviennent à expliquer qu'un nombre infime de cas de CCR chez des patients présentant pourtant un phénotype et une histoire familiale évocateurs.

**Objectif :** Identifier de potentiels nouveaux gènes pouvant être en lien avec la survenue de CCR héréditaires via une revue de la littérature et mesurer leurs implications avec la pathologie.

**Matériels et méthodes :** Les gènes identifiés via les données de la littérature ont été hiérarchisés via les critères ClinGen émanant de l'ACMG-AMP (American College of Medical Genetics- Association for Molecular Pathology) pour pouvoir mieux statuer sur leur lien dans la survenue des CCR héréditaires. Ces critères sont subdivisés en deux grandes catégories : les preuves génétiques (12 points) et preuves expérimentales (6 points), pour un total de 18 points. Les preuves récoltées permettent une stratification en différentes catégories afin d'établir le lien du gène avec la pathologie (lien limité, compatible, fort ou prouvé).

**Résultats :** Quatorze gènes candidats ont pu être identifiés. Quatre gènes, à savoir *MITF*, *PTEN*, *SDHA* et *SMARCB1*, semblent avoir un lien prouvé dans la survenue de CCR constitutionnels. Les gènes *CDKN2B*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PBRM1*, *SDHC* et *TMEM127* ont un lien compatible avec la survenue de lésions rénales héréditaires. Les gènes *CDC73*, *NBR1* et *SDHD* ont, selon la classification réalisée, un lien limité dans la survenue de CCR héréditaires syndromiques ou non syndromiques.

**Conclusion :** Les critères ClinGen ont pu constituer un outil fiable pour la hiérarchisation des gènes candidats précédemment identifiés. Néanmoins, ceux-ci se basent sur les données de la littérature dont les ressources peuvent être limitées pour un gène donné. Il semble cependant que les CCR héréditaires soient plus retrouvés dans des pathologies syndromiques : en effet, les lésions rénales cancéreuses isolées restent très sporadiques dans la littérature. Cet outil a pu nous permettre d'identifier plusieurs gènes candidats pouvant faire l'objet d'un panel destiné au diagnostic étiologique.

**Mots-clés :** Cancer du rein héréditaire, CCR, syndromique, isolé, ACMG-AMP, ClinGen.