

# Implication des gènes associés à la crête neurale céphalique dans le développement et les formes cliniques des fentes labio-alvéolo-palatines (FLAP)

NASSIF A.<sup>1,2,3,4</sup>, Vi-Fane B.<sup>2,3,4</sup>, Garrec P. V.<sup>2, 3, 4</sup>, Jordan L.<sup>3</sup>, Fournier B.<sup>1,3</sup>



1 Université Paris Cité, UFR d'Odontologie, Département de sciences biologiques orales  
 2 Service d'Odontologie et d'Orthopédie Dentofaciale, Hôpital Universitaire la Pitié Salpêtrière  
 3 Centre de référence des maladies rares orales et dentaires (O-rares), Hôpital Universitaire Rothschild, Paris, France  
 4 Centre de compétences des maladies rares orales et dentaires, Hôpital Universitaire la Pitié Salpêtrière, Paris, France



## Introduction et objectifs

Les fentes labio-alvéolo-palatines (FLAP) représentent une entité clinique avec des phénotypes cliniques très variables. Ces pathologies de la morphogénèse crâniofaciale figurent parmi les malformations les plus fréquentes. La crête neurale céphalique (CN) est au cœur de l'appareil pharyngé et de ses dérivés. Cette structure embryonnaire transitoire est essentielle à la formation des structures anatomiques touchées par les FLAP.

### Fente Labiale (FL)

### Fente Alvéolaire (FA)

### Fente Palatine (FP)

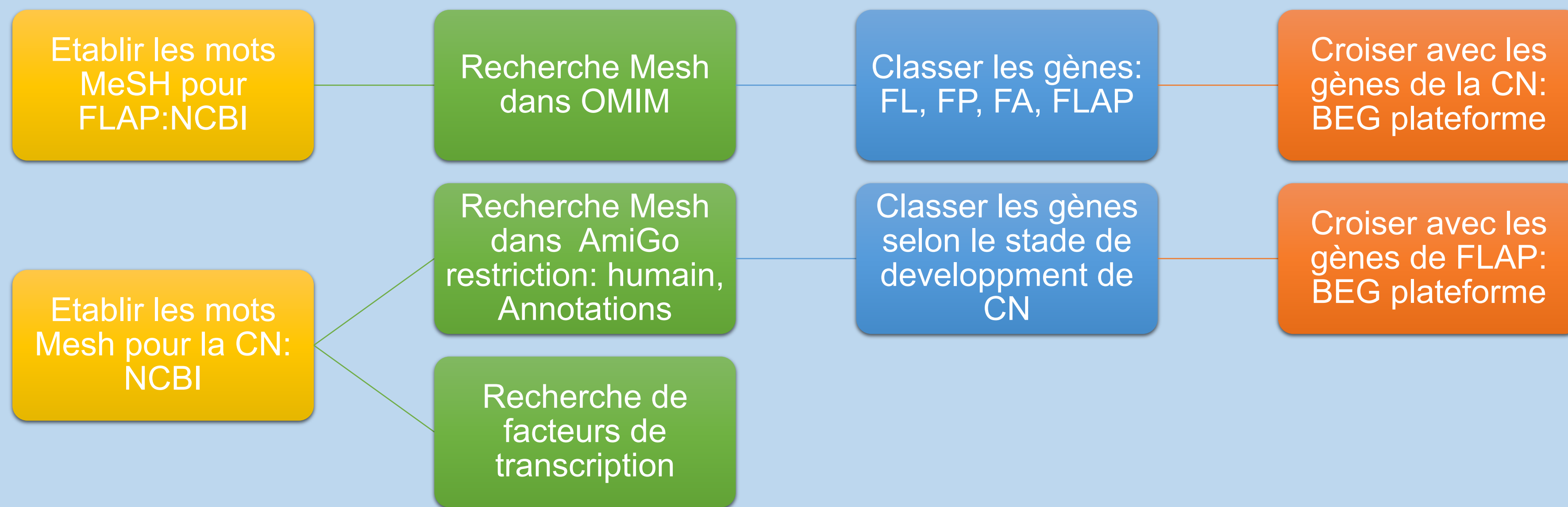
### Fente totale Labio-Alvéolo-Palatine (FLAP)



**L'objectif** de ce travail est d'identifier l'implication des gènes de la CN dans les FLAP. Il vise à comprendre le lien qui pourrait exister entre la CN et les FLAP. L'objectif ultime est de mieux comprendre ces malformations, leurs principes physiopathologiques, leurs causes génétiques et de pouvoir dans l'avenir proposer un diagnostic prénatal ciblé.

## Méthodes: Collection et analyse de données

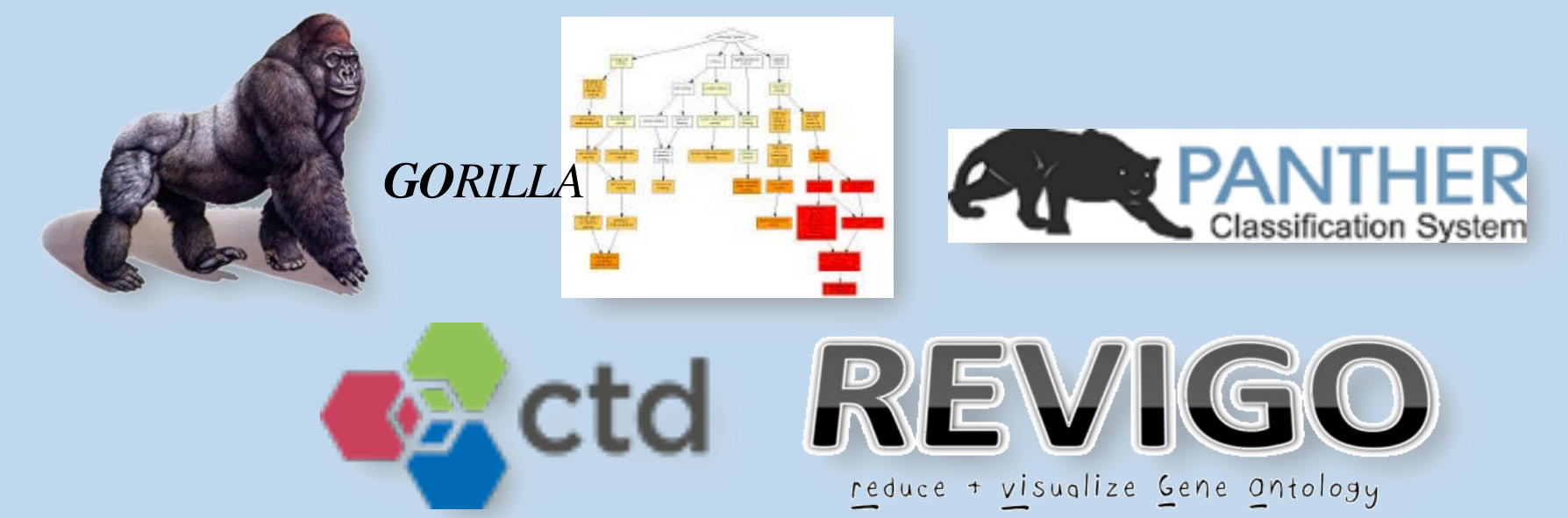
### 1. Protocole de l'étude



### 2. Collection de données



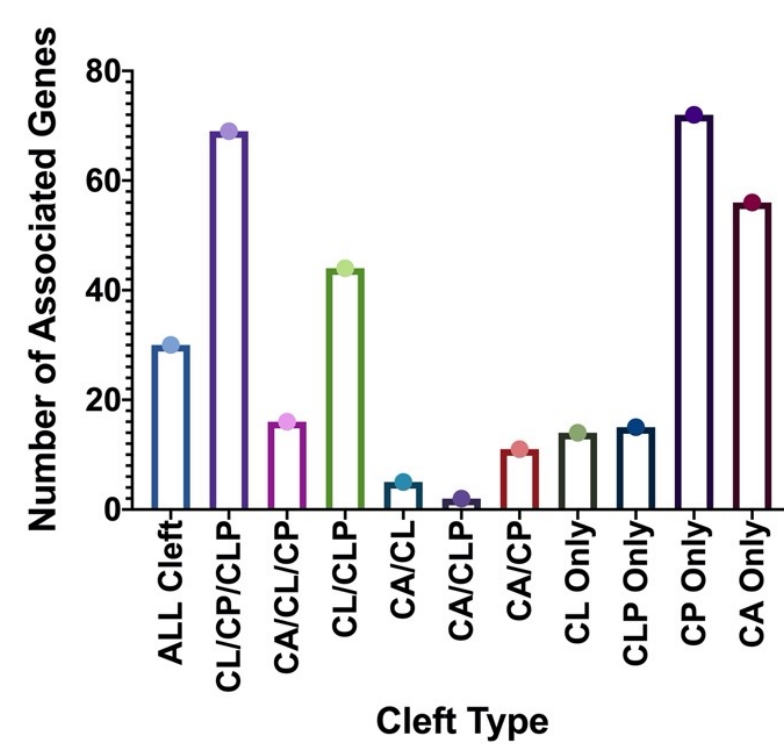
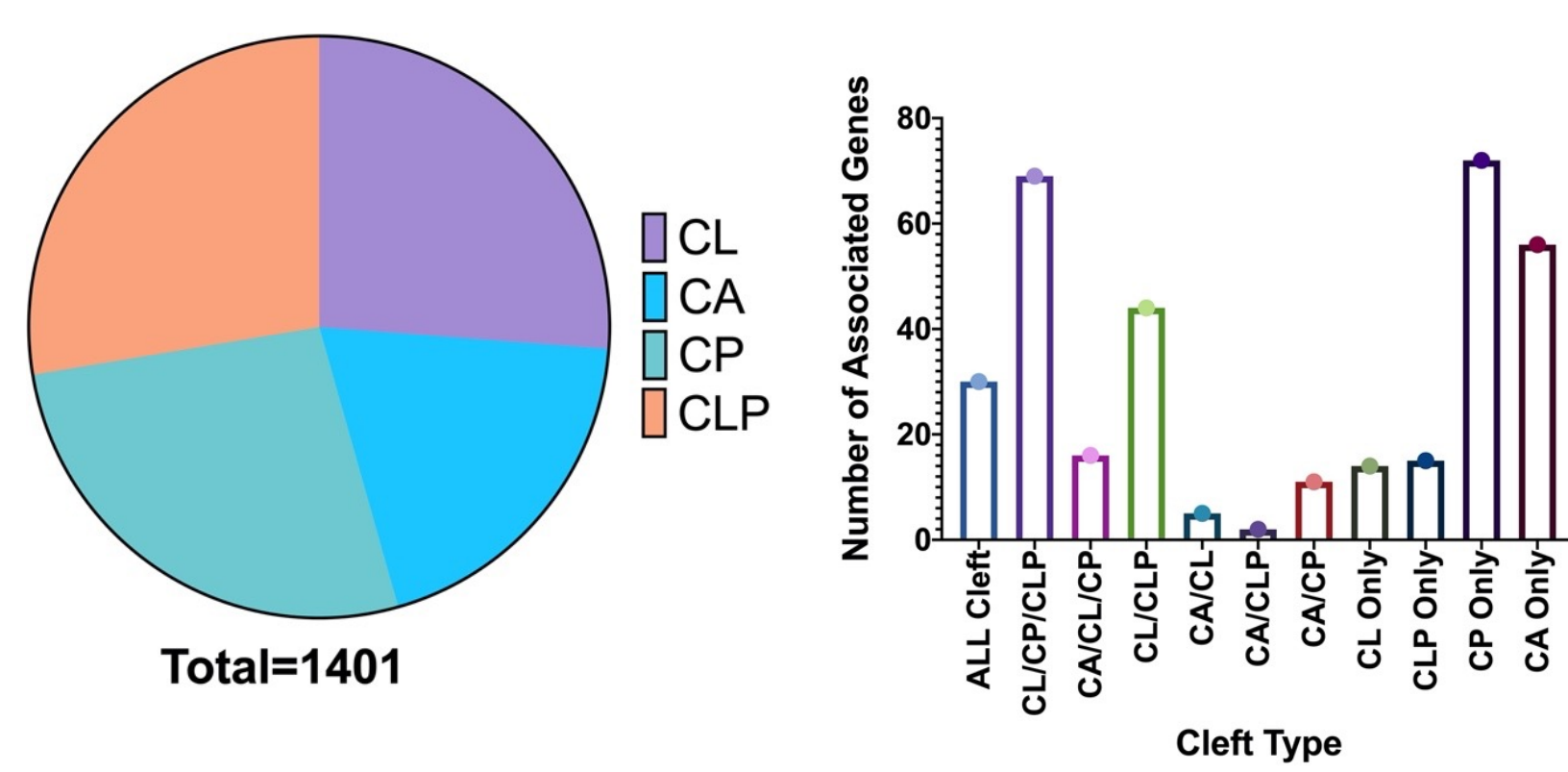
### 3. Analyse de données générées



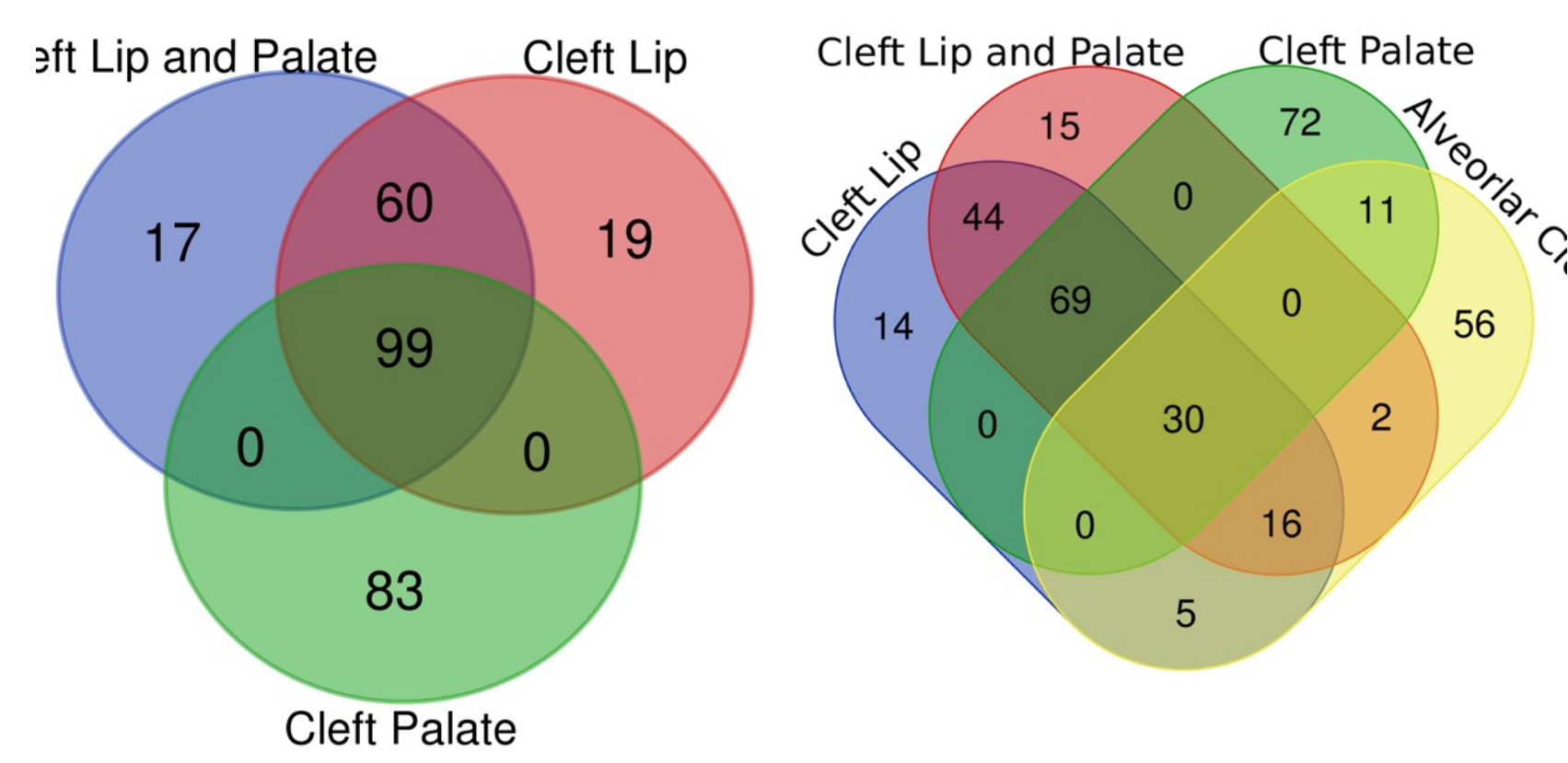
- Identifier l'implication des gènes associés à la CNC dans les FLAP.
- L'implication de ces gènes dans le phénotype et la forme clinique de la fente.
- Étudier l'impact environnemental sur les gènes impliqués dans les FLAP et les CN.

## Résultats

### FLAP: Gènes impliqués, Voies de développement, répartition



Identification des gènes associés à une forme isolée ou associée de FLAP et aux CN.

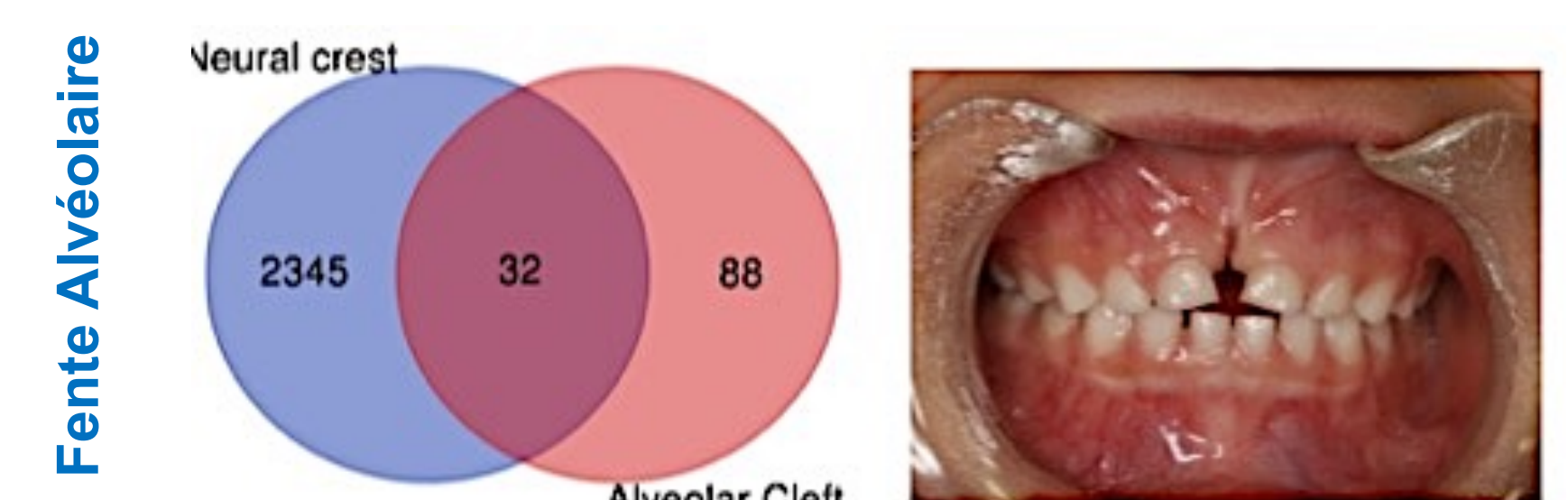


1401 phénotypes/maladies sont liés aux FLAP  
 FL :367, FP :375, FLP :387, FA :272  
 269 gènes liés aux FLAP syndromiques et non syndromiques

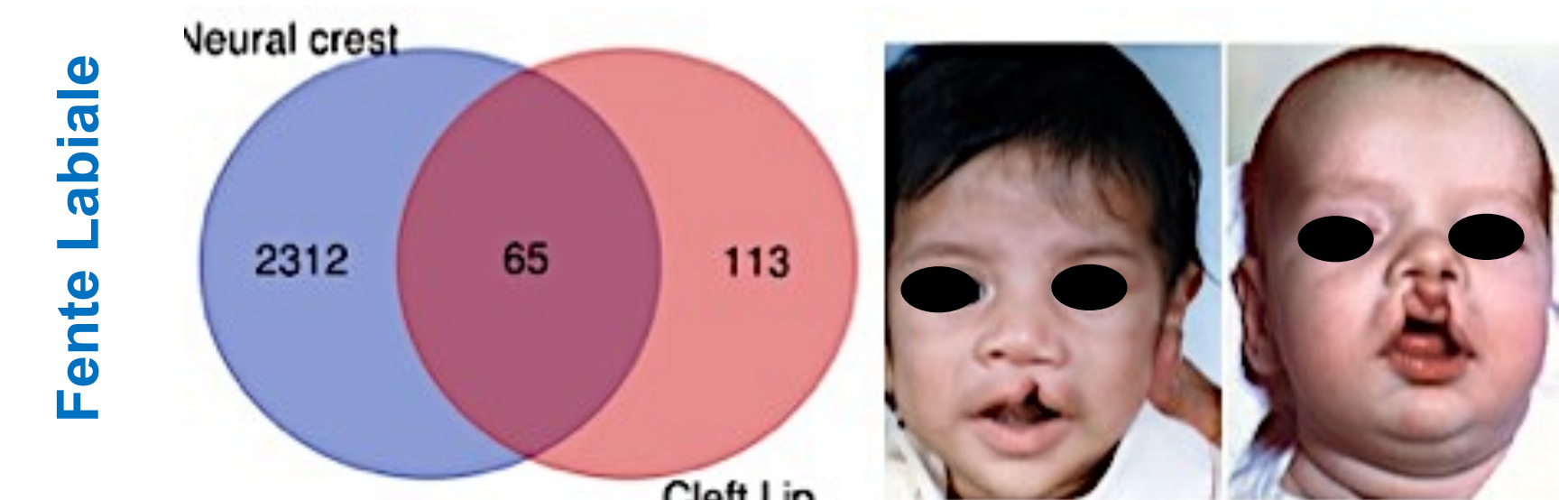
### Gènes impliqués dans les FLAP en lien avec la CN (Gènes communs CN-FLAP)

Fente Alvéolaire	Fente Labiale	Fente Palatine
32 gènes communs	65 gènes communs	58 gènes communs
- Ils représentent 38,4% de gènes liés à l'apparition des FA isolées ou associées	- Ils représentent 36,5% de gènes liés à l'apparition des FL isolées ou associées	- Ils représentent 31,8% de gènes liés à l'apparition des FP isolées ou associées
- 266 processus biologiques	- 183 processus biologiques	- 100 processus biologiques
- 18 voies de signalisation: Wnt, Cadherine, Angiogenèse, Shh, intégrine, Fgf, Tgf-beta	- 29 voies de signalisation: Wnt, Angiogenèse, Shh	- 58 voies de signalisation: Wnt, Angiogenèse

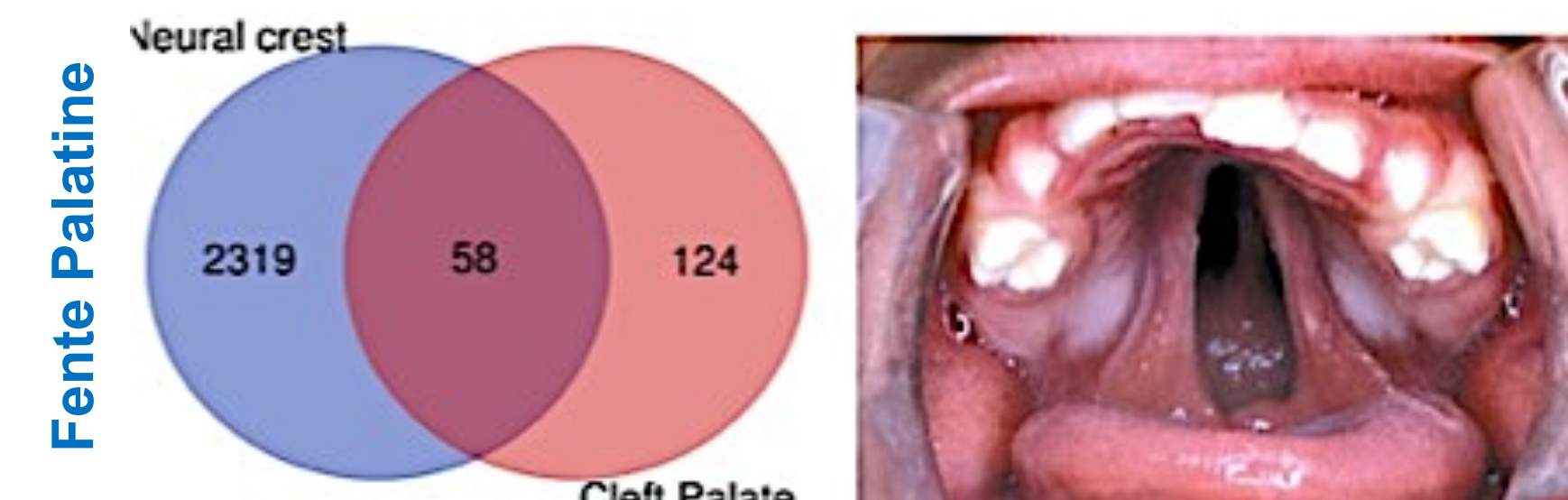
### Gènes impliqués dans les FLAP en lien avec la CN



Le développement du tube neural: (INTU-C2CD3-TGFB1-DVL1)  
 Fermeture du tube neural: (DVL1 - WNT5A - GRHL3 - FZD2)  
 Développement des CN: (CYP26C1 - EDNRA - FOXC2)

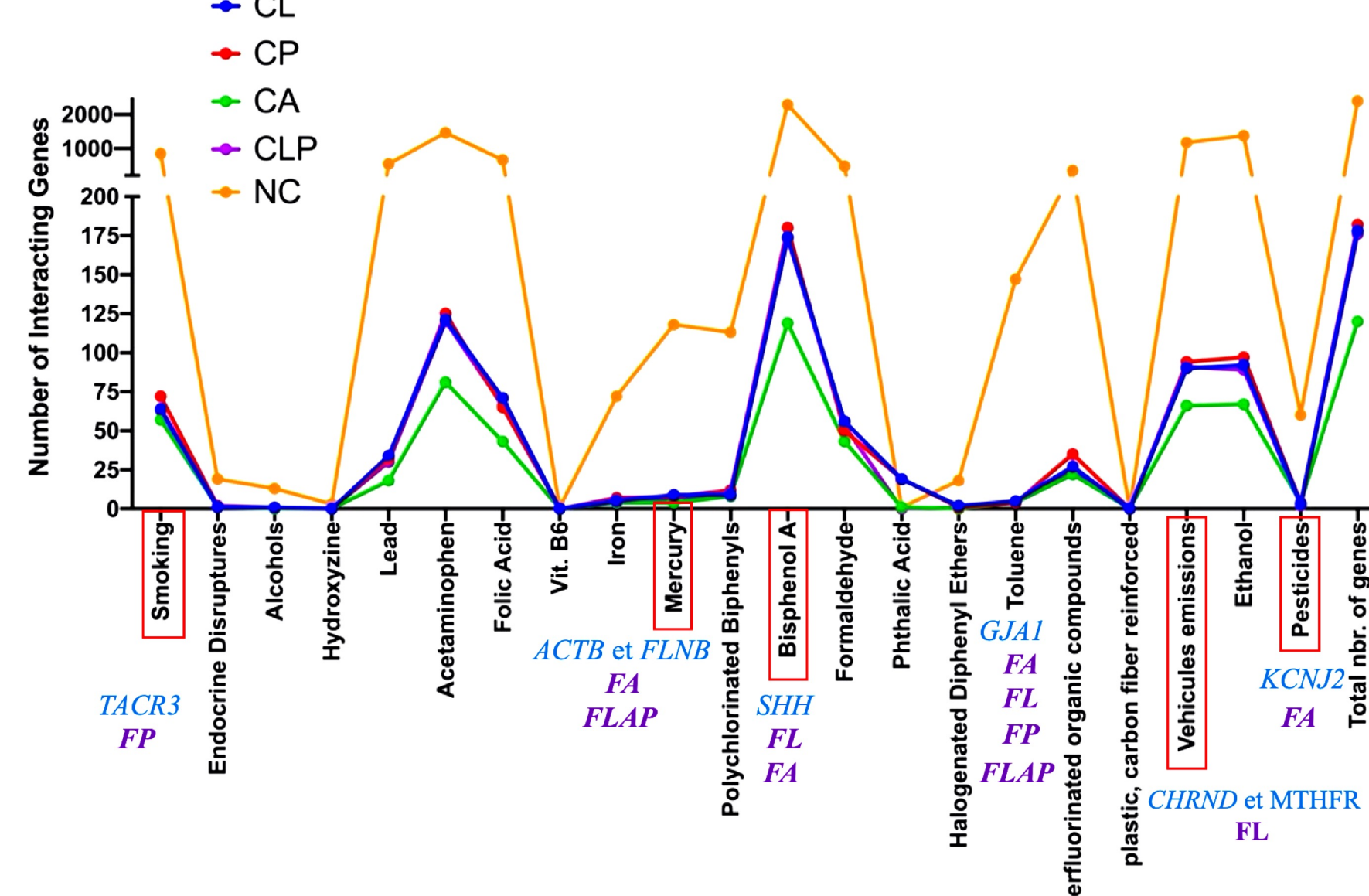


Modelage dorso/ventral du tube neural : (GLI3 - GLI2 -PTCH1 - TBC1D3),  
 Fermeture du tube neural: (MTHFR - CC2D2A - SUFU -IFT172 - STIL - ZEB2 - PTCH1 - IFT57 - RPS7 - GRHL3, DVL1 - WNT5A - GRHL3 - DVL3).  
 Développement du tube neural : (PHGDH - INTU - C2CD3 -STIL - DVL1).



La fermeture du tube neural: (MTHFR-CC2D2A - TWIST1 -TGFB2 - SKI - IFT172 - STIL - ZEB2 - RPS7-GRHL3-DVL1-DVL3-WNT5A).

### FLAP et CN : L'impact environnemental



l'impact de certains facteurs environnementaux sur les gènes impliqués dans La CN et les FLAP

## Conclusion et Perspectives

L'implication de CN est directe dans 30-40% des cas génétiques de FLAP et essentiellement par la voie Wnt non-canonique. Il existe des domaines de signalisation distincts des CN-FLAP et FLAP isolées. La voie Wnt semblerait être la voie la plus affectée dans les différentes formes cliniques de FLAP. Il existe des voies de signalisation exclusive à des formes isolées: Voie CCKR pour les FA.

**Perspectives:** étudier les voies de signalisation des gènes non liés aux CN, les domaines de signalisation limitée à une forme clinique isolée de FLAP et en fin l'impact environnemental et notamment l'exposition maternelle pendant la grossesse.