



Bases de génétique

A destination des familles

Association Les P'tits Dômes

12 juin 2024

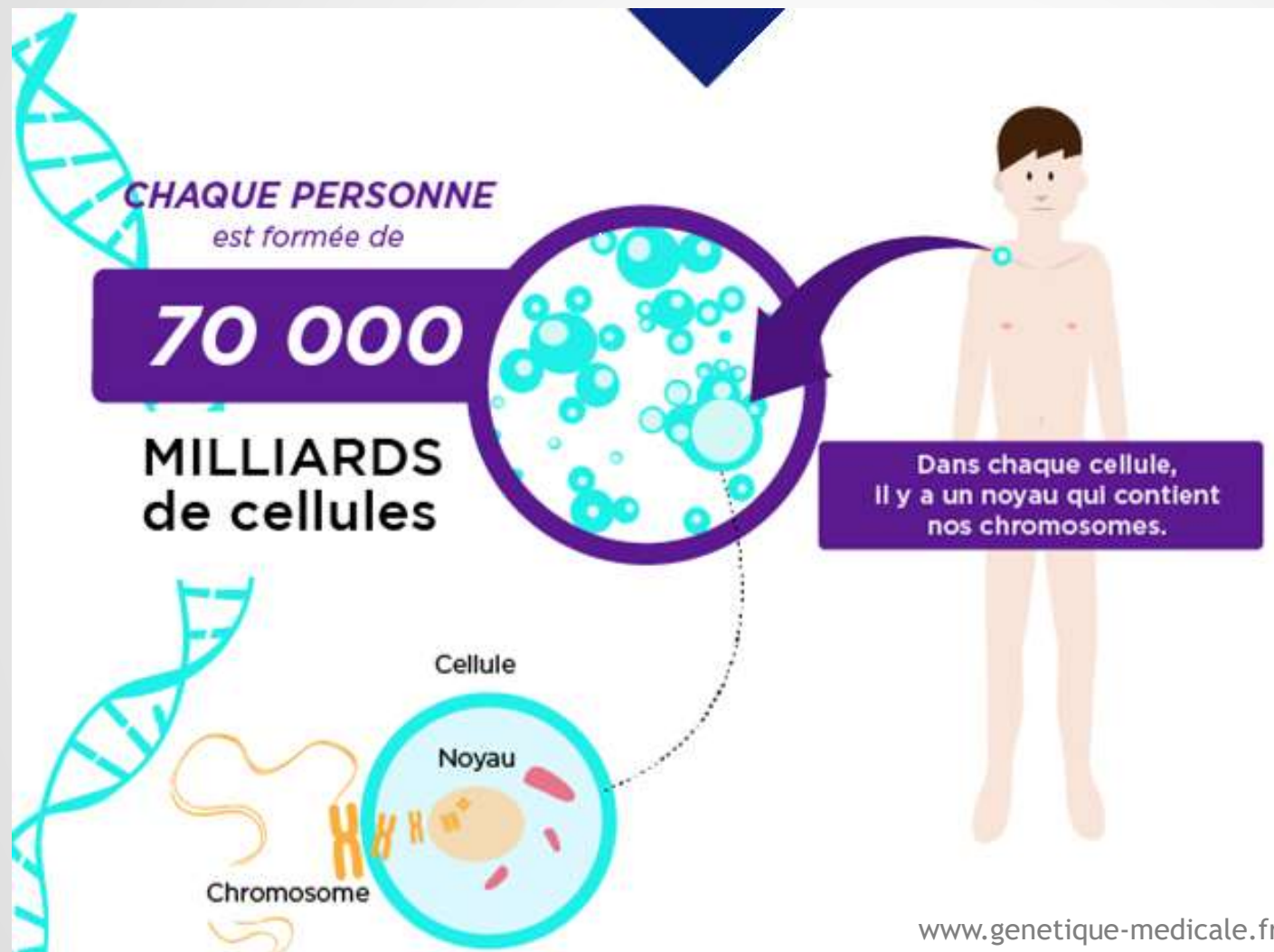
lesptitsdomes.org



Au programme ce soir

- ▶ Rôle de l'ADN
- ▶ Concept de maladie génétique
- ▶ Reproduction/hérédité
- ▶ Actualités

Où se trouve notre ADN ?



→ Dans le noyau de chacune de nos cellules

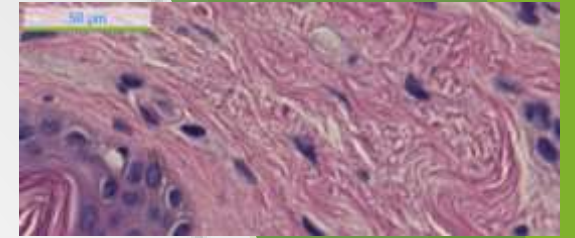
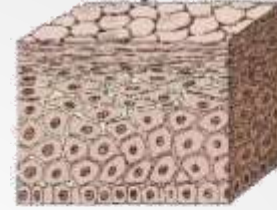
Nos cellules ?

Unité de base de la vie qui constitue les « briques » de tout organisme.

Il en existe différents types, qui forment ensemble des tissus, et remplissent ensemble des fonctions biologiques.

Visibles au microscope, les cellules sont composées d'un noyau qui contient l'ADN, d'un cytoplasme et sont limitées par une membrane.

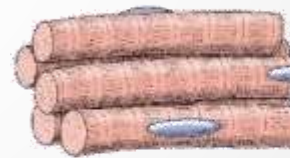
Tissu épithélial



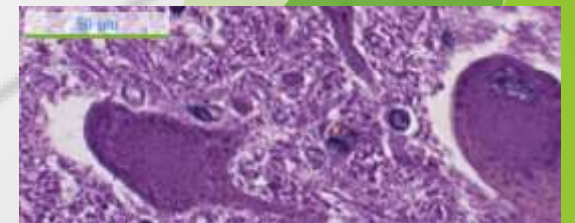
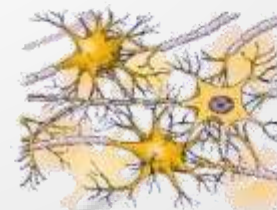
Tissu conjonctif et de soutien



Tissu musculaire

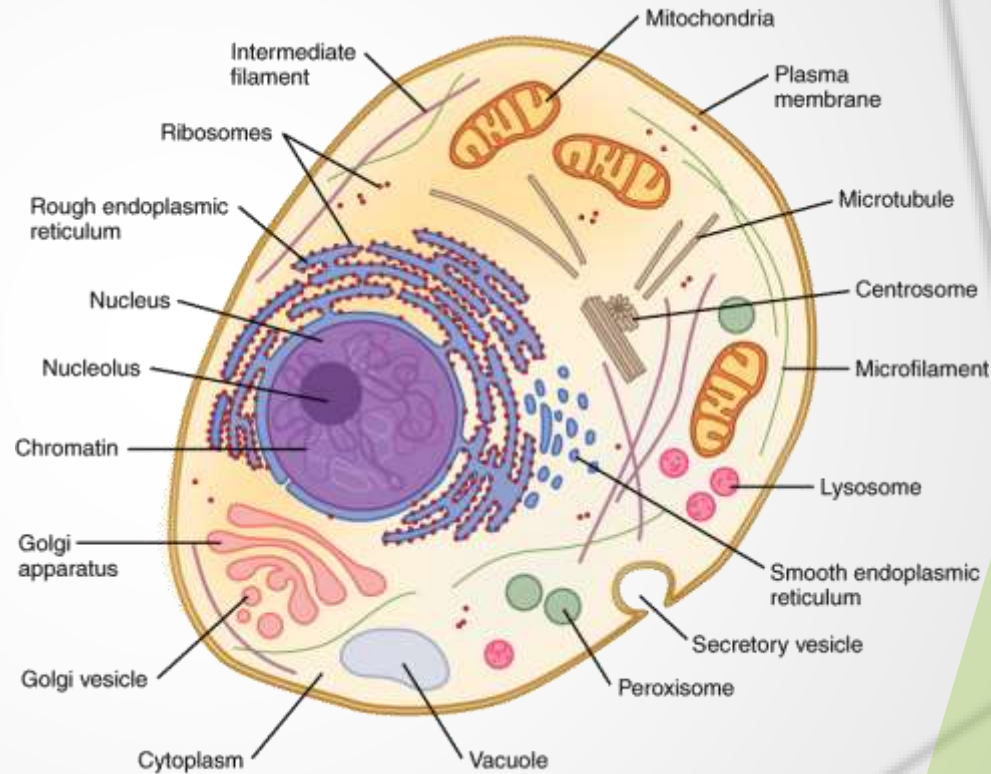


Tissu nerveux



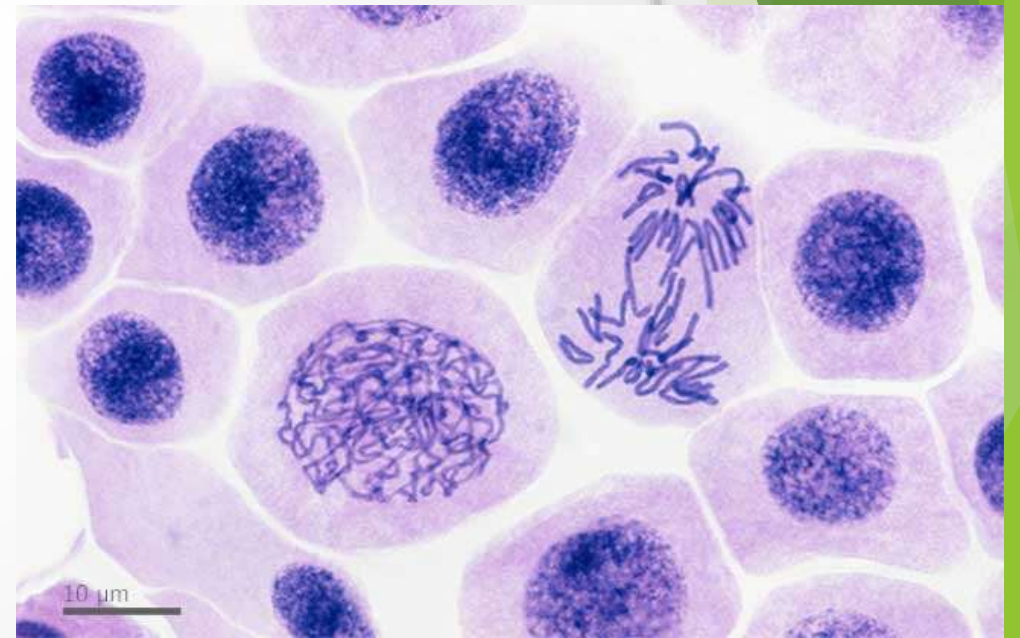
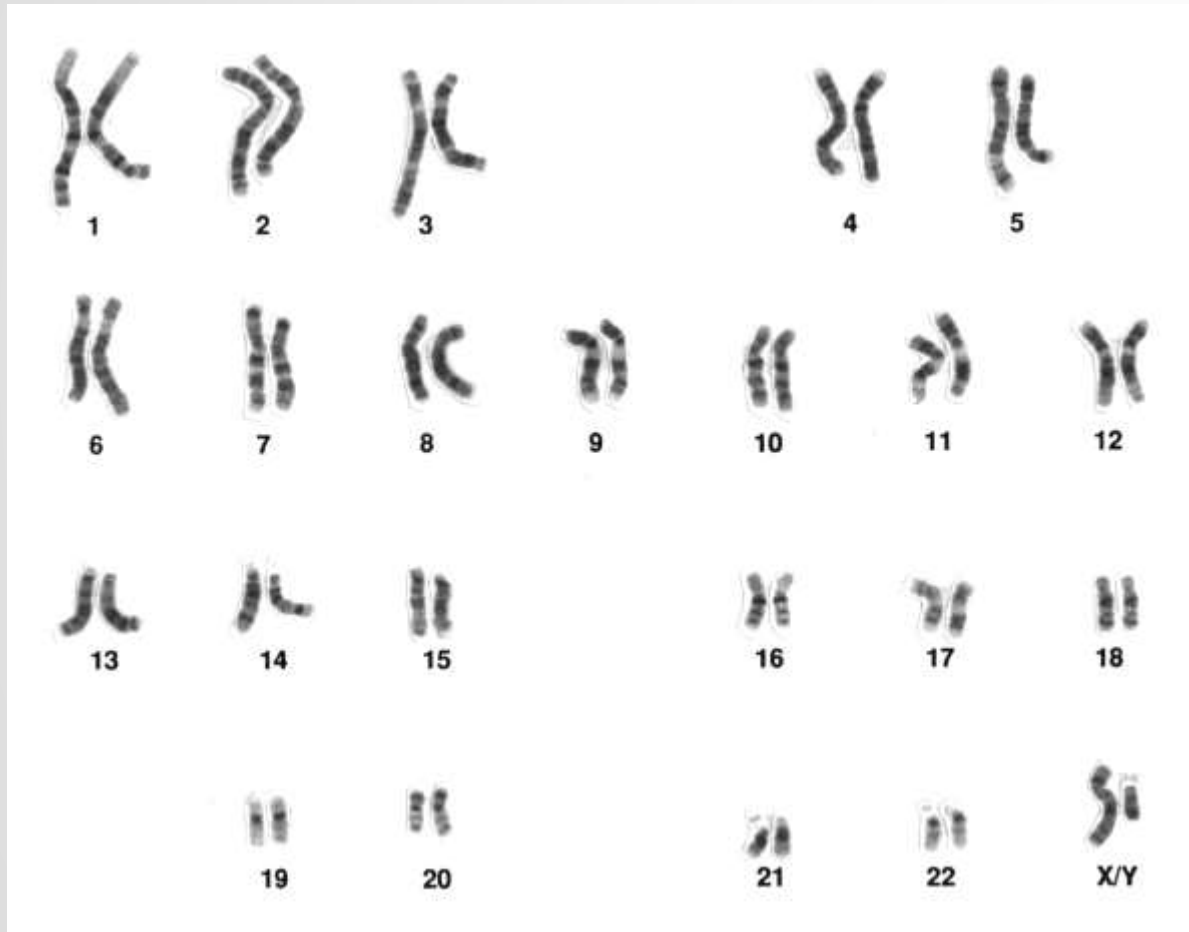
Comment marche une cellule ?

- Structure de base
 - Membrane, cytoplasme, micro tubules, noyau (qui renferme l'ADN nucléaire) ...
- Fonction de base
 - Cycle cellulaire (centrosome, microfilaments ...)
 - Production de biomolécules (reticulums endoplasmiques, golgi ...)
 - Recyclage (lysosome, peroxysome..)
 - Production d'énergie (mitochondries, qui contiennent l'ADN mitochondrial)
- Elle exécute un programme spécifique, codé dans le noyau (ADN)



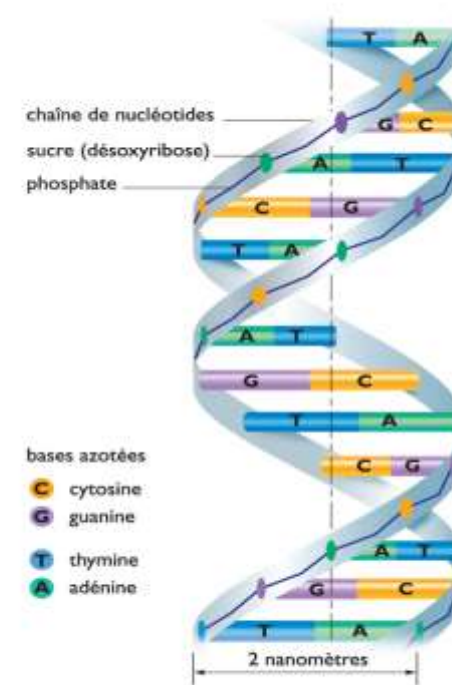
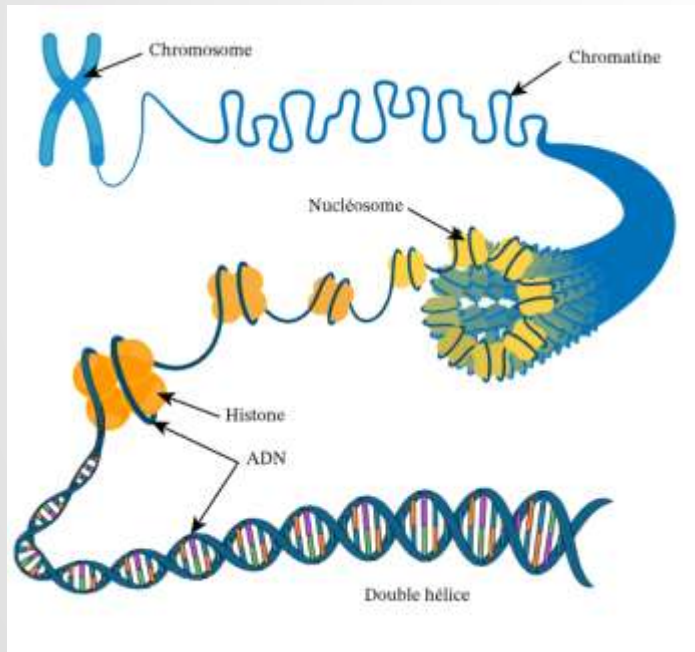
Wikimedia commons

Les chromosomes



La séquence d'ADN

- ▶ Longueur totale de l'ADN dans 1 cellule = 2m vs taille noyau = $5\mu\text{m} = 0,000005\text{ m}$
- ▶ 3,2 Gb = 3 200 000 000 paires de bases (= base azotée = nucléotide = « lettres »)
- ▶ 22 000 gènes



Un gène, à quoi ça sert ?

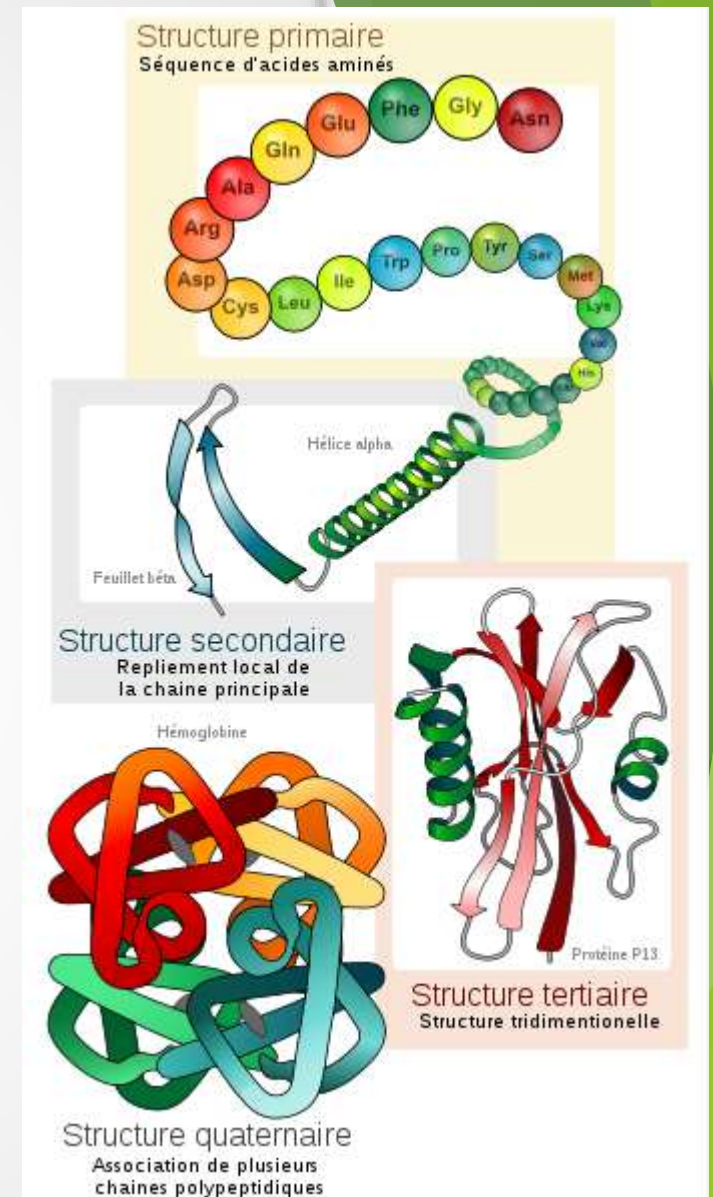
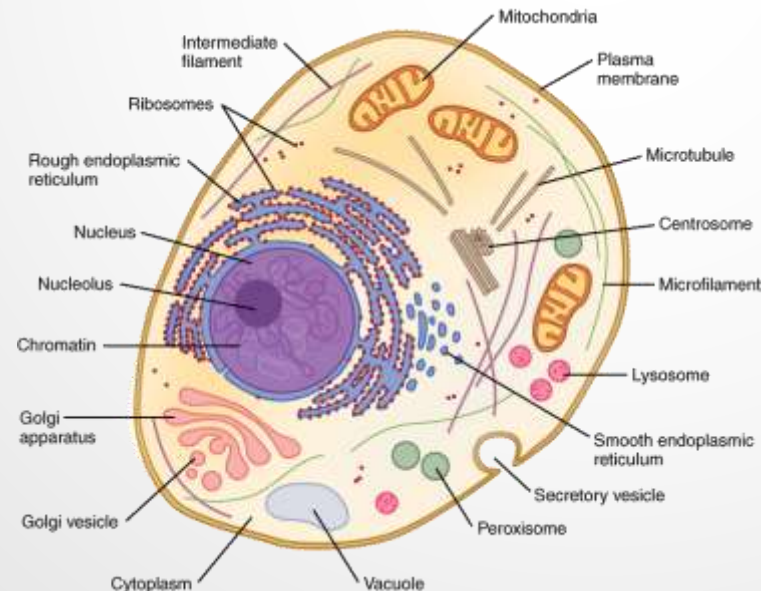
- Mode d'emploi, notice
- Pour fabriquer les constituants du corps humains = les protéines
- Exemples :
 - Protéines du sang : hémoglobine, albumine, anticorps
 - Hormones
 - Enzymes : permettent de nombreuses réactions chimiques
 - Structure du corps humain : collagène, élastine, fibres musculaires (myosine)
 - Fonctionnement cérébral : neurotransmetteurs
 - Et bien d'autres

Tout ce qui nous compose a son mode d'emploi stocké dans l'ADN



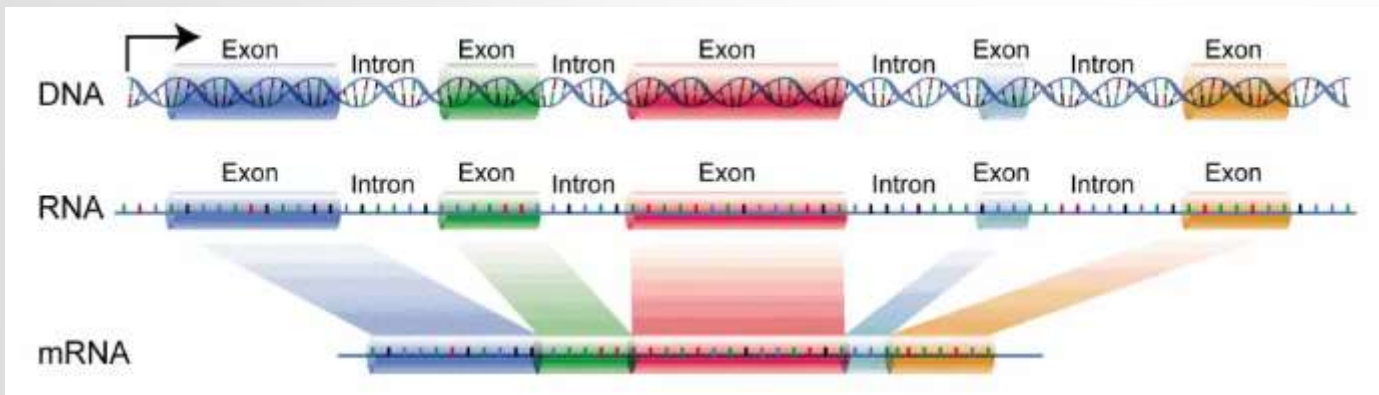
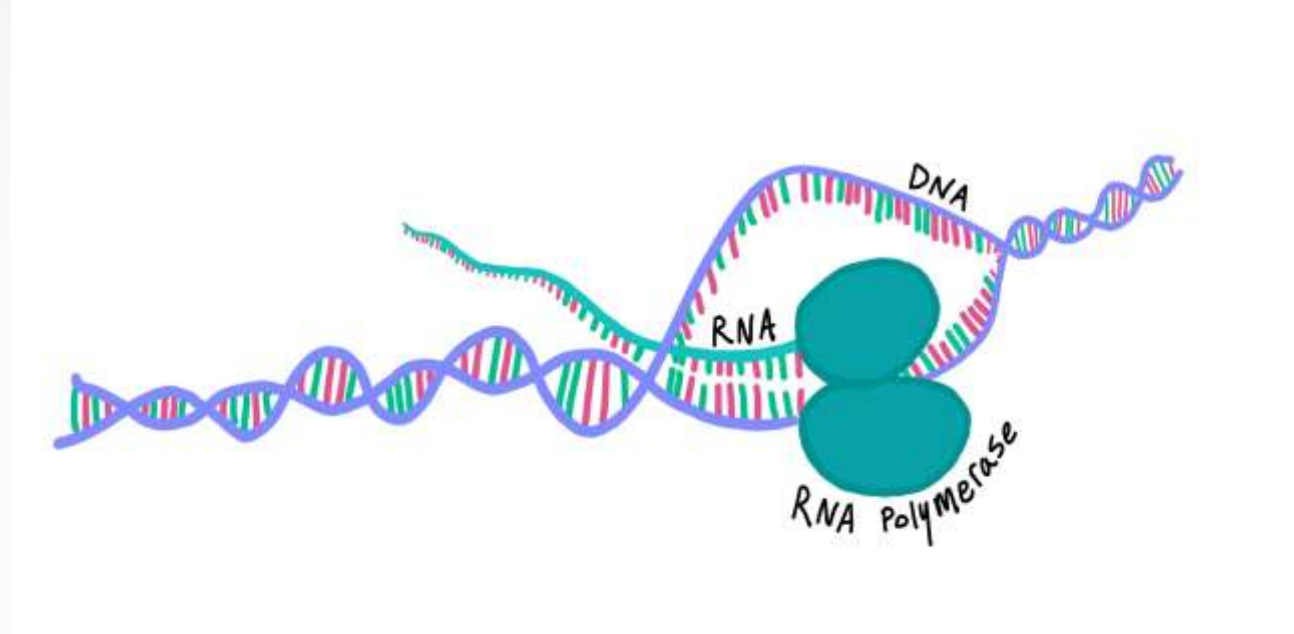
Du gène à la protéine

- ▶ Un gène = une suite de bases azotées (A,T,G,C) = ADN
 - ▶ Stocké dans le noyau
- ▶ Une protéine = une suite d'acides aminés
 - ▶ Fabriquée dans le cytoplasme
- ▶ Un messenger = ARNm
 - ▶ Transporte l'information génétique du noyau vers le cytoplasme



Transcription

- Fabrication de l'ARNm = on recopie le gène voulu



= épissage

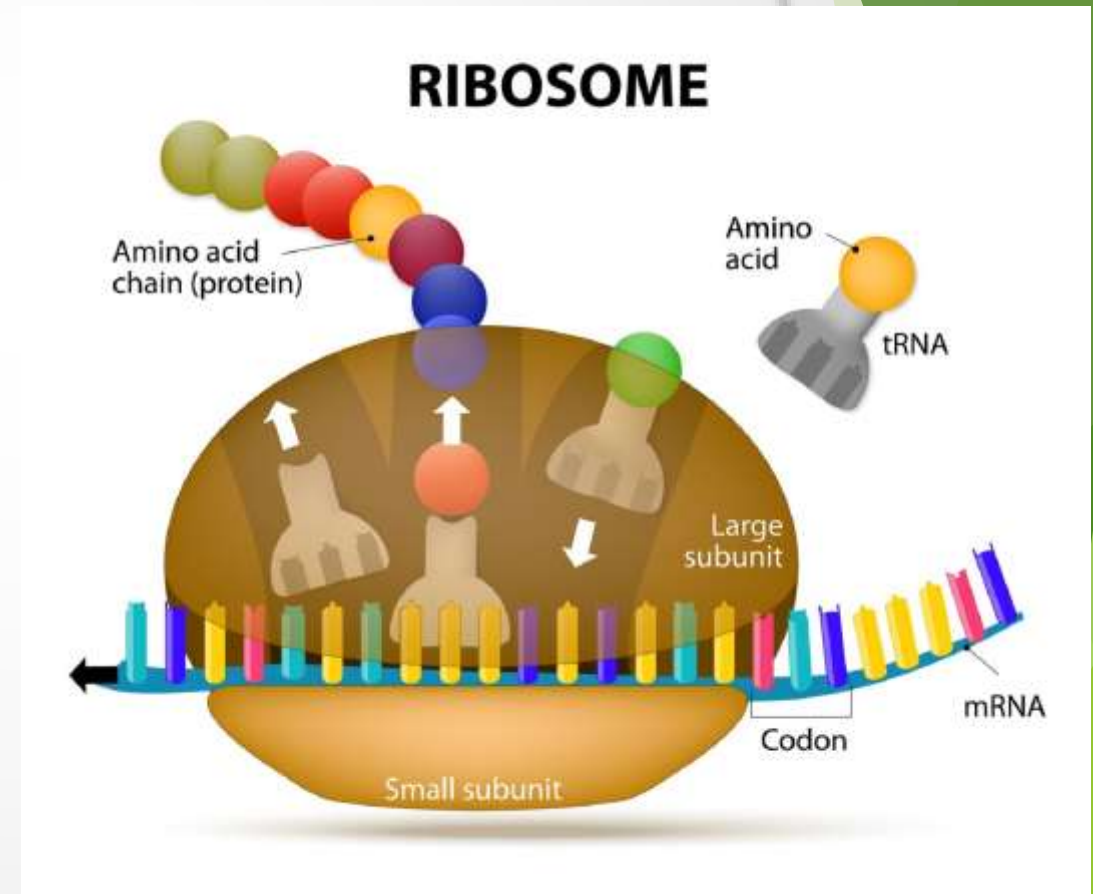
Les introns sont jetés

Traduction

- L'ARNm sert de modèle pour fabriquer la protéine (chaîne d'acides aminés)
- 3 nucléotides → 1 acide aminé

Le code génétique												
		Deuxième nucléotide										
		U		C		A		G				
Premier nucléotide	U	UUU	phényl-alanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	Troisième nucléotide	U	
		UUC		UCC		UAC		UGC			C	
		UUA	leucine	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP		A	
		UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane		G	
	C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine		U	
		CUC		CCC		CAC		CGC			C	
		CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA			A	
		CUG		CCG		CAG		CGG			G	
	A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine		U	
		AUC		ACC		AAC		AGC			C	
		AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine		A	
		AUG	méthionine	ACG		AAG		AGG			G	
	G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine		U	
		GUC		GCC		GAC		GGC			C	
		GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA			A	
		GUG		GCG		GAG		GGG			G	

La « pierre de rosette » de la génétique

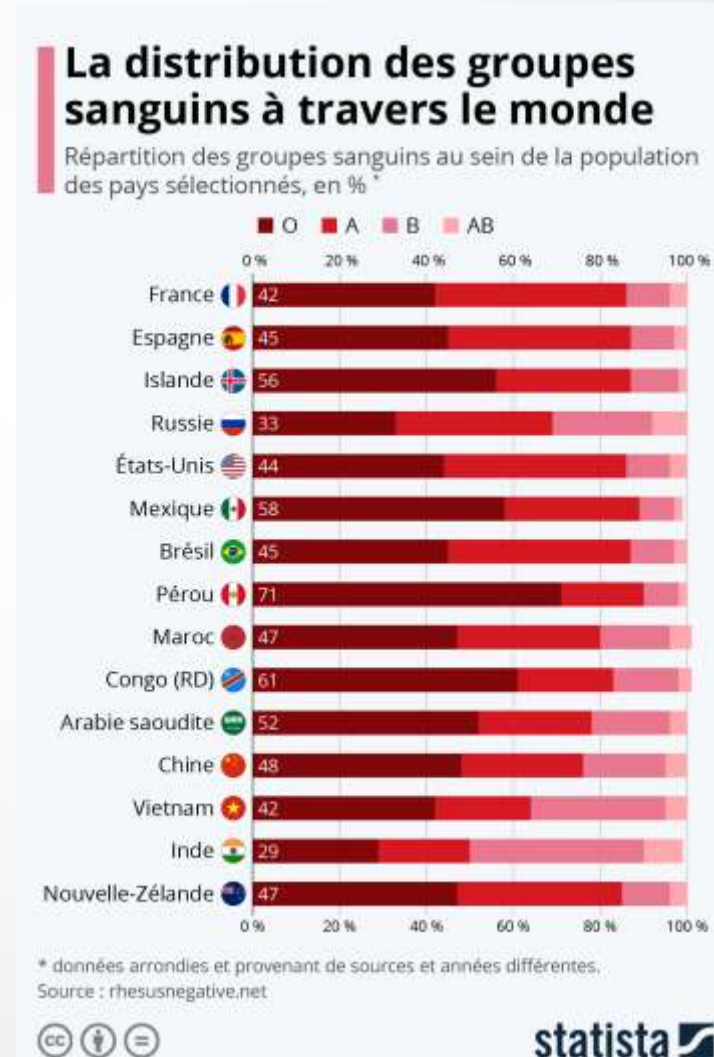


Quelques chiffres clés ...

- ▶ La séquence du génome humain compte ~3 milliards de paires de bases
- ▶ ~22 000 gènes identifiés, segmentés en 8-9 exons/gène en moyenne :
soit 3% du génome
- ▶ 5 000 gènes sont associés à une maladie génétique
- ▶ L'ADN codant représente 1,3% du génome
- ▶ Entre deux individus :
1 millions de différences ... et 3 milliards de points communs !

Variabilité du génome humain

exemple des groupes sanguins



		GROUPE SANGUIN DU DONNEUR							
		O-	O+	B-	B+	A-	A+	AB-	AB+
GROUPE SANGUIN DU RECEVEUR	AB+	+	+	+	+	+	+	+	+
	AB-	+		+		+		+	
	A+	+	+			+	+		
	A-	+				+			
	B+	+	+	+	+				
	B-	+		+					
	O+	+	+						
	O-	+							

Une maladie génétique, c'est quoi ?

- ▶ « maladie » = symptômes
- ▶ « génétique » = lié à l'ADN

Modification ADN

« Erreur dans le mode d'emploi »

Altération protéine
« défaut de fabrication »
pas fabriquée
moins fabriquée
mal fabriquée

Symptômes

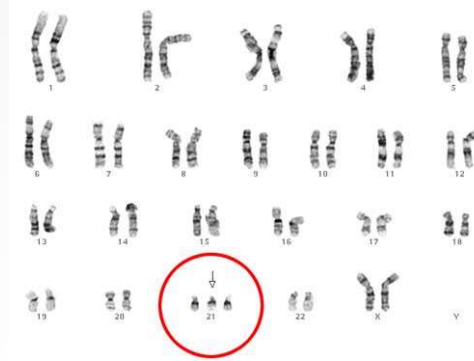
« problème de santé »
« handicap »

**Altération d'une fonction
du corps humain**
« la protéine ne marche pas »

Les différentes façons d'altérer l'ADN

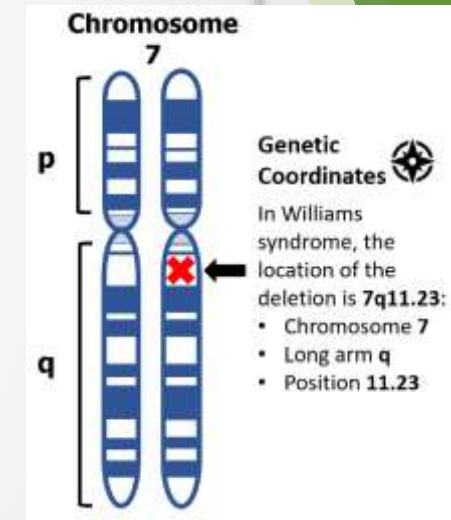
- ▶ Anomalie de nombre de chromosome

- ▶ Ex : trisomie 21



- ▶ Perte ou gain d'un morceau de chromosome (délétion duplication)

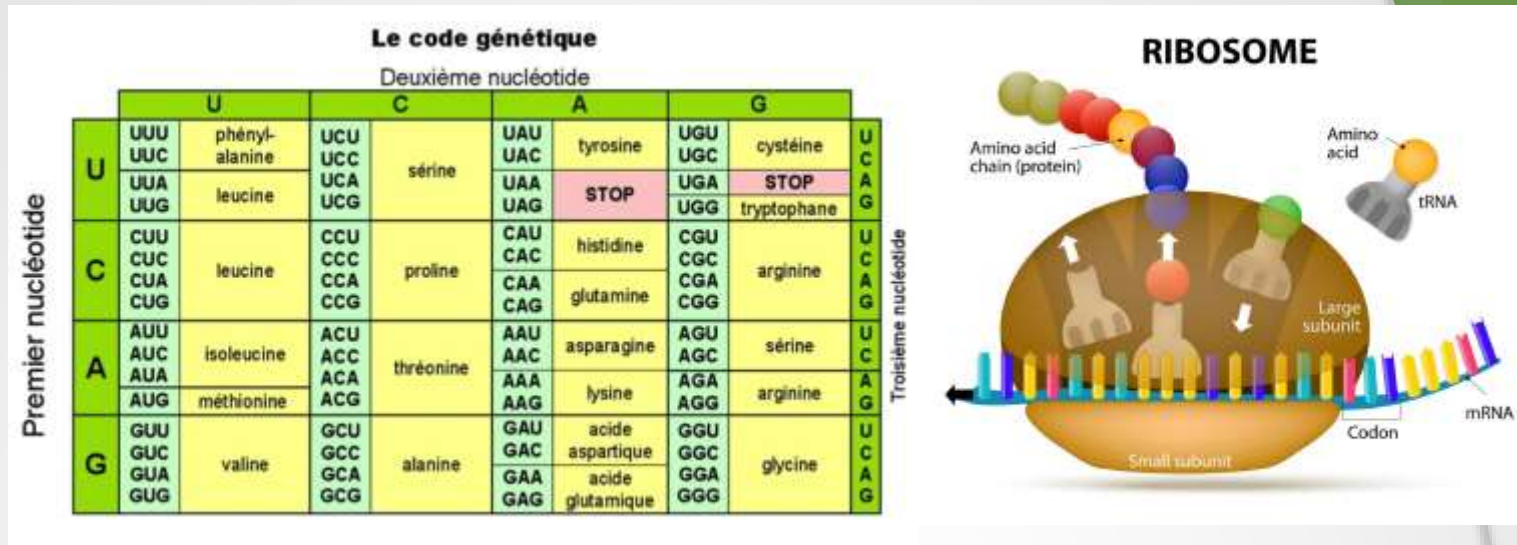
- ▶ Ex : syndrome de Williams : perte d'environ 1,5Mb sur le chromosome 7



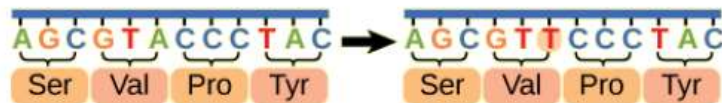
- ▶ Variation ponctuelle = 1 ou quelques bases azotées

- ▶ Substitution « *remplacement* »

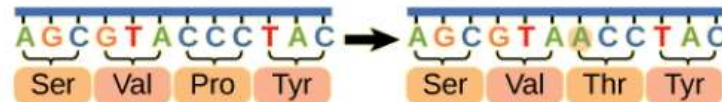
- ▶ Délétions/insertions



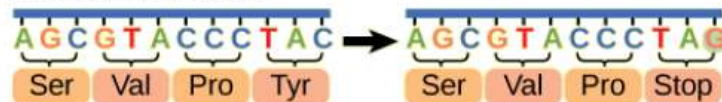
Mutation silencieuse :



Mutation faux-sens :

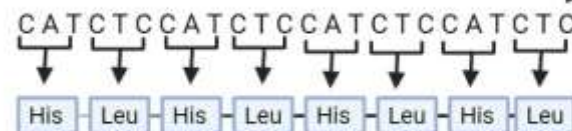


Mutation non-sens :

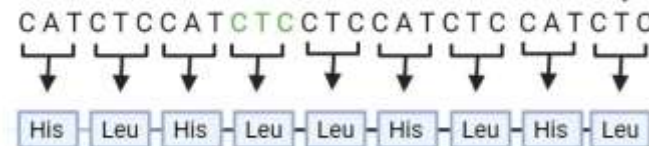


substitutions

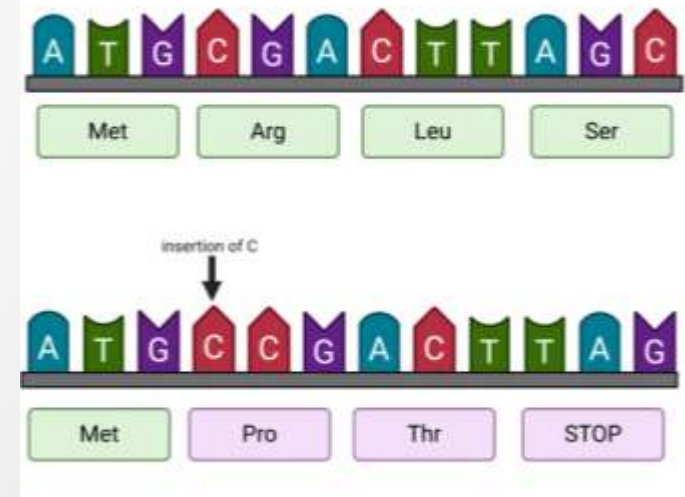
Original DNA sequence for encoding



insertion of three
base pair codon



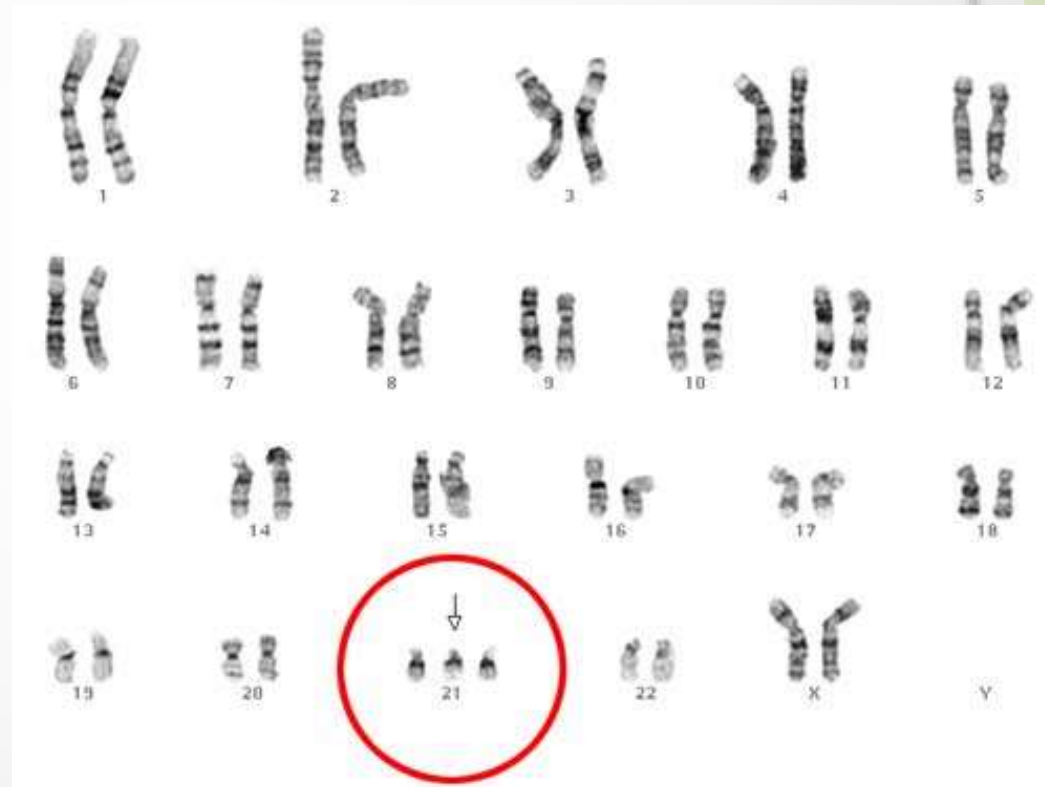
Modified amino acid sequence



Insertions

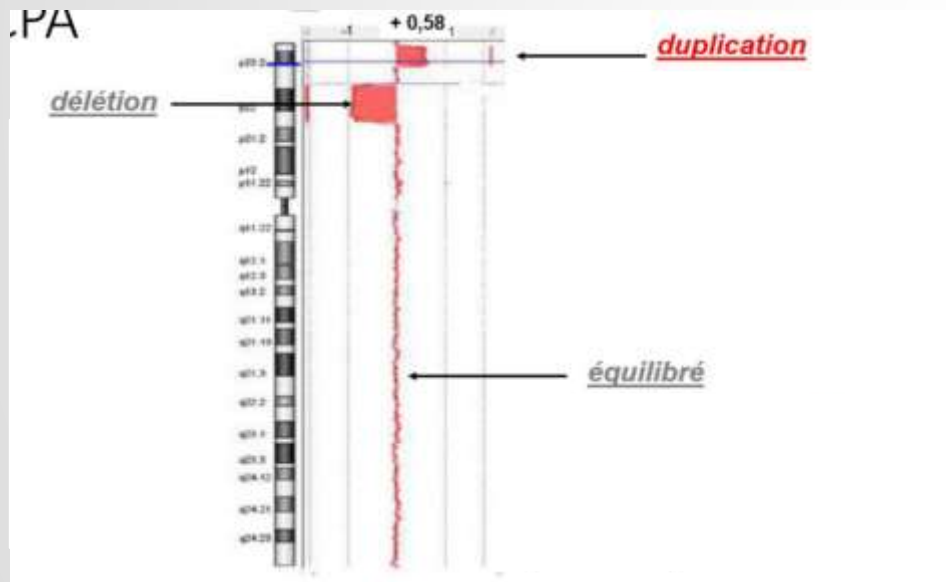
Comment rechercher une altération de l'ADN ?

- Caryotype :
 - Compte les chromosomes
 - Recherche les grosses duplications ou délétions > 5Mb



Comment rechercher une altération de l'ADN ?

- ▶ ACPA = analyse chromosomique sur puce à ADN
 - ▶ Recherche les petites délétions ou duplications <5 Mb



Formule chromosomique : arr[GRCh37] 1q21.1q21.2(146564743_149224043)x1 mat

Résultat:

L'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN a mis en évidence une **délétion intercalaire en 1q21.1q21.2 d'environ 2,66 Mb**, à l'état hétérozygote et homogène, entre les positions génomiques 146,564,743 et 149,224,043, confirmée par FISH.

L'enquête familiale a permis d'établir le caractère **hérité** de ce remaniement (origine maternelle).

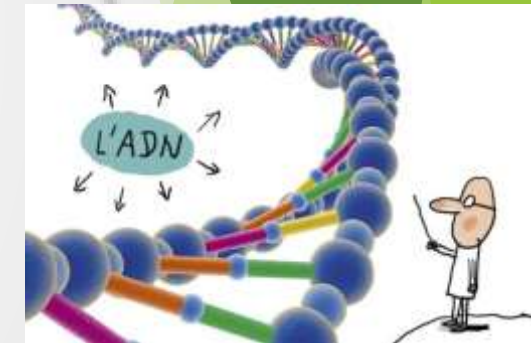
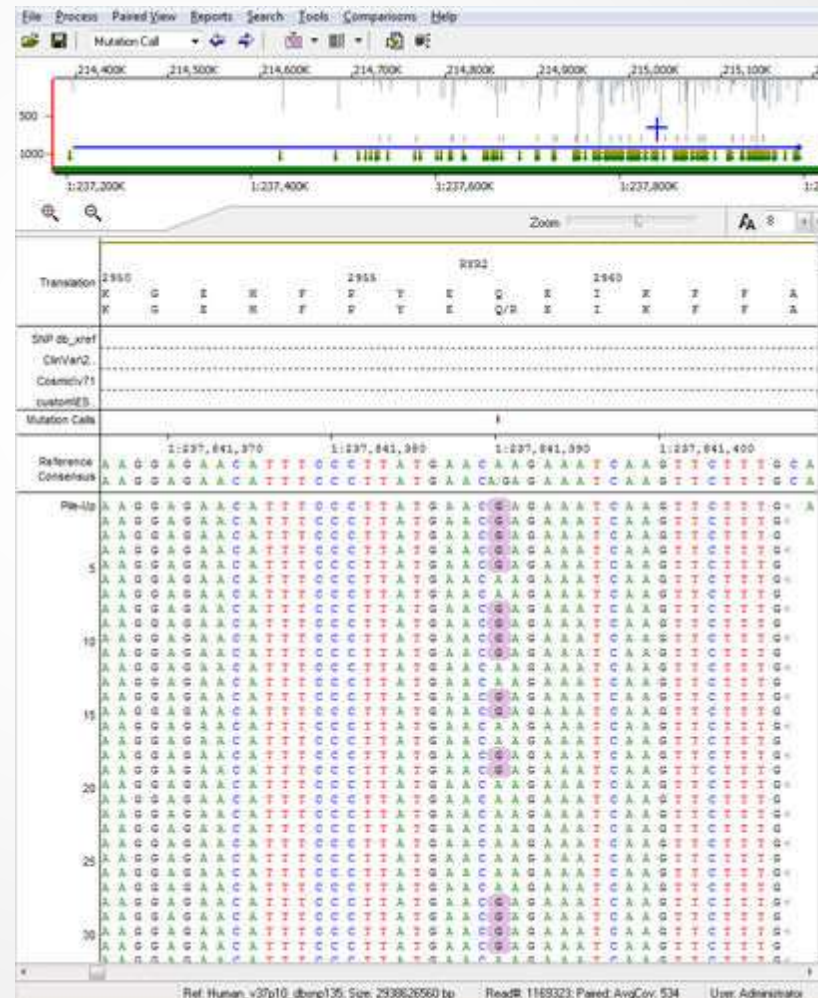
Interprétation :

La délétion 1q21.1q21.2 distale, d'une taille de 1,2 Mb et comprenant les gènes *GJA5/GJA8* survient par NAHR entre les duplications segmentaires BP3-BP4. Le phénotype associé à cette délétion est très variable et comprend habituellement un déficit intellectuel, une microcéphalie, un retard de langage, une épilepsie, une petite taille, une cataracte, une hypotonie, une schizophrénie, des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux, une hyperactivité avec déficit de l'attention, des malformations cardiaques et une dysmorphie faciale aspécifique (Meffort *et al.* NEJM, 2008, Brunetti-Pierri *et al.* Nat Genet 2008, Soemedi *et al.* Hum Mol Genet 2012, Rosenfeld *et al.* Eur J Hum Genet 2012, Bernier *et al.* Genet Med 2016). Cette délétion est fréquemment héritée d'un parent sain. Il s'agit donc d'un **CNV de susceptibilité à des troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable** qui peut contribuer au moins en partie au phénotype du patient.

Ici le patient présente une délétion emportant la région 1q21.1 distale comprise entre (BP3-BP4) et se prolonge en englobant également un polymorphisme.

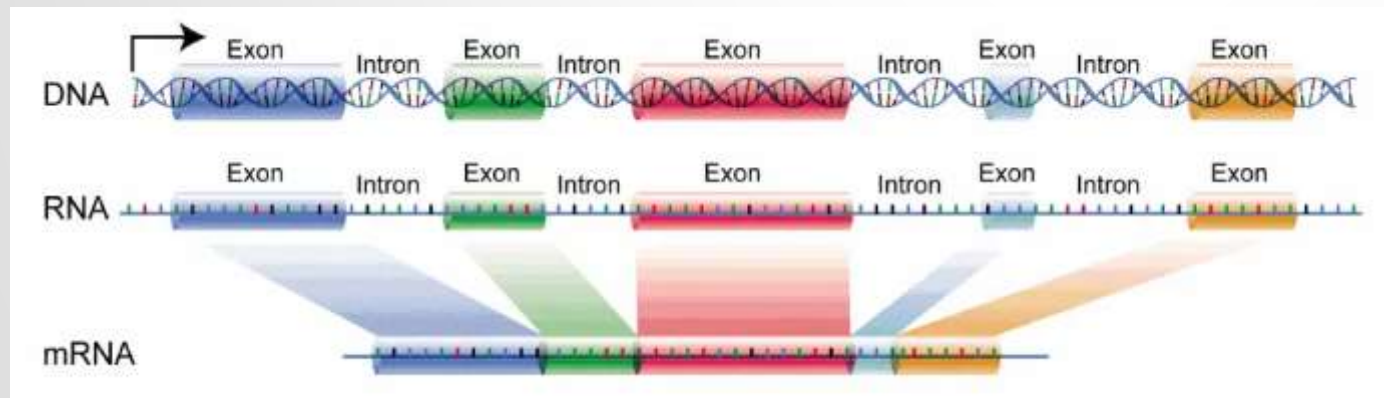
Comment rechercher une altération de l'ADN ?

- Séquençage de l'ADN
 - Détermine l'ordre des nucléotides = on lit l'ADN
 - Compare à la séquence de référence + recherche les différences (variations)
 - Analyse des variations = pathogène ou bénin ?



Séquençage de l'exome / séquençage du génome

- ▶ Exome : on n'étudie que les exons (environ 1% de l'ADN)
 - ▶ Ca va plus vite
 - ▶ C'est moins couteux
- ▶ Génome : on étudie tout ! Exons, introns et même entre les gènes



= épissage

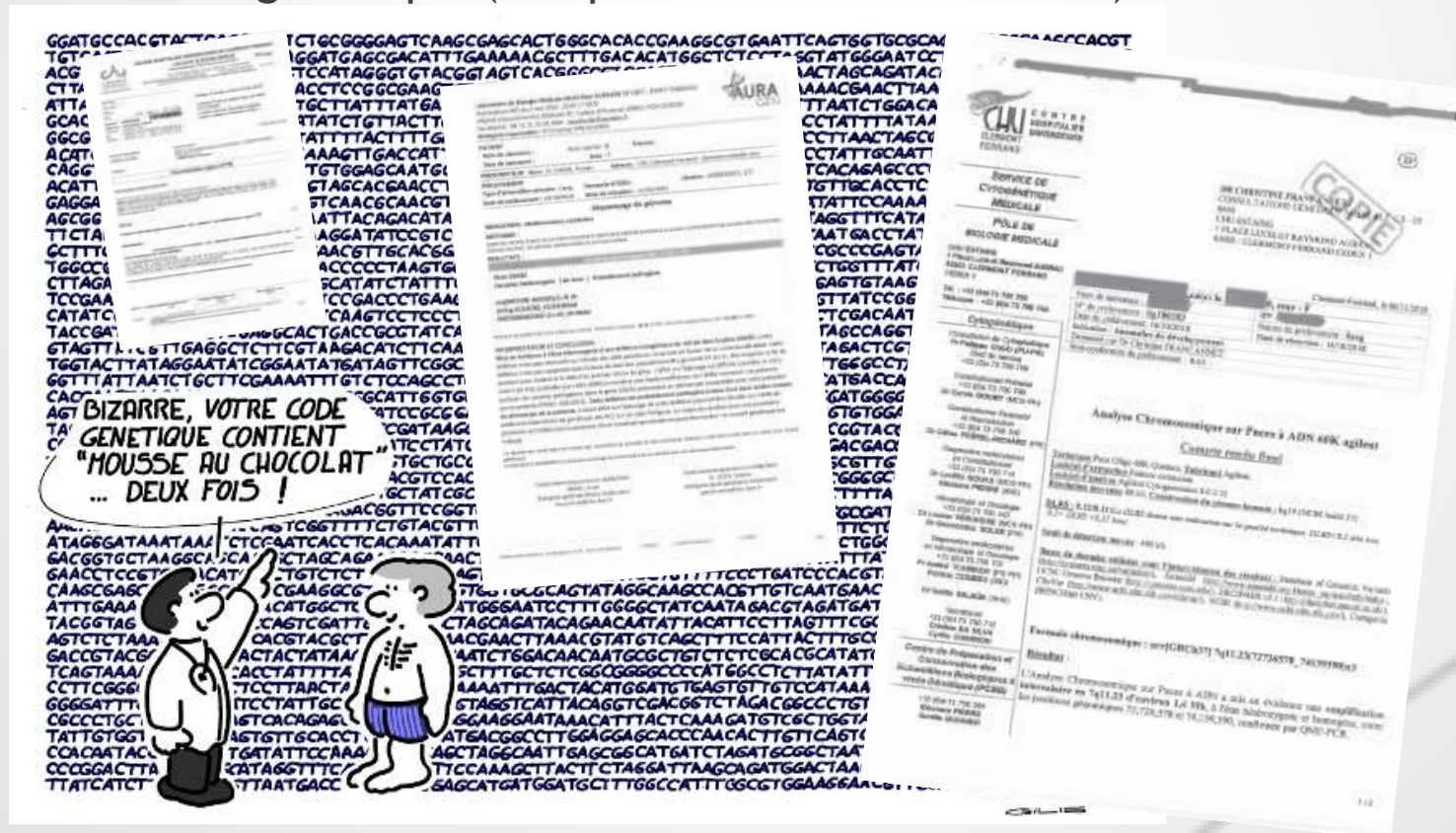
Les introns sont jetés

Et après ?

- ▶ Si toutes les analyses sont négatives, il n'y a pas de diagnostic
- ▶ Les symptômes sont présents quand même
- ▶ Pourquoi pas d'explication ?
 - ▶ Gène pas encore connu
 - ▶ Variation difficile à interpréter
 - ▶ Déterminisme génétique polygénique
 - ▶ Pas génétique

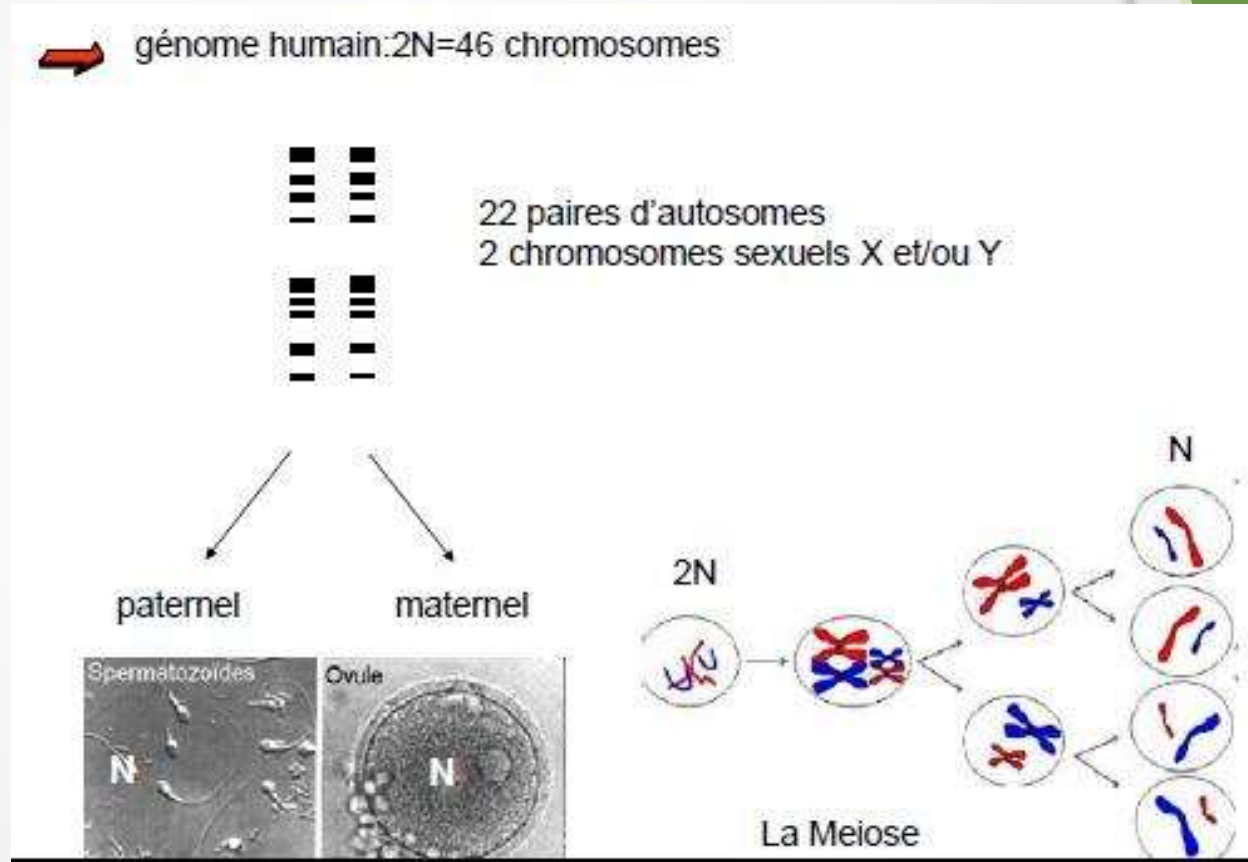
Atelier participatif #1

- Décrypter un résultat génétique (compte rendu de laboratoire)



Brassage du patrimoine génétique

- ▶ **Reproduction sexuée :**
- ▶ Chaque parent produit des gamètes (spermatozoïdes, ovules)
- ▶ Chaque gamète contient une moitié du patrimoine génétique : 23 chromosomes
- ▶ Lors de la fécondation, ces deux moitiés se réunissent aléatoirement, et forment un nouveau patrimoine génétique



→ Chaque enfant reçoit une moitié de son patrimoine génétique de chacun de ses parents

Modes de transmission des maladies génétiques

- ▶ Les plus fréquents:
 - ▶ autosomique dominant
 - ▶ autosomique récessif
 - ▶ (récessif) lié à l'X
 - ▶ mitochondrial

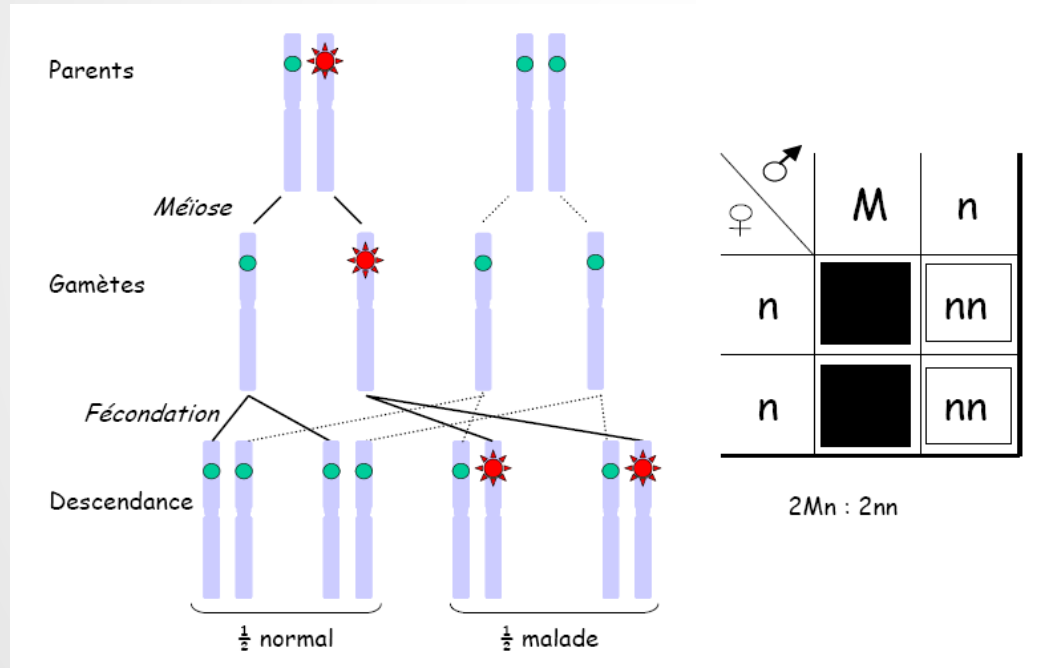
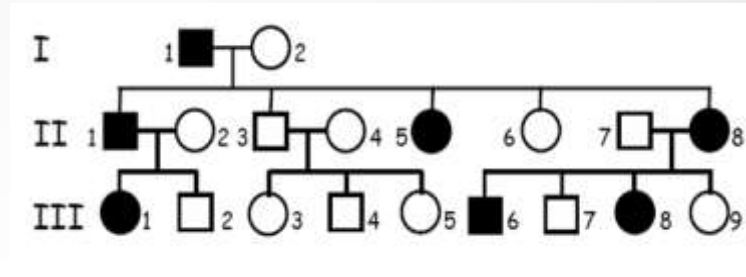
Modes de transmission des maladies génétiques

► autosomique dominant

- Les personnes atteintes se répartissent sur plusieurs générations (hérédité « verticale »)
- Chaque personne atteinte a généralement un seul parent atteint, sauf en cas de néomutation (= 1er cas) : aucun parent atteint.
- Les garçons et les filles ont un risque équivalent d'être atteint
- Parfois pénétrance incomplète (impression de « saut génération »), et expressivité variable

Modes de transmission des maladies génétiques

- autosomique dominant



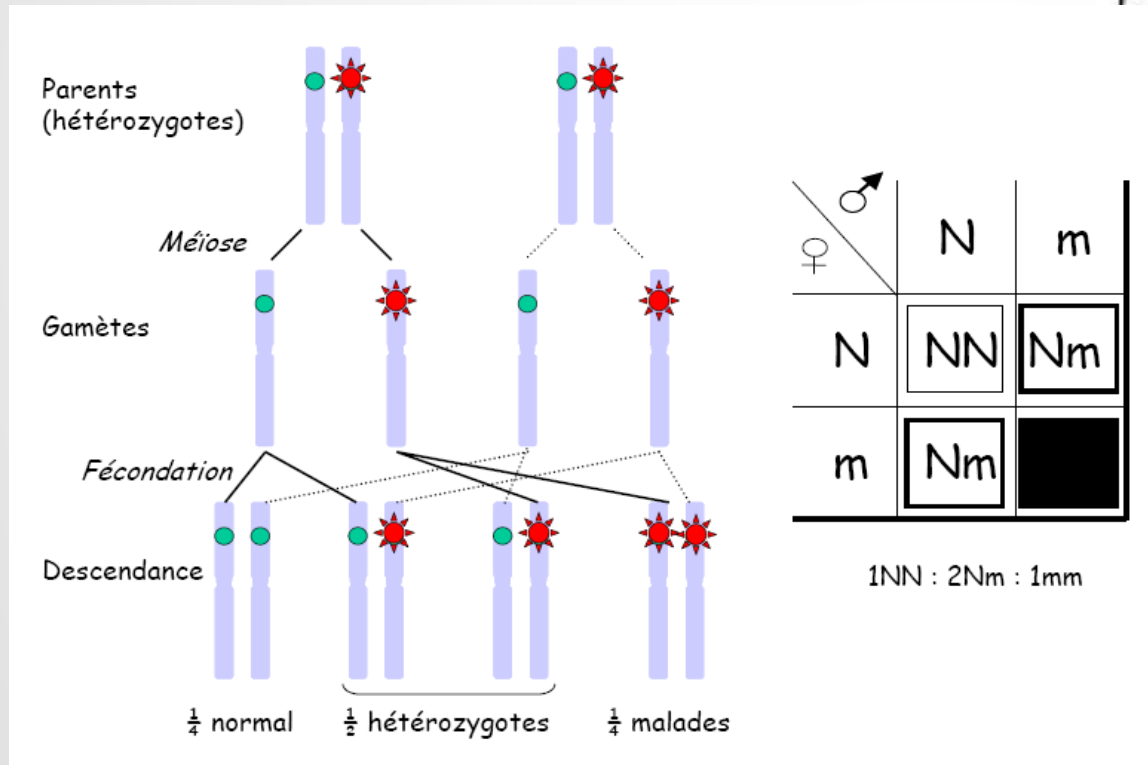
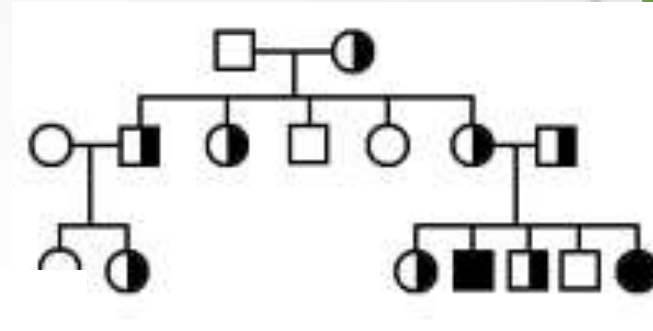
- Le risque de transmission de la maladie pour une personne atteinte est de 50% à chaque grossesse

Modes de transmission des maladies génétiques

- ▶ autosomique récessif
 - ▶ Les personnes atteintes se répartissent généralement sur une seule génération (hérédité « horizontale »)
 - ▶ Les garçons et les filles ont un risque équivalent d'être atteint (homozygote ou hétérozygote composite)
 - ▶ Les enfants atteints sont parfois issus d'unions consanguines

Modes de transmission des maladies génétiques

- autosomique récessif



- Un couple d'hétérozygotes a un risque sur quatre (25%) d'avoir un enfant atteint

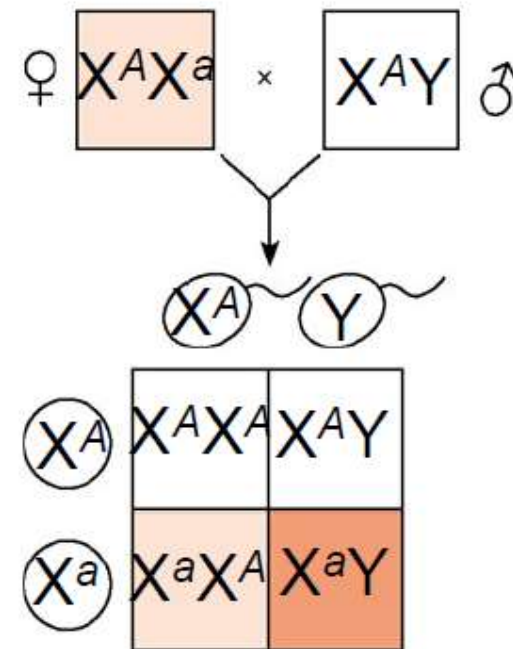
Modes de transmission des maladies génétiques

► Lié à l'X

- Un garçon porteur d'un gène muté sur son chromosome X exprime la maladie
- Une femme porteuse d'un gène muté sur un des chromosomes X n'a, le plus souvent, aucun signe de la maladie
- Il n'y a jamais de transmission d'un père à un fils

Modes de transmission des maladies génétiques

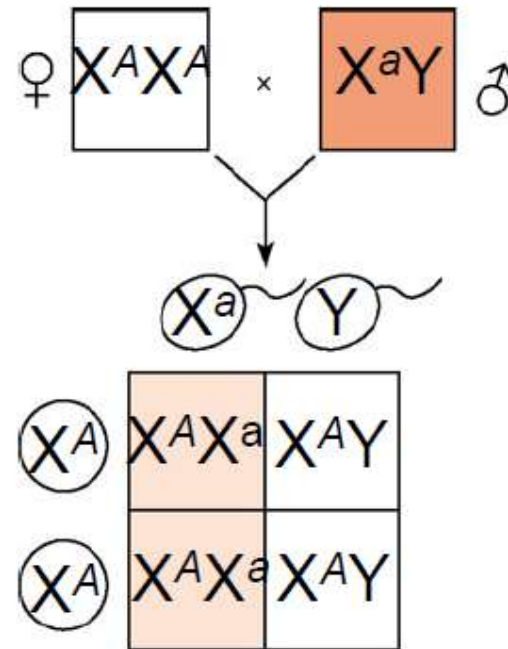
- ▶ Lié à l'X
- ▶ Descendance d'une femme hétérozygote (conductrice) : à chaque grossesse le risque:
 - ▶ qu'un garçon soit atteint est de 50%
 - ▶ qu'une fille soit conductrice est de 50%



Modes de transmission des maladies génétiques

- ▶ Lié à l'X
- ▶ Descendance d'un homme malade : à chaque grossesse, le risque:

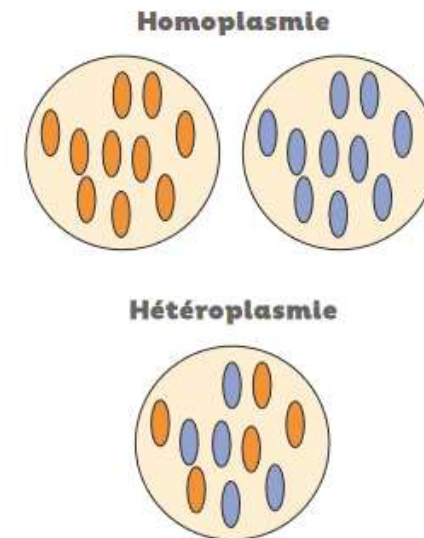
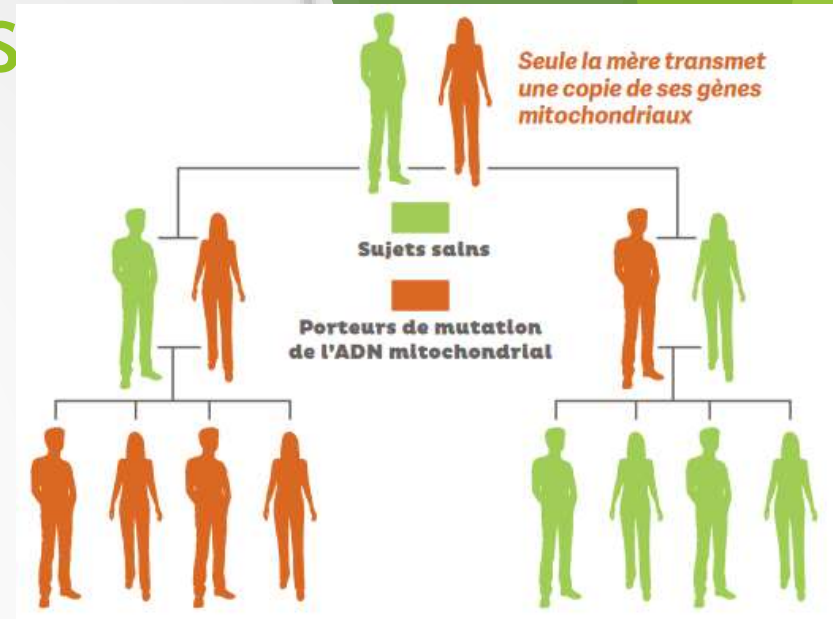
- ▶ qu'un garçon soit malade est de 0%
- ▶ qu'une fille soit conductrice est de 100%



Modes de transmission des maladies génétiques

► Transmission mitochondriale

- Seules les mitochondries de la mère sont transmises à la descendance (fille ou garçon).
 - Tous les enfants d'une femme atteinte peuvent être concernés
 - Aucun enfant d'un homme atteint ne peut être atteint.
 - Pénétrance variable : hétéroplasmie (proportion variables de mitochondries concernées)
-
- **ATTENTION** : « maladie mitochondriale » ne veut pas dire hérédité mitochondriale !



Atelier participatif #2

- Différencier les principaux modes de transmissions des maladies génétiques



Peut-on soigner les maladies génétiques ?

- Oui, mais ne concerne que quelques maladies génétiques
- 2 exemples

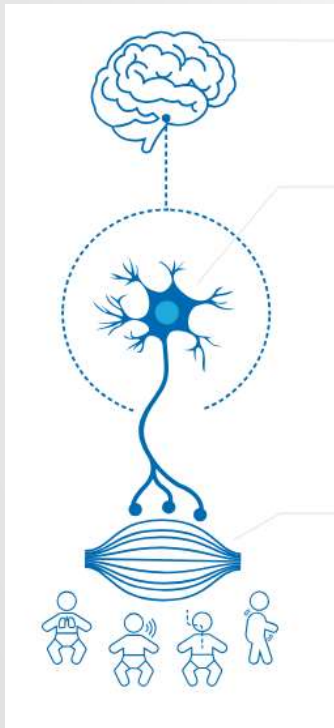


Achondroplasie (« nanisme »)

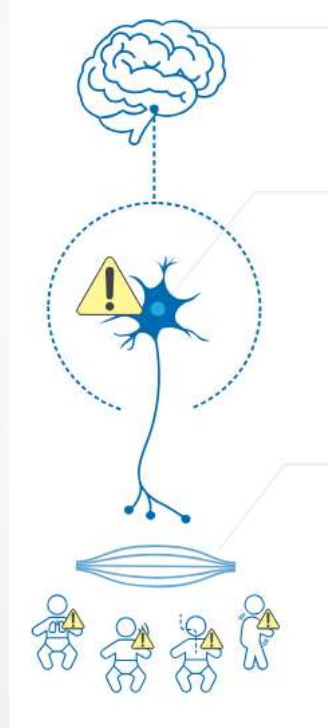


Amyotrophie spinale

Traitement de l'amyotrophie spinale = thérapie génique



Gène SMN1



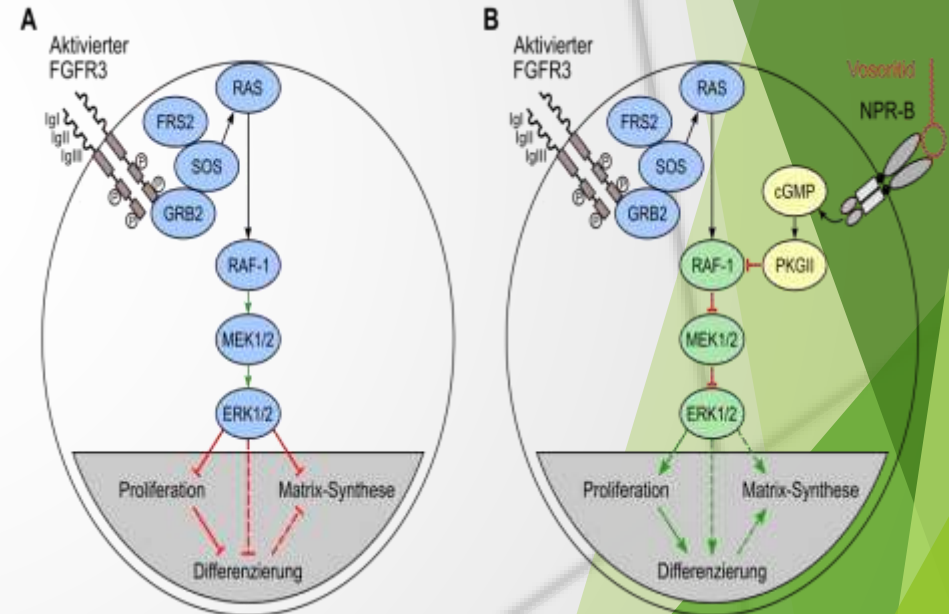
Gène ~~SMN1~~

- ▶ Maladie neuromusculaire dégénérative
- ▶ Destruction progressive des motoneurones
- ▶ Diminution progressive de la force musculaire

- ▶ Thérapie génique
 - ▶ Une copie du gène SMN1 est injectée
 - ▶ Par le biais d'un virus
 - ▶ Permet de refabriquer la protéine SMN1 dans les motoneurones

Traitement de l'achondroplasie = contrer la conséquence de la mutation

- ▶ Achondroplasie : gène FGFR3 hyperactivé par une mutation
- ▶ Si FGFR3 fonctionne trop bien : donne l'ordre de ralentir la croissance
- ▶ Traitement de l'achondroplasie = molécule qui désactive la croissance
- ▶ Résultats : en moyenne 1,5cm par an



Actualités

Dépistage néonatal

Evolution récente : passé de 5 à 13 maladies
(dépistage biochimique)

Programme pilote DEPISMA : dépistage néonatal systématique
de l'amyotrophie spinale infantile (dépistage génétique)

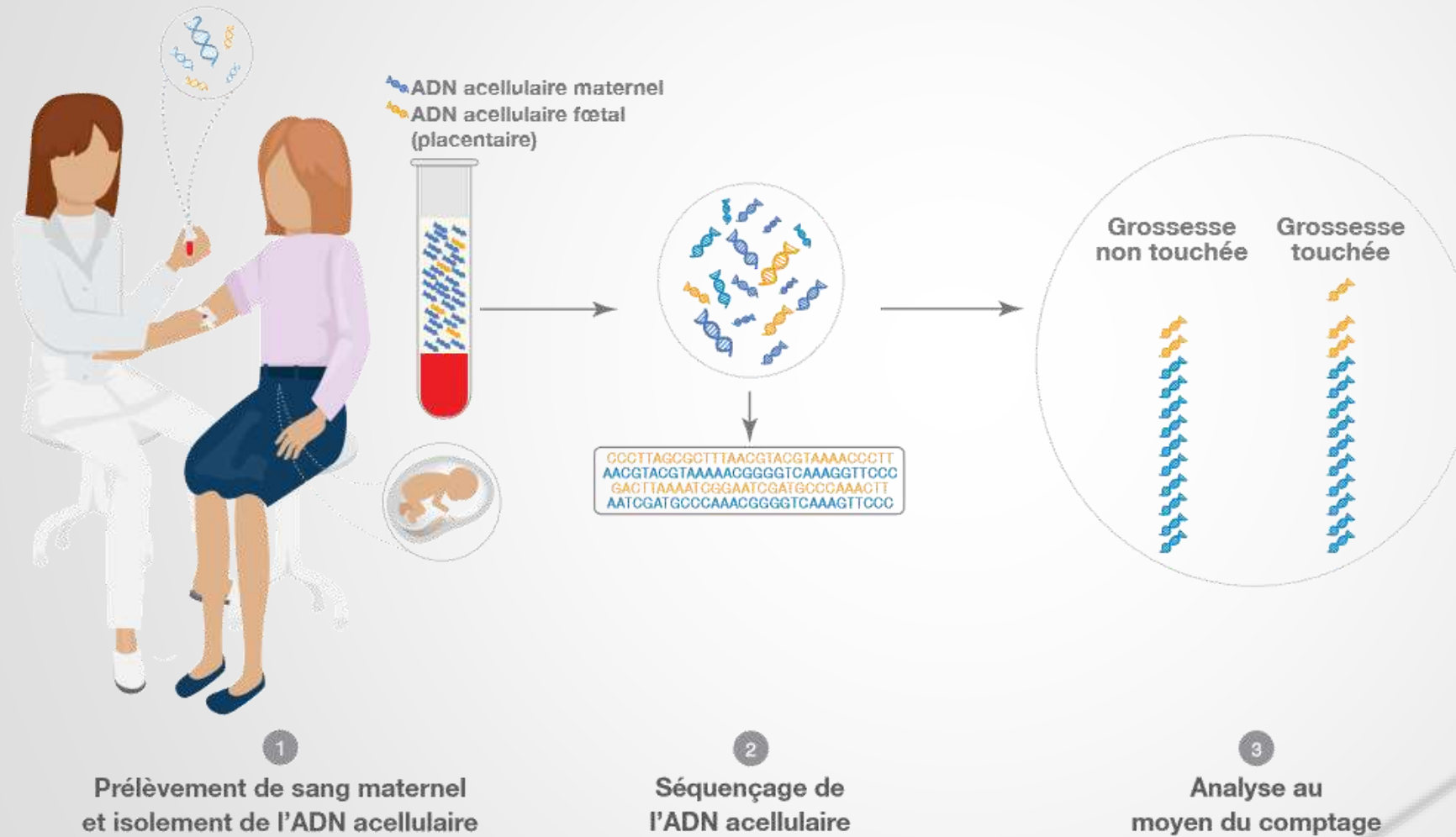
Vers un dépistage génétique généralisé ?

- Acidurie Glutarique de type I
- Acidurie Isovalérique
- Déficit en LCHAD
- Déficit en MCAD
- Déficit Primaire en Carnitine
- Drépanocytose
- Homocystinurie
- Hyperplasie Congénitale des Surrénales
- Hypothyroïdie Congénitale
- Leucinose
- Mucoviscidose
- Phénylcétonurie
- Tyrosinémie de type I

Actualités

- ▶ Diagnostic prénatal non invasif : Etude de l'ADN fœtal circulant dans le sang de la femme enceinte.
- ▶ Dépistage des anomalies chromosomiques (ex trisomie 21)
- ▶ Dépistage des anomalies chromosomiques plus rares
- ▶ Diagnostic des maladies monogéniques

Actualités



Merci pour votre attention !