



# Bases de génétique

A destination des familles

Association Les P'tits Dômes

12 juin 2024

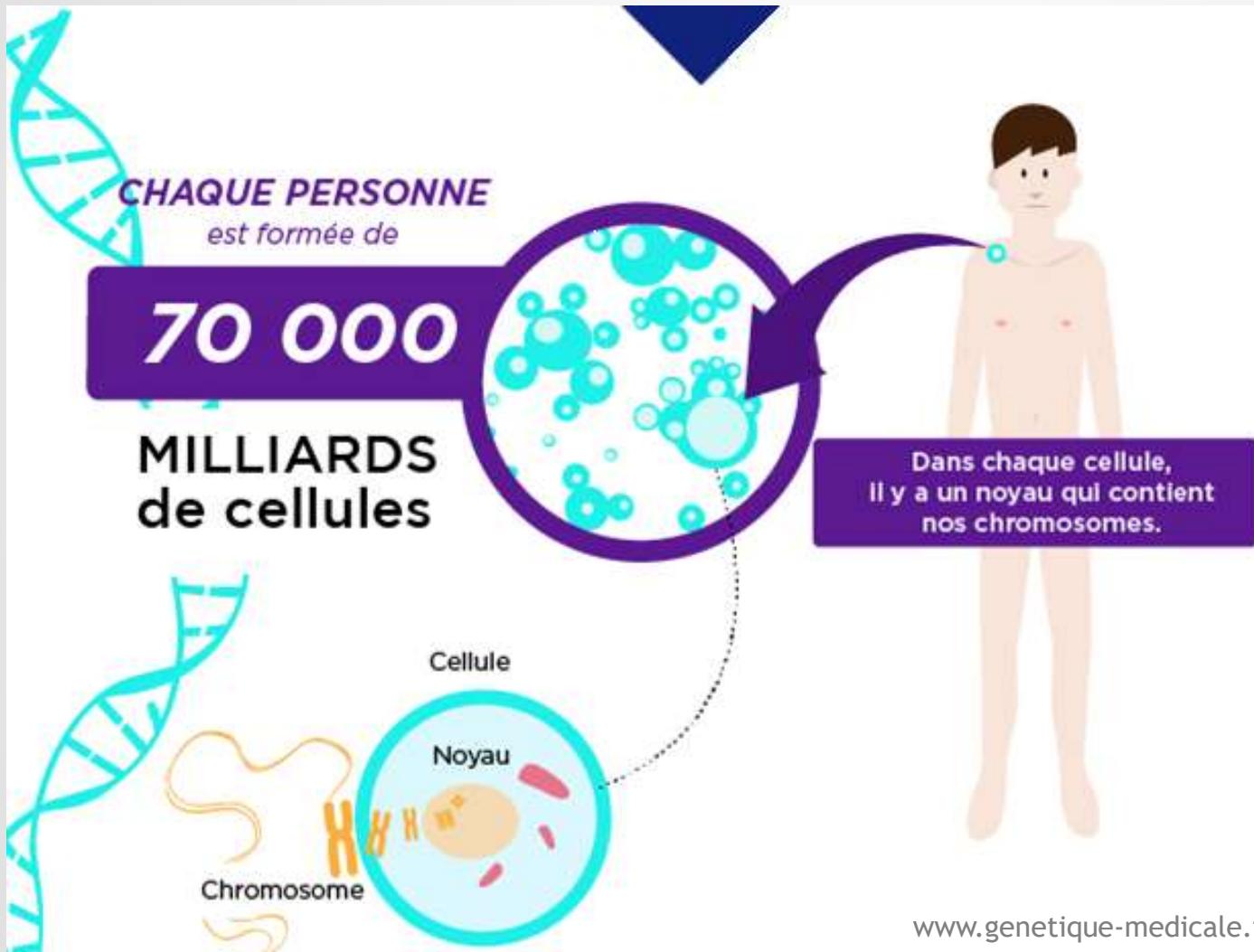
[lesptitsdomes.org](http://lesptitsdomes.org)

# 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

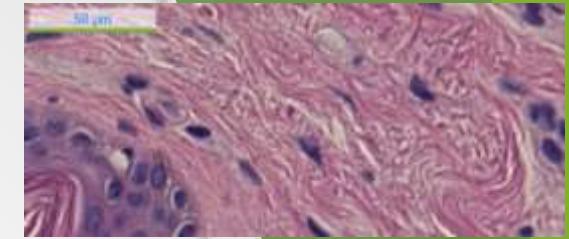
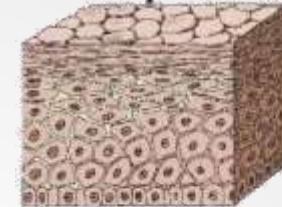
# Nos cellules ?

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 épithelial



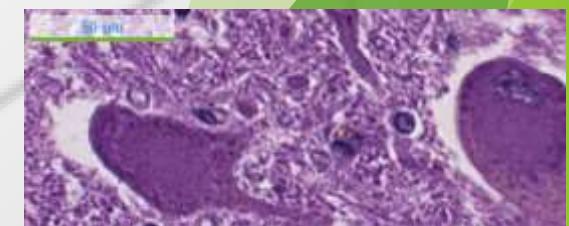
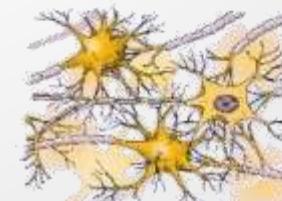
Tissu conjonctif et de soutien



Tissu musculaire

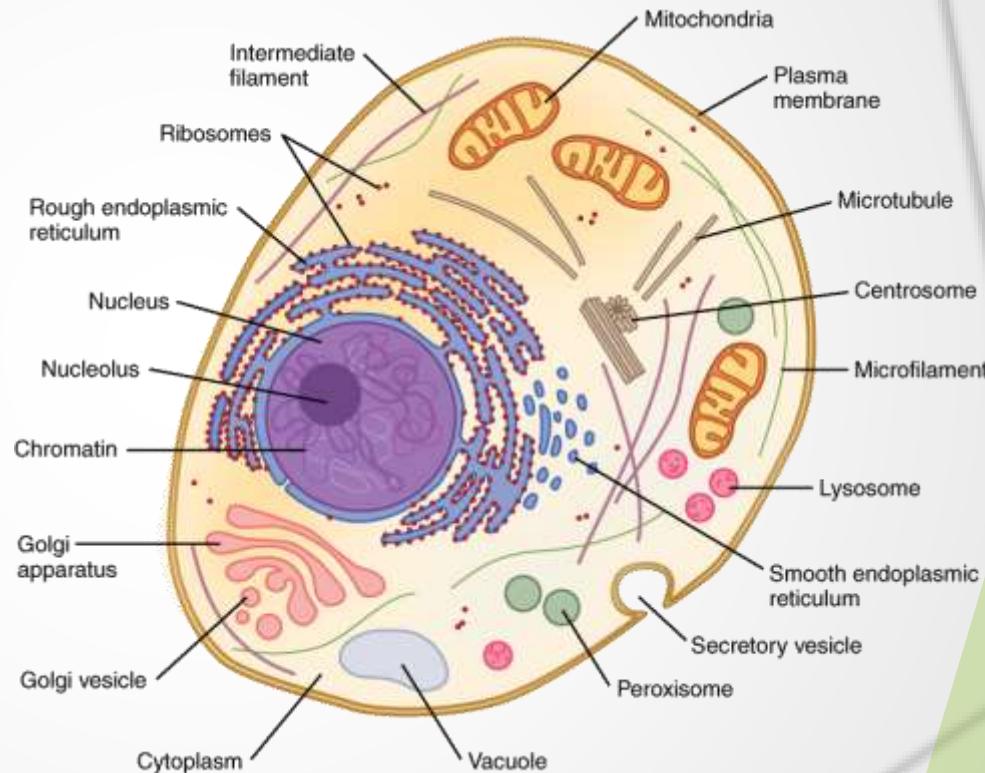


Tissu nerveux



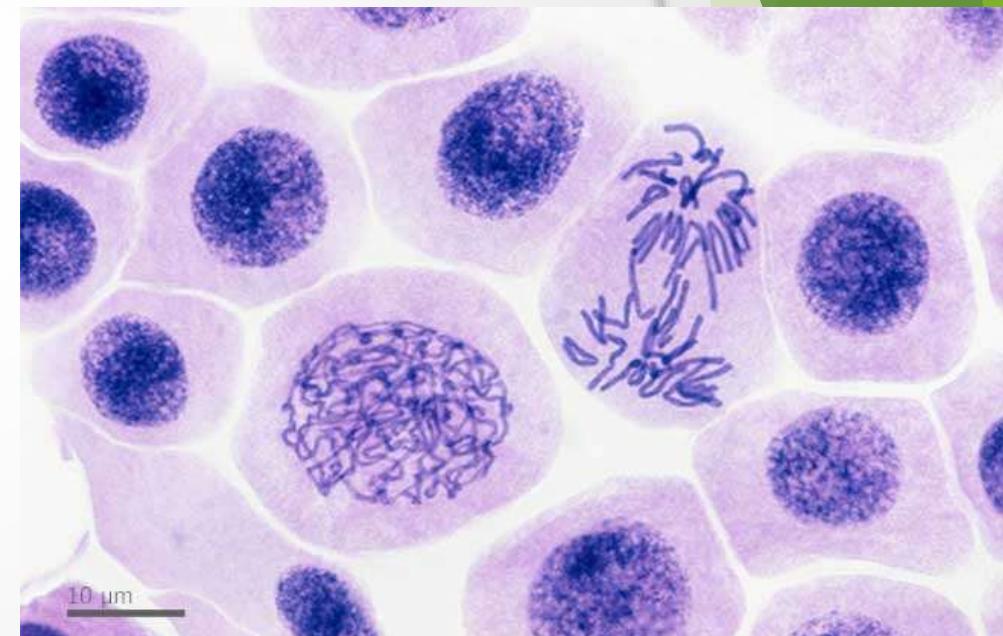
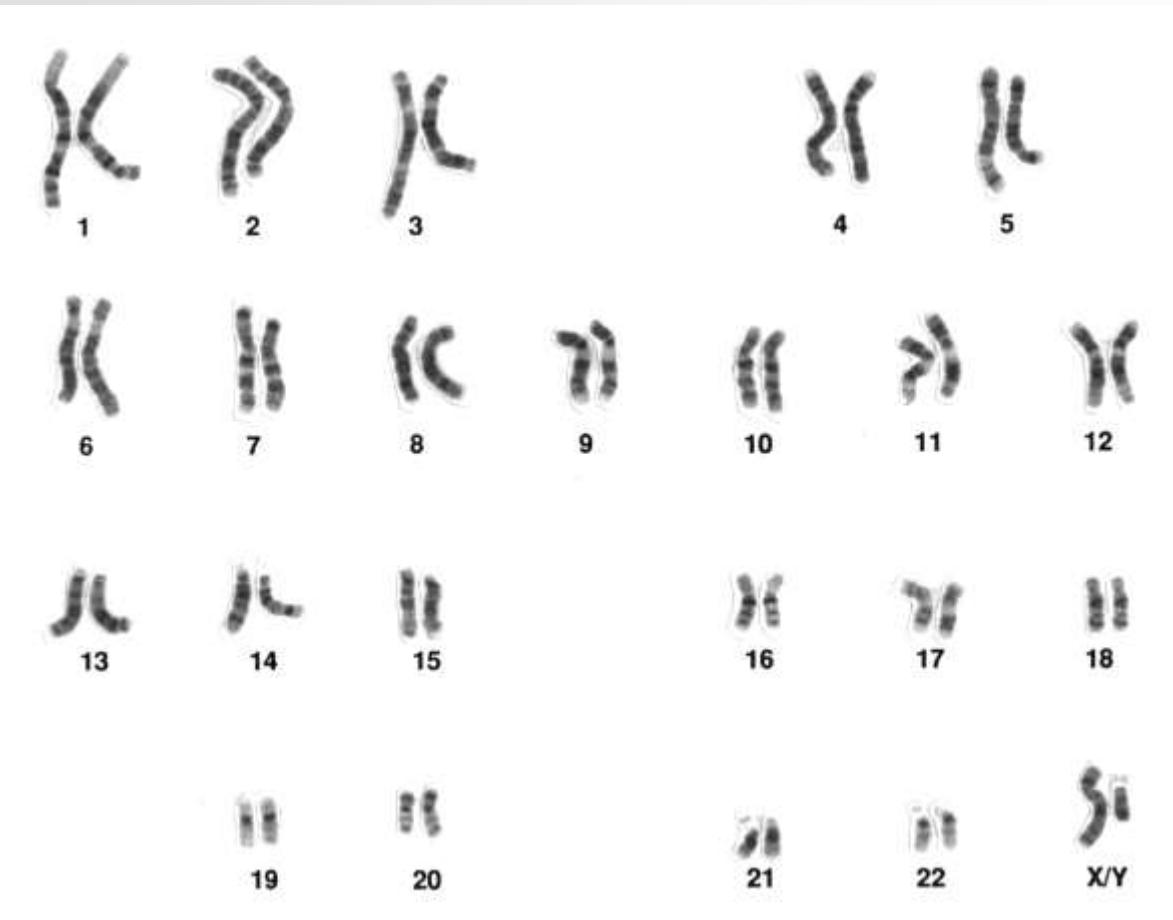
# Comment marche une cellule ?

- ▶ 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)



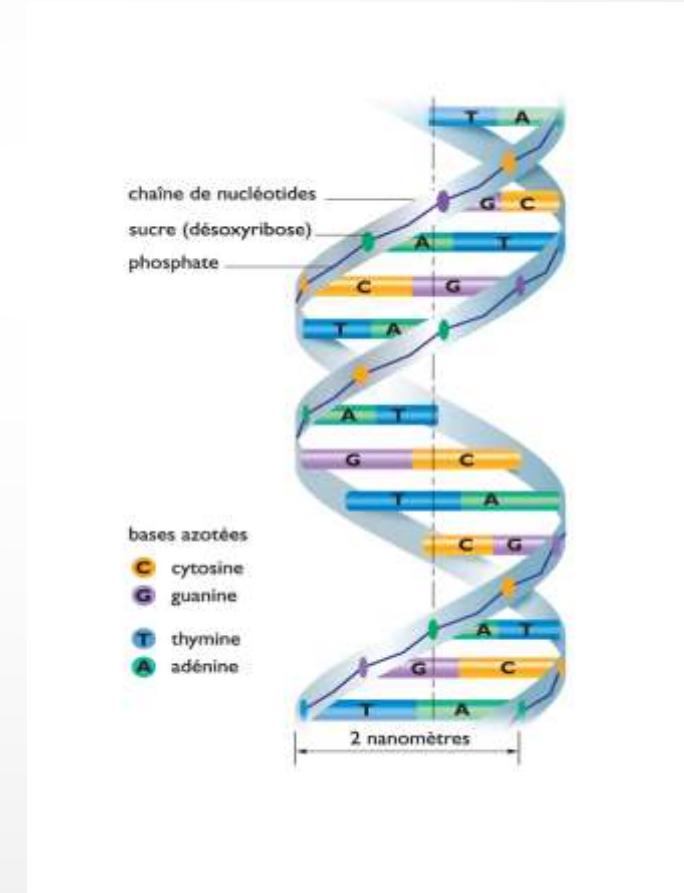
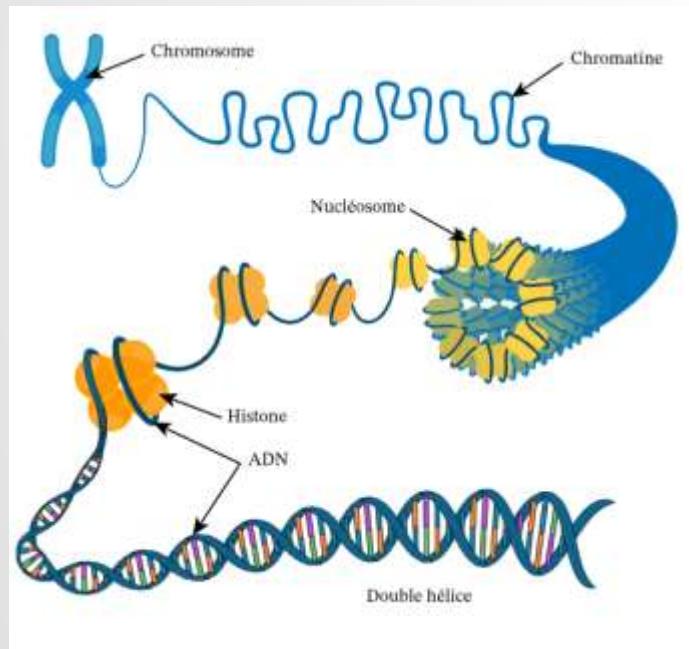
Wikimedia commons

# Les chromosomes



# La séquence d'ADN

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



# Un gène, à quoi ça sert ?

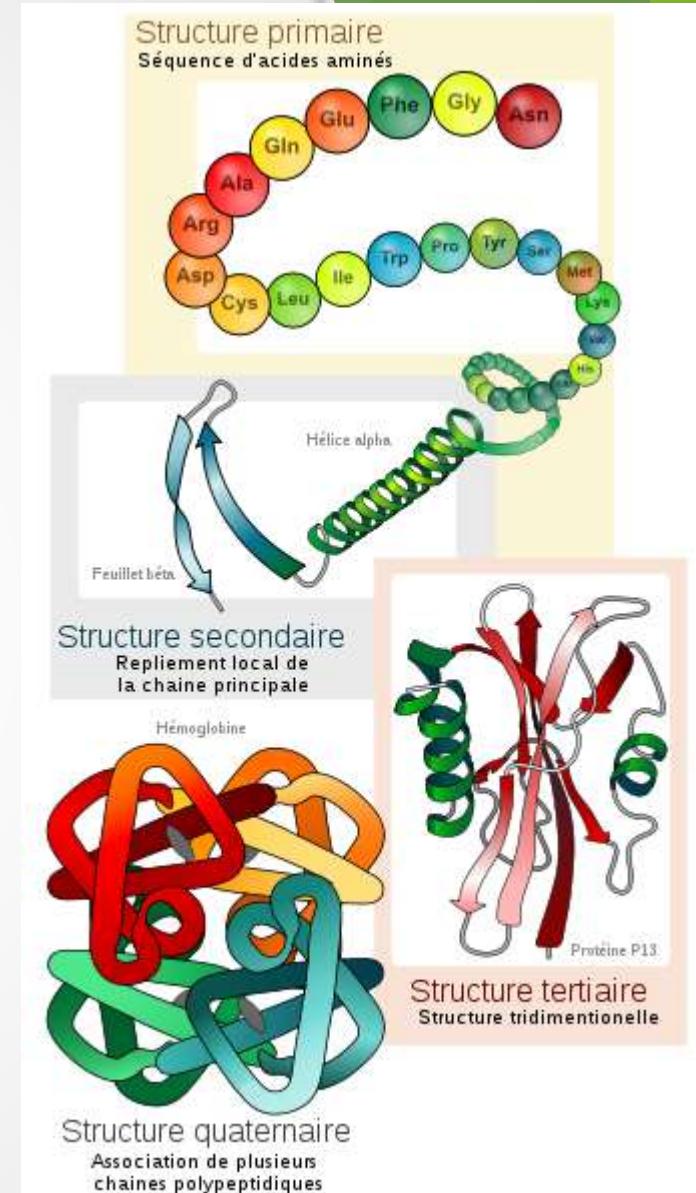
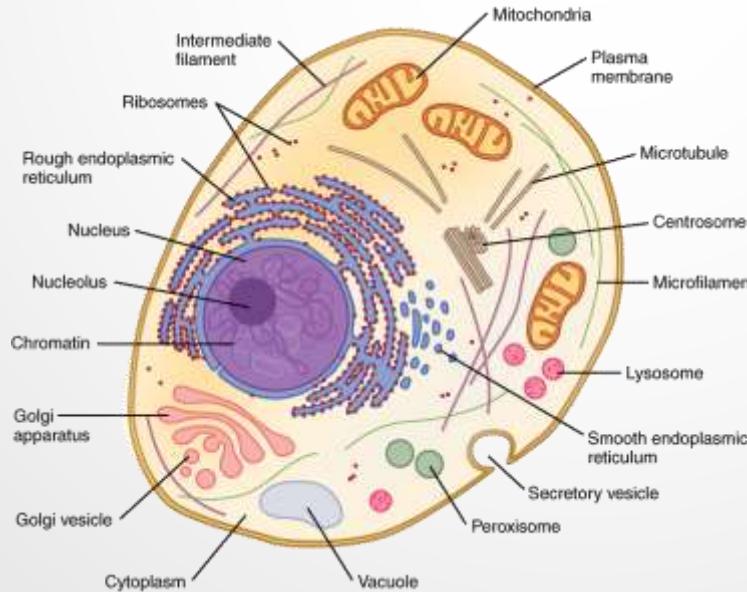
- ▶ Mode d'emploi, notice
- ▶ Pour fabriquer les constituants du corps humains = les protéines
- ▶ Exemples :
  - ▶ Protéines du sang : hémoglobine, albumine, anticorps
  - ▶ Hormones
  - ▶ Enzymes : permettent de nombreuses réactions chimiques
  - ▶ Structure du corps humain : collagène, élastine, fibres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

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



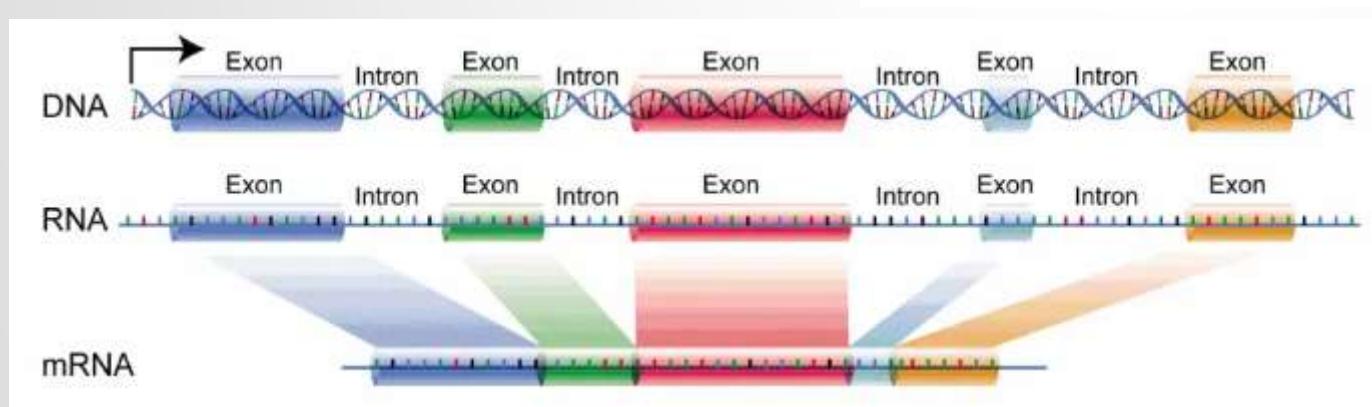
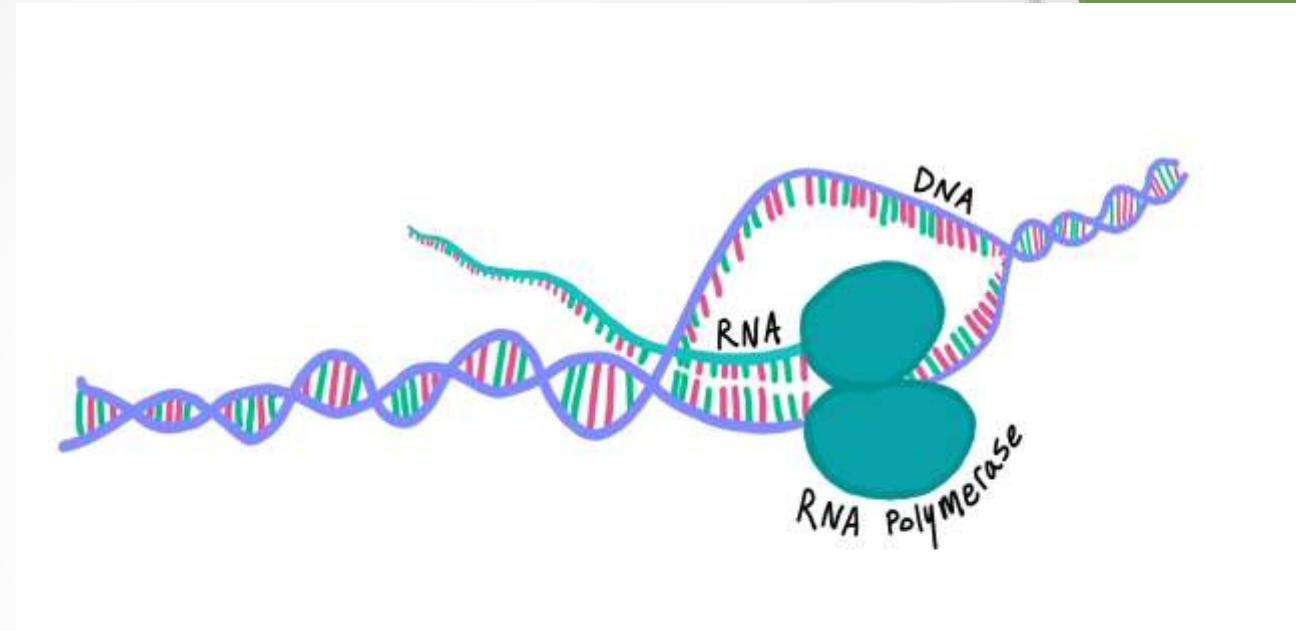
# Du gène à la protéine

- ▶ 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 messager = ARNm
  - ▶ Transporte l'information génétique du noyau vers le cytoplasme



# Transcription

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



= épissage

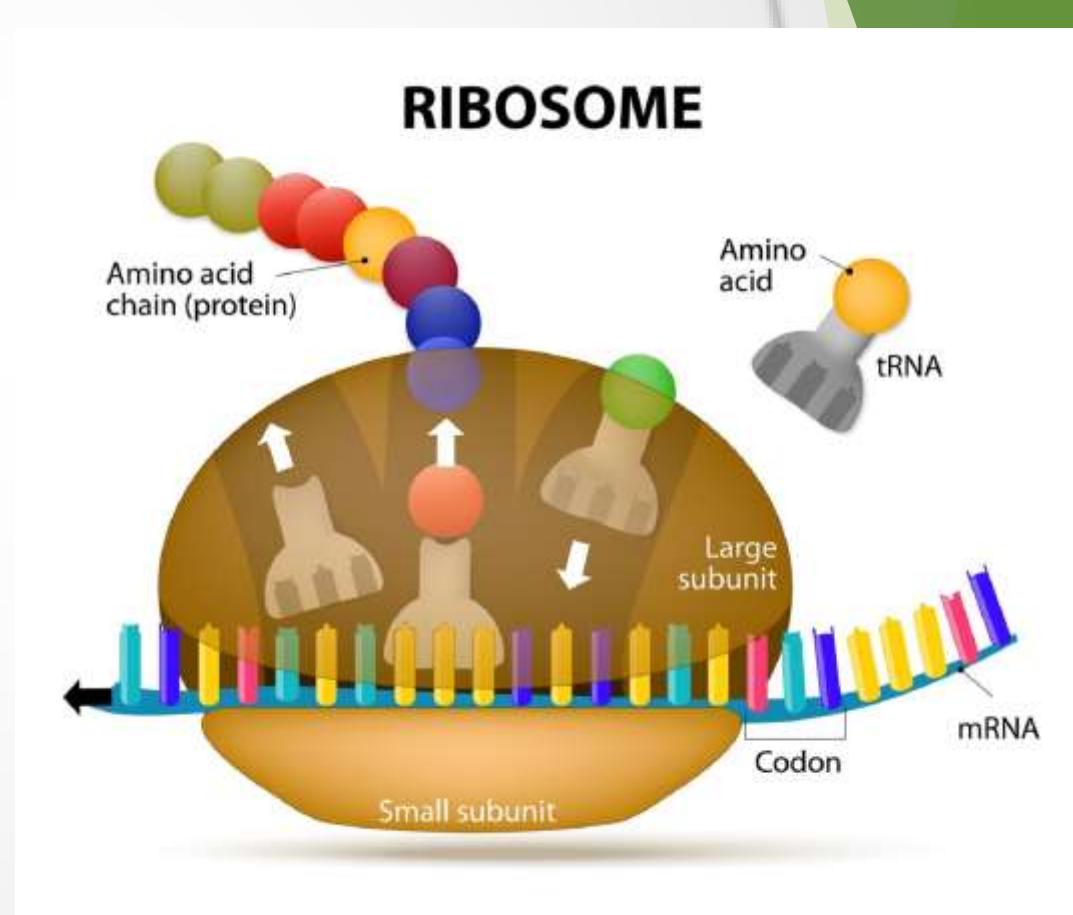
Les introns sont jetés

# Traduction

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

		Le code génétique											
		Deuxième nucléotide			Troisième nucléotide								
		U	C	A	G	U	C	A	G	U	C	A	G
Premier nucléotide	U	UUU UUC UUA UUG	phényl-alanine	UCU UCC UCA UCG	sérine	UAU UAC	tyrosine	UGU UGC	cystéine	UC CAG	Amino acid chain (protein)	Large subunit	Small subunit
	C	CUU CUC CUA CUG	leucine	CCU CCC CCA CCG		CAU CAC	histidine	CGU CGC CGA CGG	arginine	U CAG			
	A	AUU AUC AUA AUG	isoleucine	ACU ACC ACA ACG	thréonine	AAU AAC	asparagine	AGU AGC	sérine	U CAG			
	G	GUU GUC GUA GUG	méthionine	GCU GCC GCA GCG		AAA AAG	lysine	AGA AGG	arginine	U CAG			

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

### Quels groupes sanguins sont les plus répandus ?

Groupes sanguins les plus courants dans la population en 2023, par pays



Le groupe sanguin le plus courant représente, selon les pays, entre 30 % et 75 % de la population.

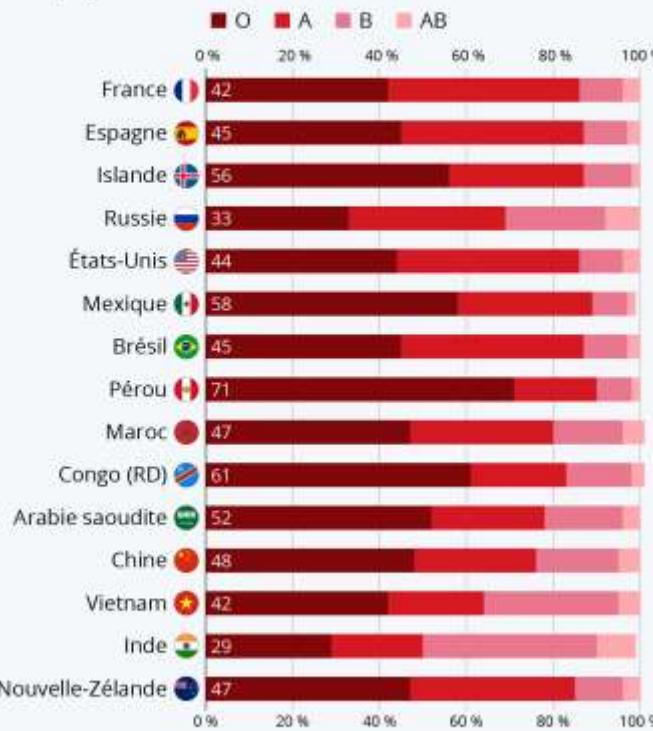
Source : World Population Review



statista

### La distribution des groupes sanguins à travers le monde

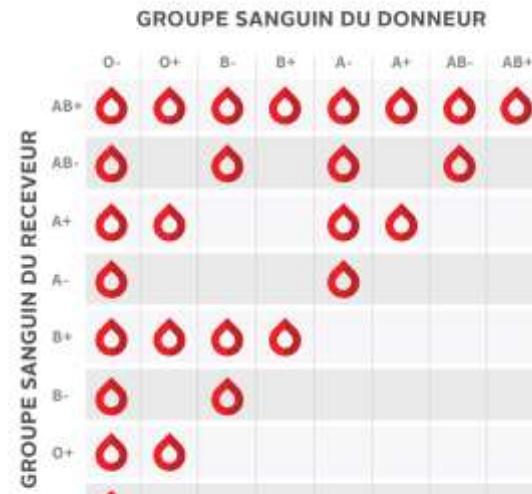
Répartition des groupes sanguins au sein de la population des pays sélectionnés, en % \*



\* données arrondies et provenant de sources et années différentes,  
Source : rhesusnegative.net



statista



# 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



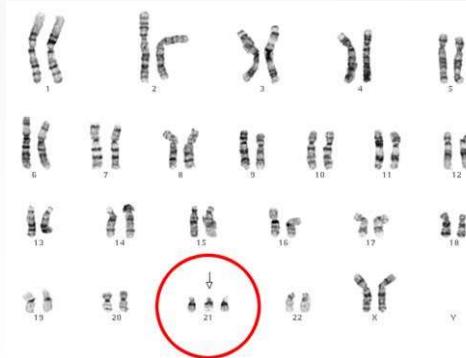
**Altération d'une fonction  
du corps humain**  
« la protéine ne marche pas »



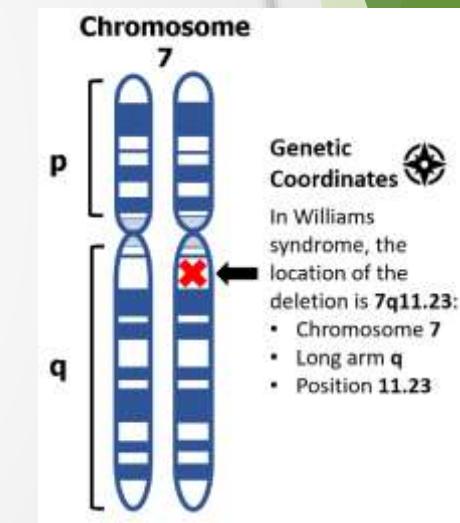
**Symptômes**  
« problème de santé »  
« handicap »

# 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

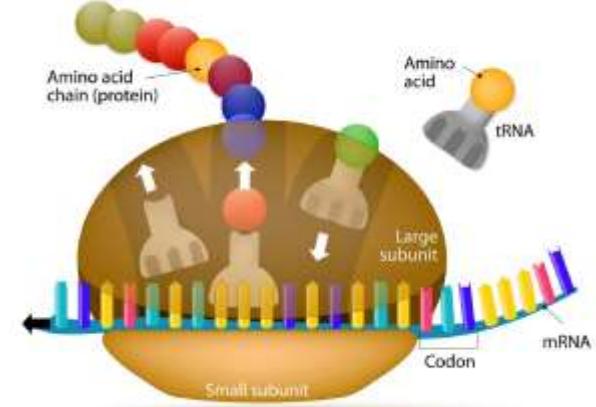


**Le code génétique**

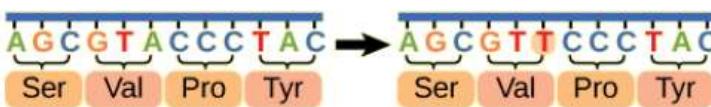
Deuxième nucléotide

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

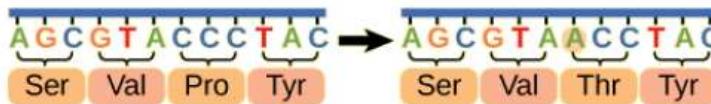
Troisième nucléotide



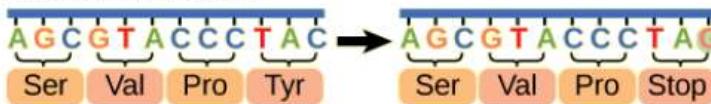
Mutation silencieuse :



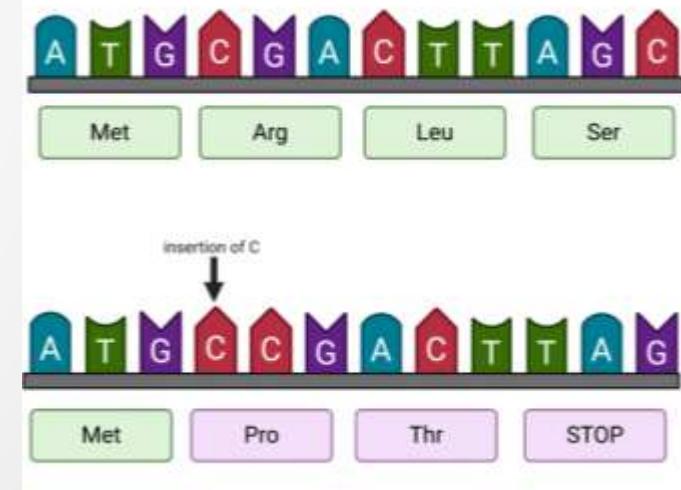
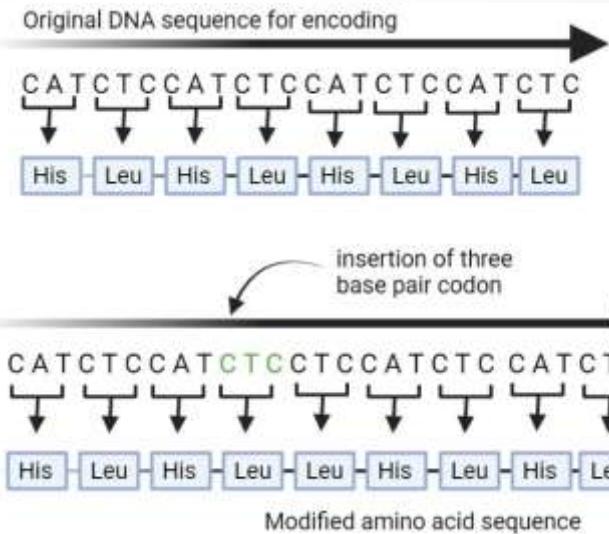
Mutation faux-sens :



Mutation non-sens :



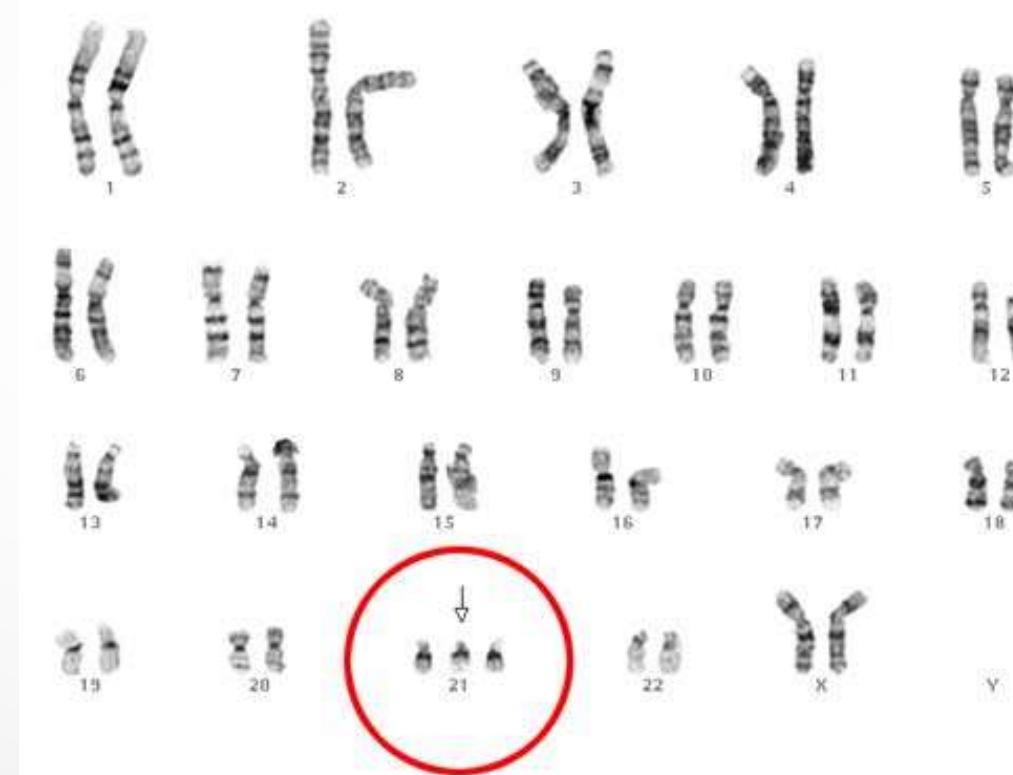
substitutions



Insertions

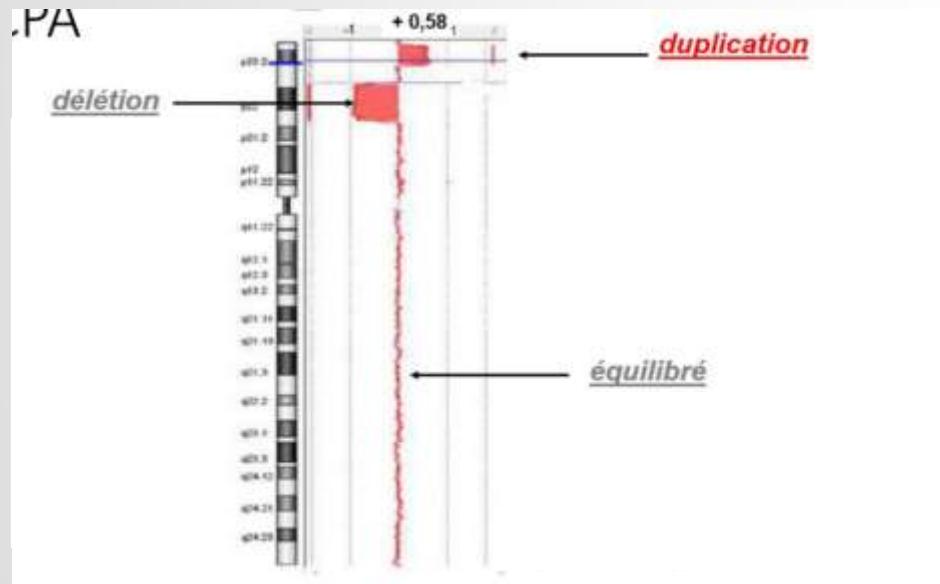
# Comment rechercher une altération de l'ADN ?

- ▶ 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



Formula 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 :

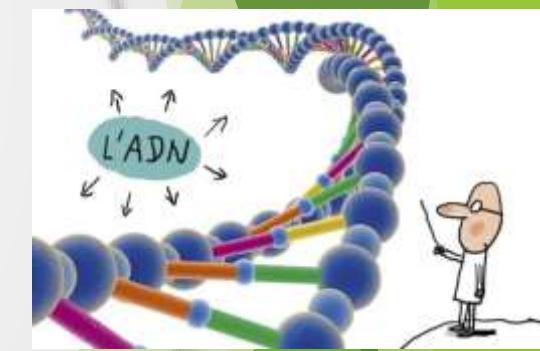
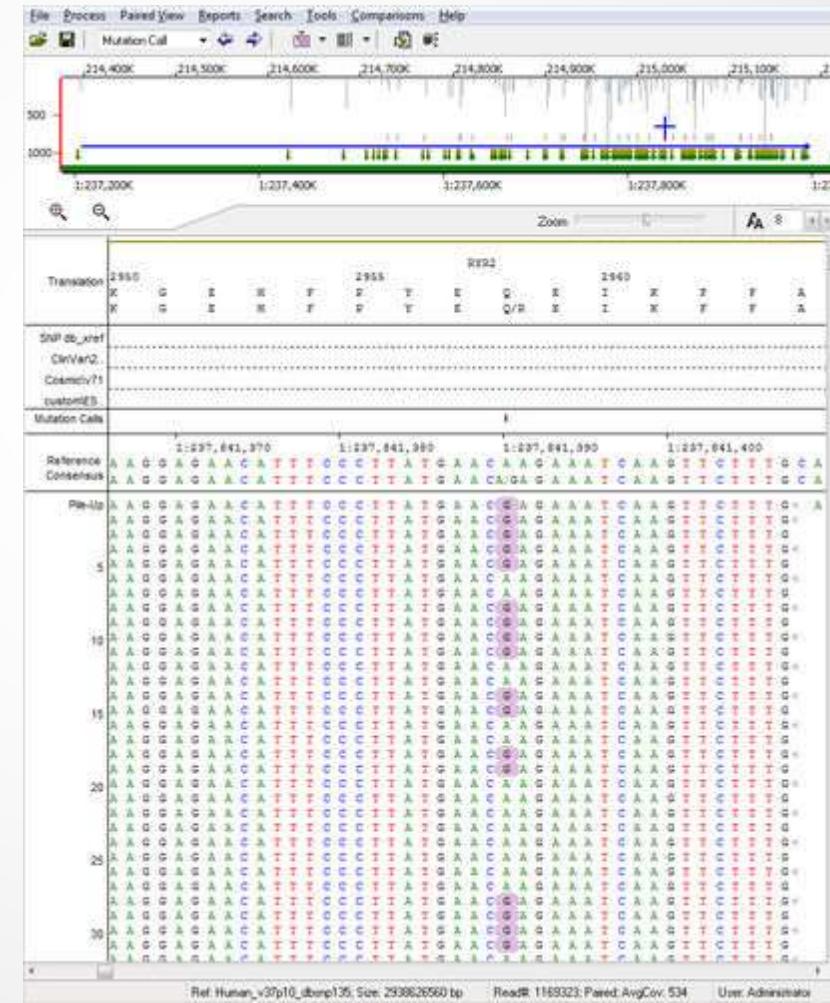
**La délétion 1q21.1q21.2 distale**, d'une taille de 1,2 Mb et comprenant les gènes *GJAS/GJA8* survient par NAHR entre les duplications segmentaires BP3-BP4. Le phénotype associé à cette délétion est très variable et comprend habituellement un déficit intellectuel, une microcéphalie, un retard de langage, 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 importante dans la région 1q21.1 distale comprise entre (BP3-BP4) et se prolonge en englobant également un polymorphisme.**

# Comment rechercher une altération de l'ADN ?

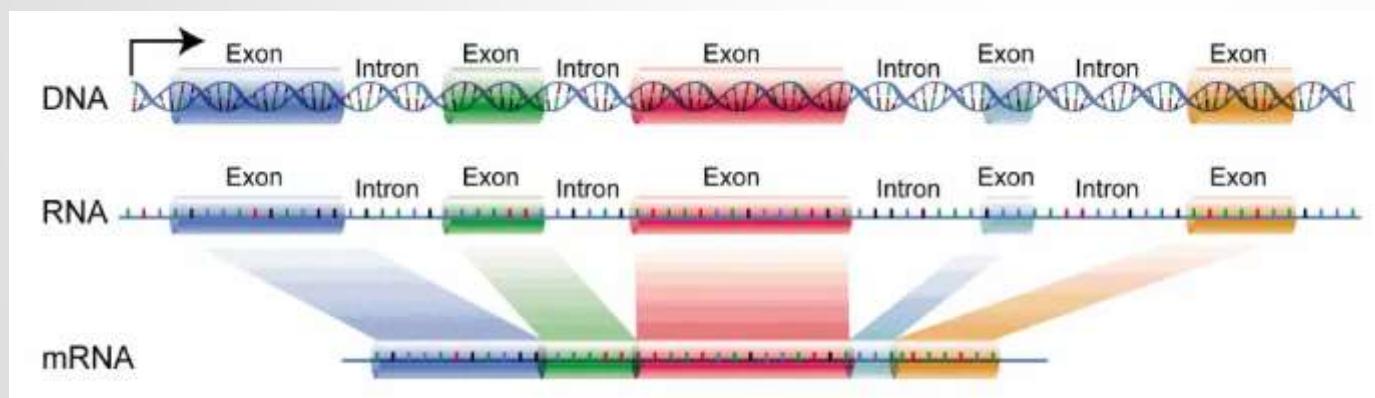
## ► Séquençage de l'ADN

- 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

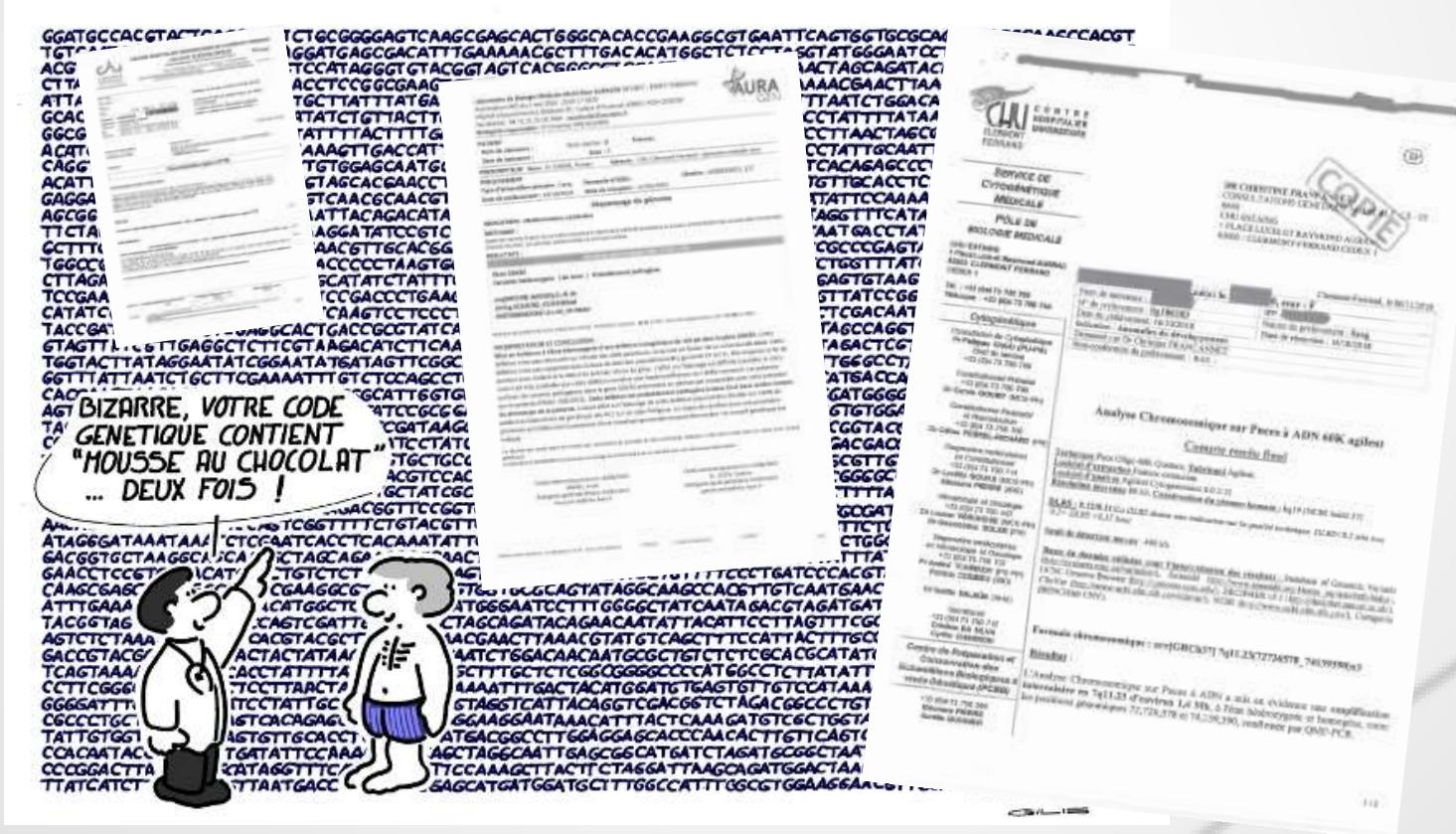
Les introns sont jetés

# Et après ?

- ▶ Si toute 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

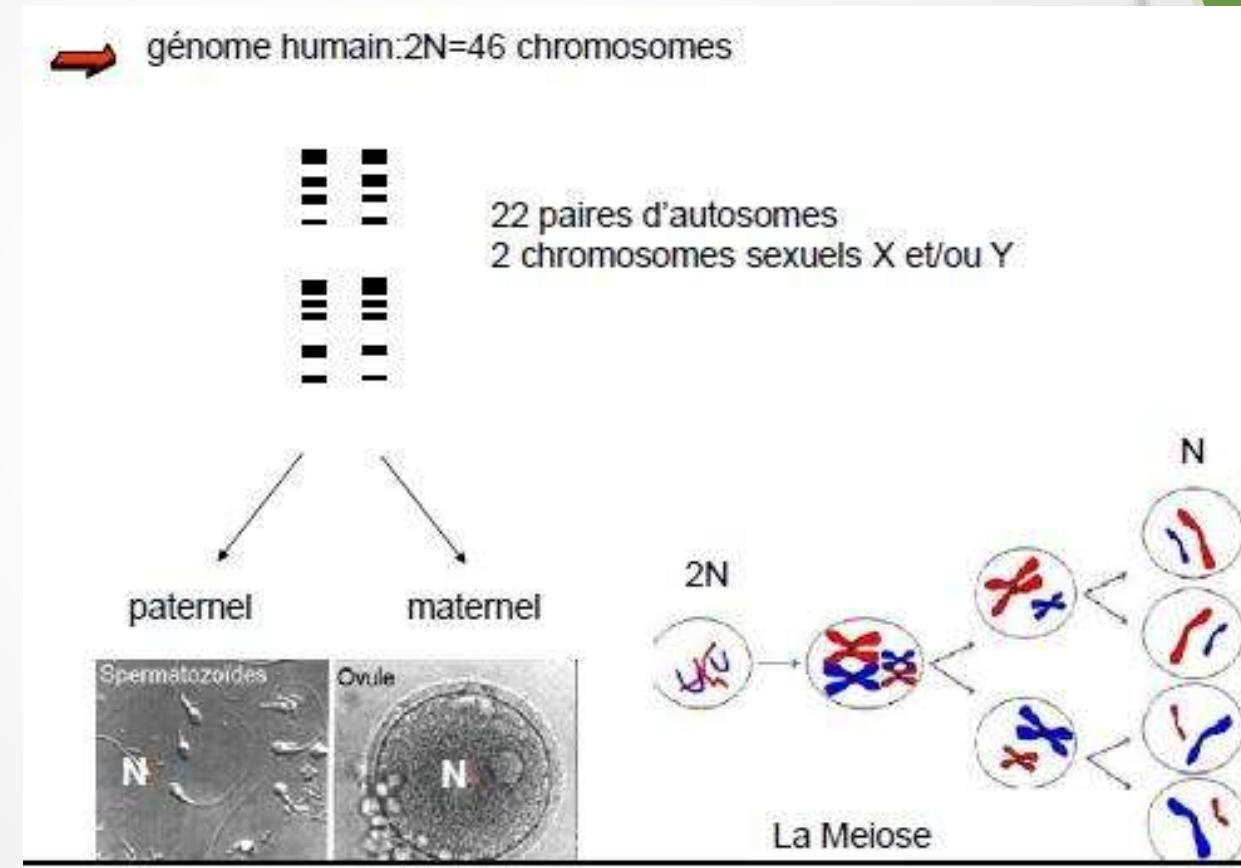
# Atelier participatif #1

## ► 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

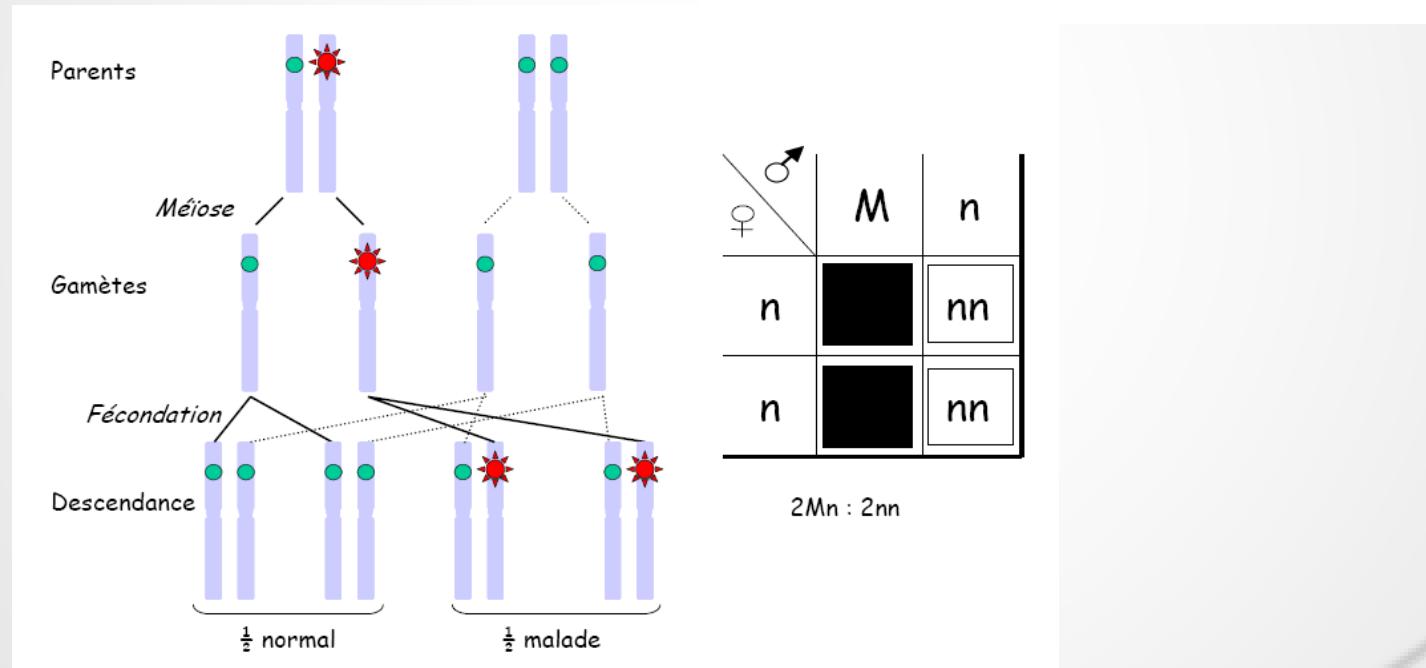
- ▶ Les plus fréquents:
  - ▶ autosomique dominant
  - ▶ autosomique récessif
  - ▶ (récessif) lié à l'X
  - ▶ mitochondrial

# 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



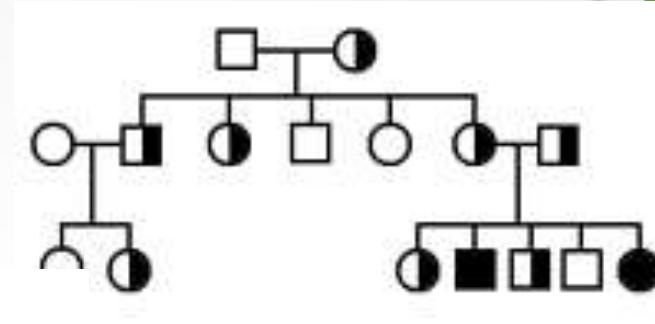
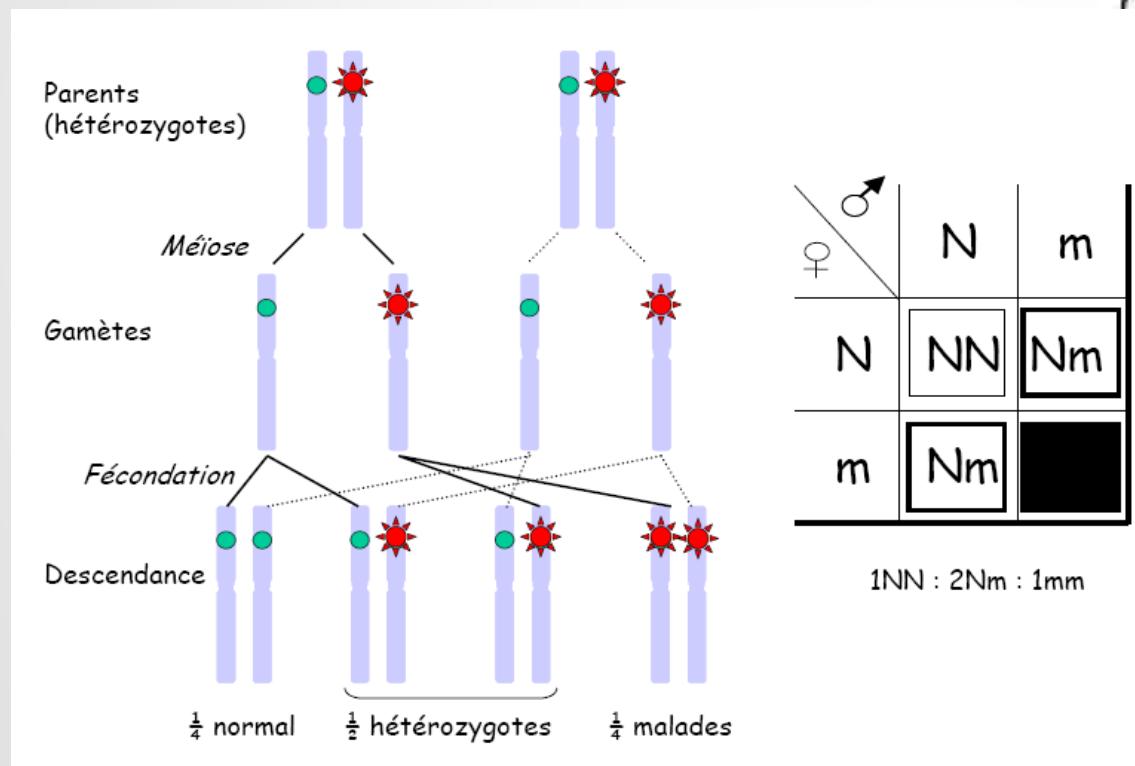
- ▶ Le risque de transmission de la maladie pour une personne atteinte est de 50% à chaque grossesse

# Modes de transmission des maladies génétiques

- ▶ autosomique récessif
  - ▶ Les personnes atteintes se répartissent généralement sur une seule génération (héritage « 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



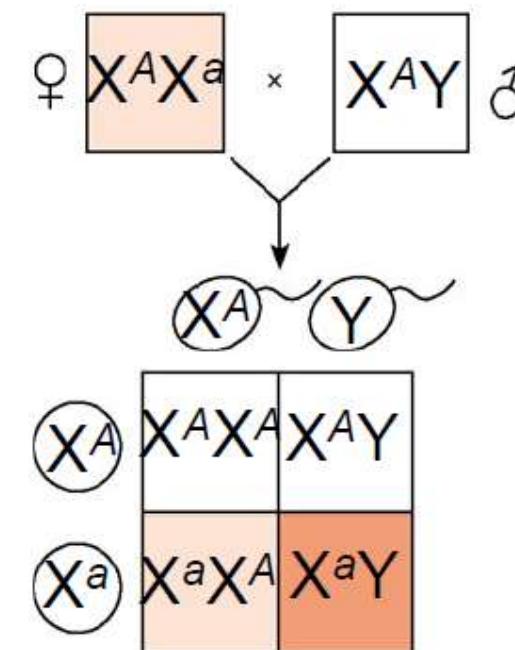
- Un couple d'hétérozygotes a un risque sur quatre (25%) d'avoir un enfant atteint

# 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

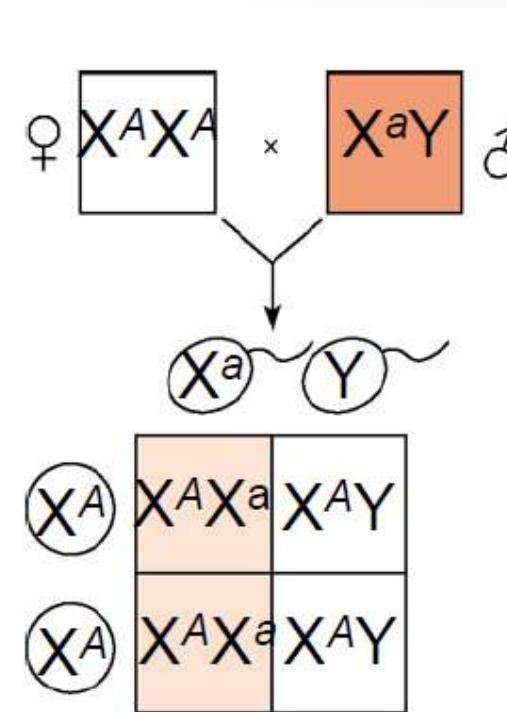
- ▶ Lié à l'X
- ▶ Descendance d'une femme hétérozygote (conductrice) : à chaque grossesse le risque:
  - ▶ qu'un garçon soit atteint est de 50%
  - ▶ qu'une fille soit conductrice est de 50%



# Modes de transmission des maladies génétiques

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

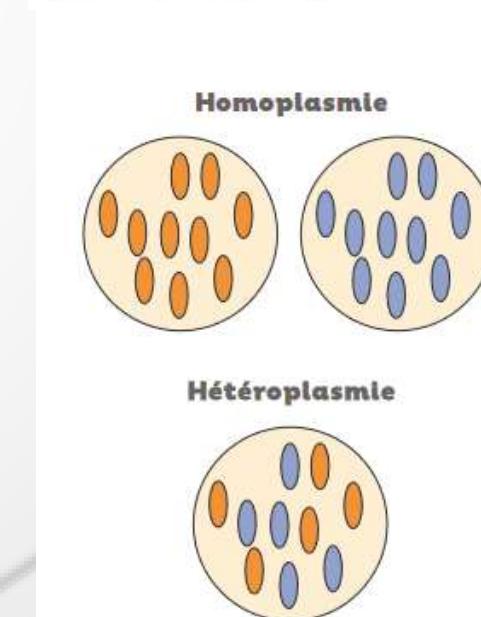
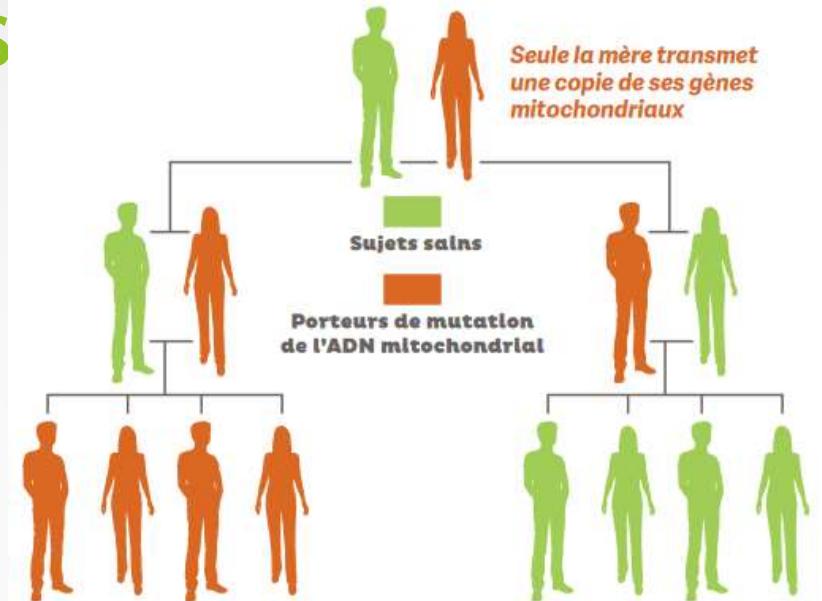
- ▶ qu'un garçon soit malade est de 0%
- ▶ qu'une fille soit conductrice est de 100%



# 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

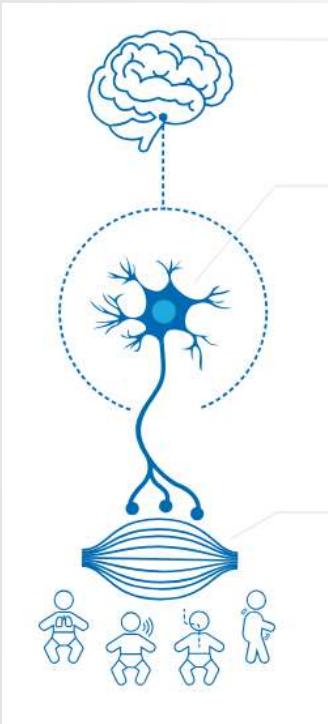


Achondroplasie (« nanisme »)

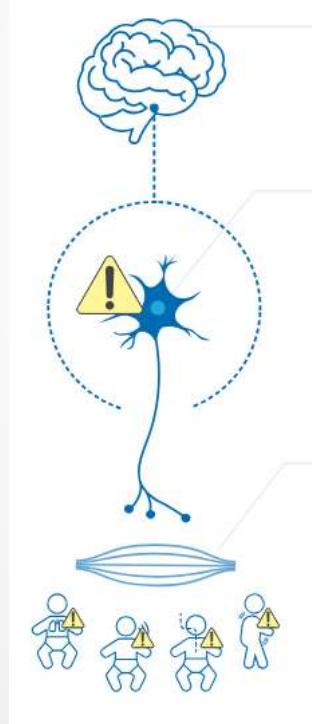


Amyotrophie spinale

# Traitements de l'amyotrophie spinale = thérapie génique



Gène SMN1

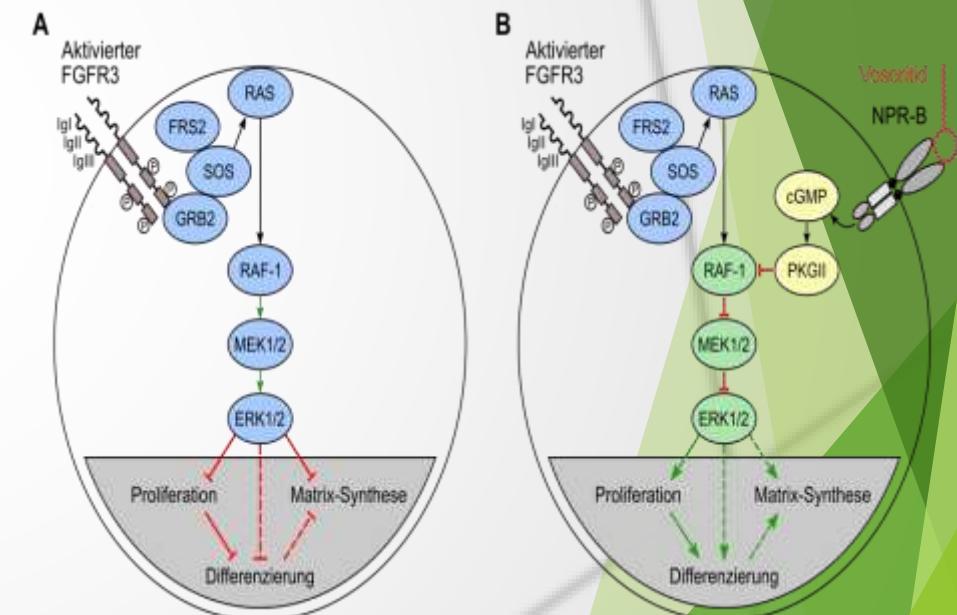


Gène SMN1

- ▶ 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

# Traitements 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)

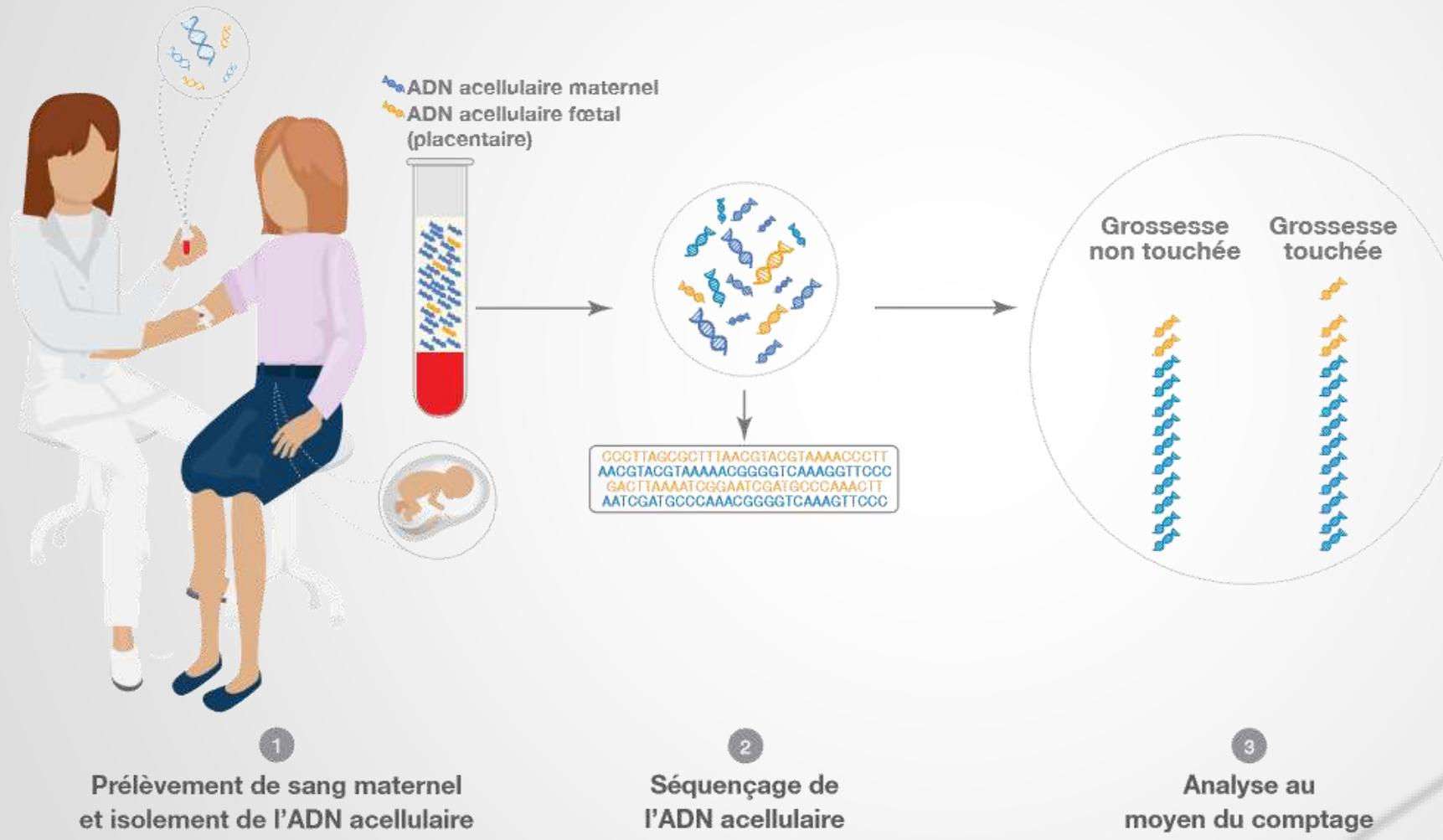
Vers un dépistage génétique généralisé ?

- Acidurie Glutarique de type 1
- 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 !