ANOMALIES DU GÉNOME ET CONSÉQUENCES EN PATHOLOGIE

Pr Jonathan LOPEZ

PASS – UE2

0 Posez vos questions pendant le cours

1 Allez sur wooclap.com

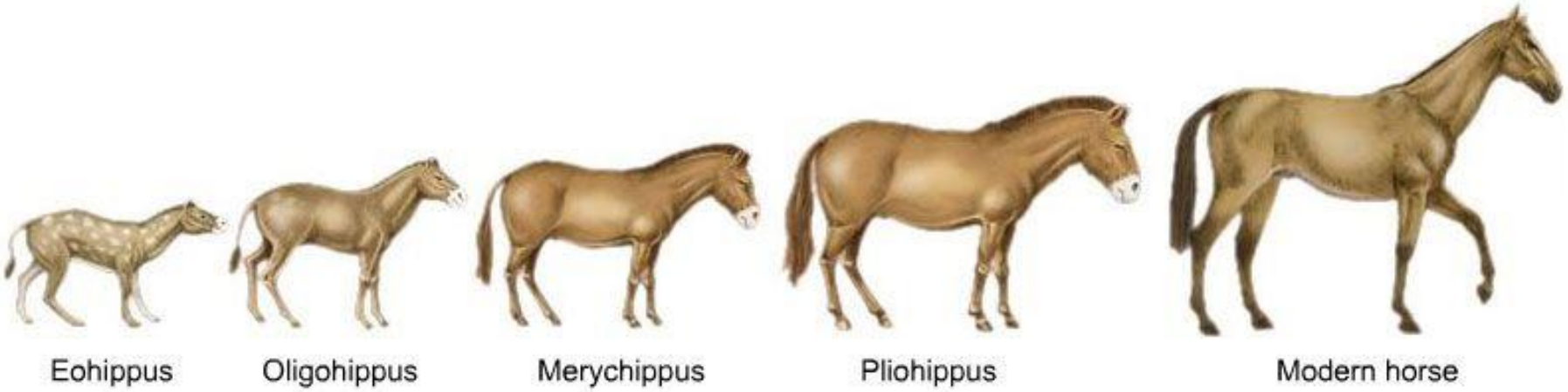
2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

BPXFYE

0 Génome : Modifications

- **Dynamique permanente** assurant un **remodelage continuel** au cours des générations
- **Diversification de l'information génétique**
- Capacité **d'adaptation aux changements environnementaux ⇨ évolution des espèces**

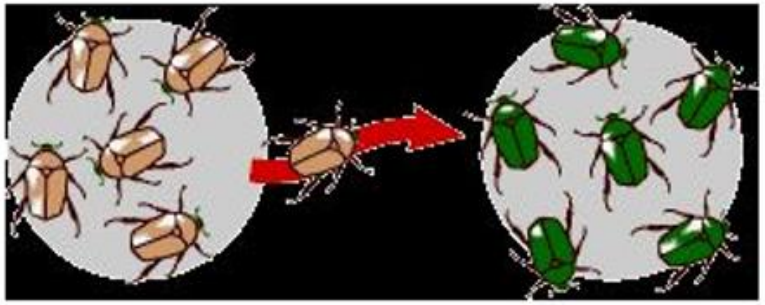


Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Moteurs de l'évolution

3/Dérive

1/Mutation



2/Migration

4/Sélection

Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Modifications

- **Polymorphisme génétique**
  - Coexistence de **plusieurs allèles pour un** gène ou **locus** donnés
  - **Caractères phénotypiques différents** au sein d'une même population
- Altérations moléculaires en **pathologie +++**
  - **Maladies rares** (déficience intellectuelle, myopathies, hémophilies…)
  - **Maladies fréquentes** (diabète, obésité, …)
  - **Cancers**
  - (Maladies infectieuses)

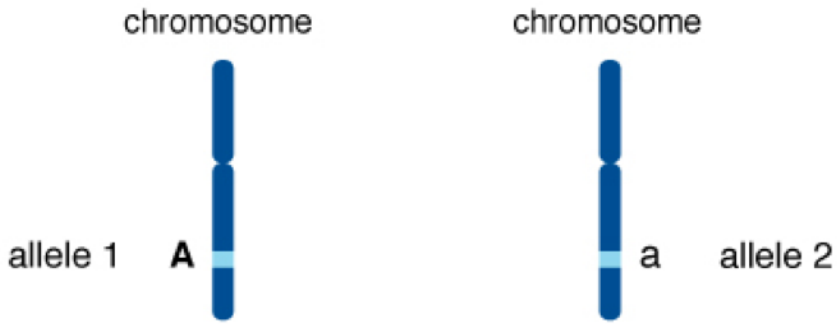
Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Génome diploïde

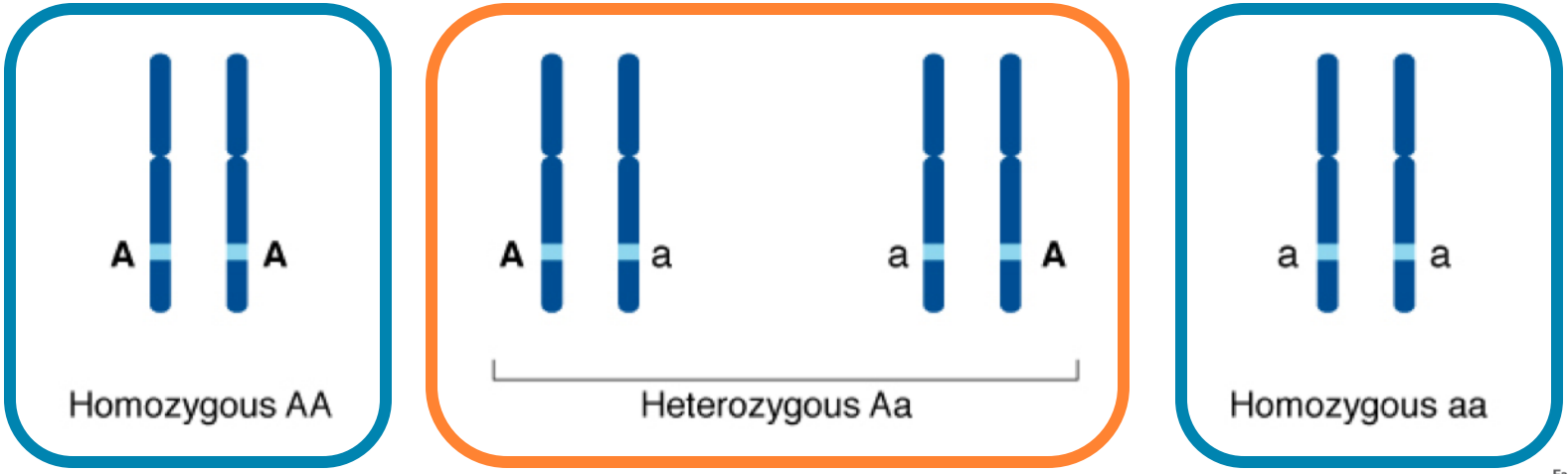
RAPPEL

- **Génome diploïde** (2n chromosomes)
  ⇨ 2 copies de chaque gène (1 de chaque parent)

HOMOZYGOTE :
Le même allèle sur les 2 chromosomes

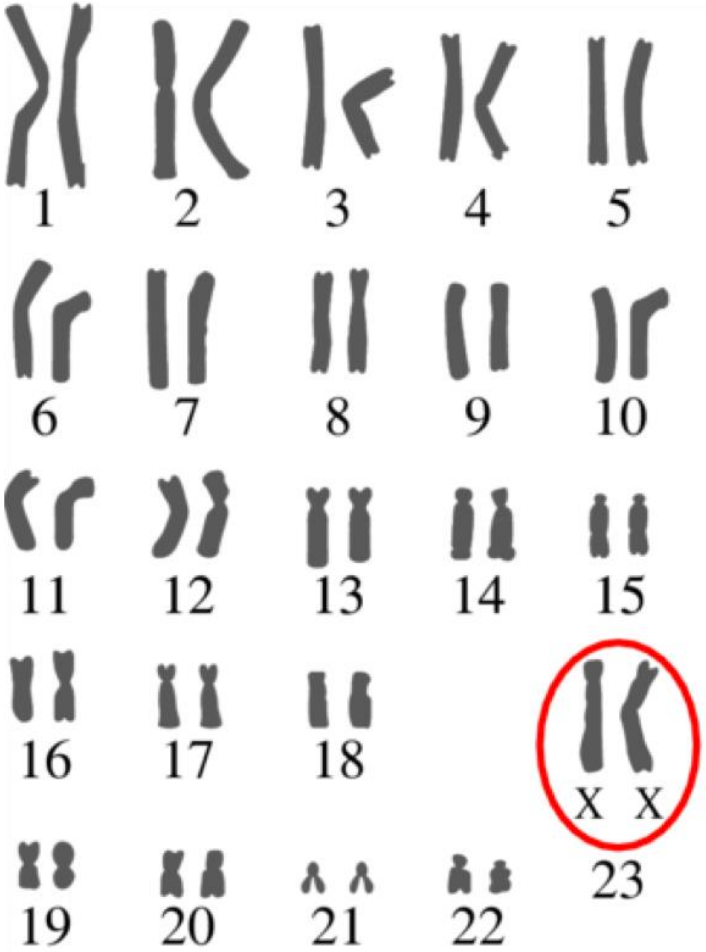


HETEROZYGOTE :
1 allèle différent sur chaque chrom.

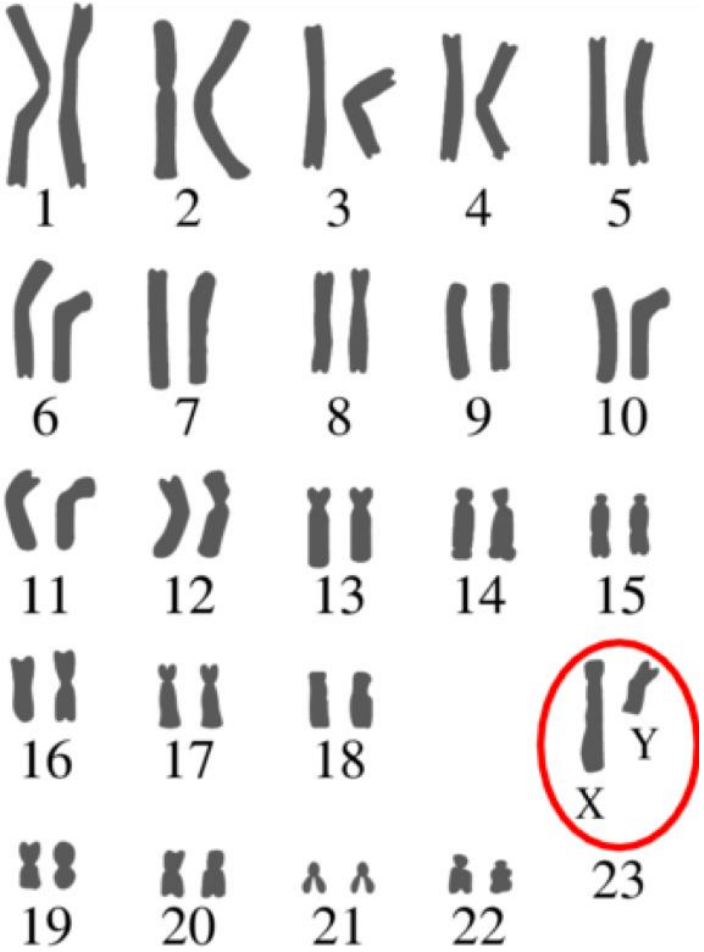


Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Caryotype



Caryotype d'une femme **46,XX**



Caryotype d'un homme **46,XY**

22 paires d'autosomes + 2 chromosomes sexuels

0 Génome : Germinal vs somatique

Deux cellules germinales haploïdes*

n chromosomes

↓

Zygote diploïde

2n chromosomes

↓

Cellules somatiques diploïdes
Soma

Cellules germinales haploïdes
Germen

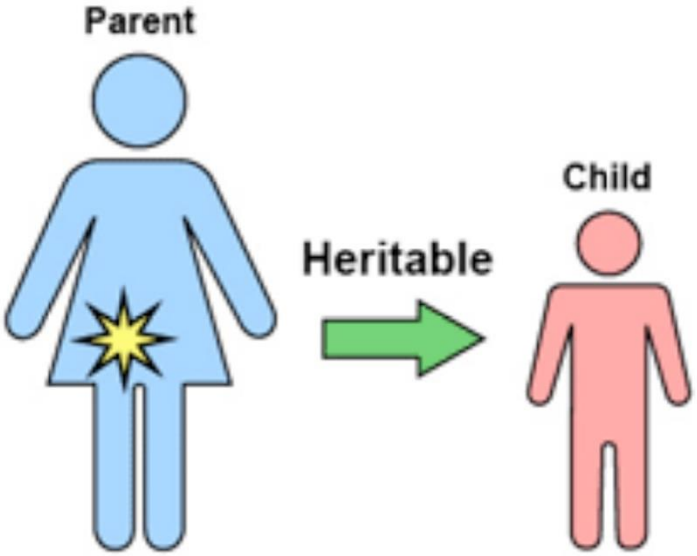
Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Germinal vs somatique

CANCERS +++

MALADIES RARES

Mutation in tumor only
(for example, breast)



Mutation in
egg or sperm

All cells
affected in
offspring

Adapted from the National Cancer Institute and the American Society of Clinical Oncology

Faculté de Médecine Lyon Est

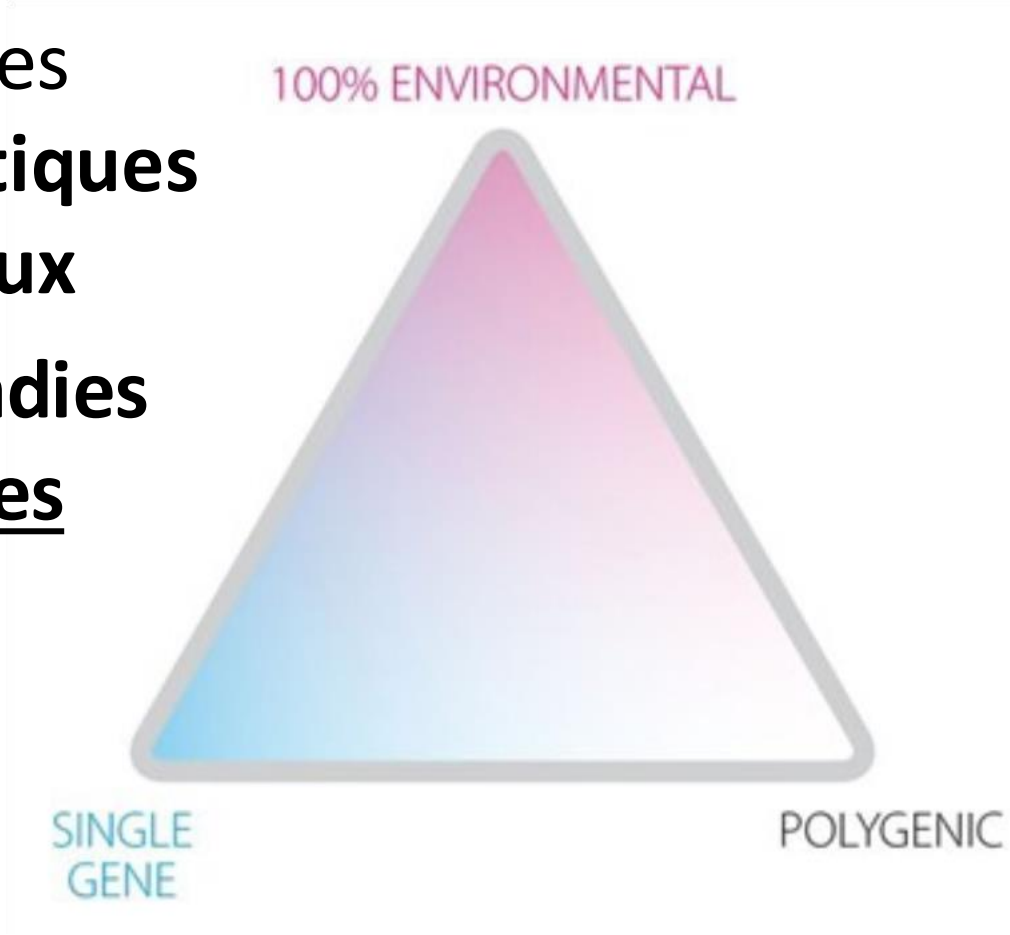
0 PLAN

- Classification des maladies
- Altérations moléculaires observées en pathologie

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Gène(s) et environnement

- Interactions entre des **déterminants génétiques et environnementaux**
- **La plupart des maladies sont <u>multifactorielles</u>**
- Les **maladies <u>monogéniques</u>** (mendeliennes) sont **<u>rares</u>**

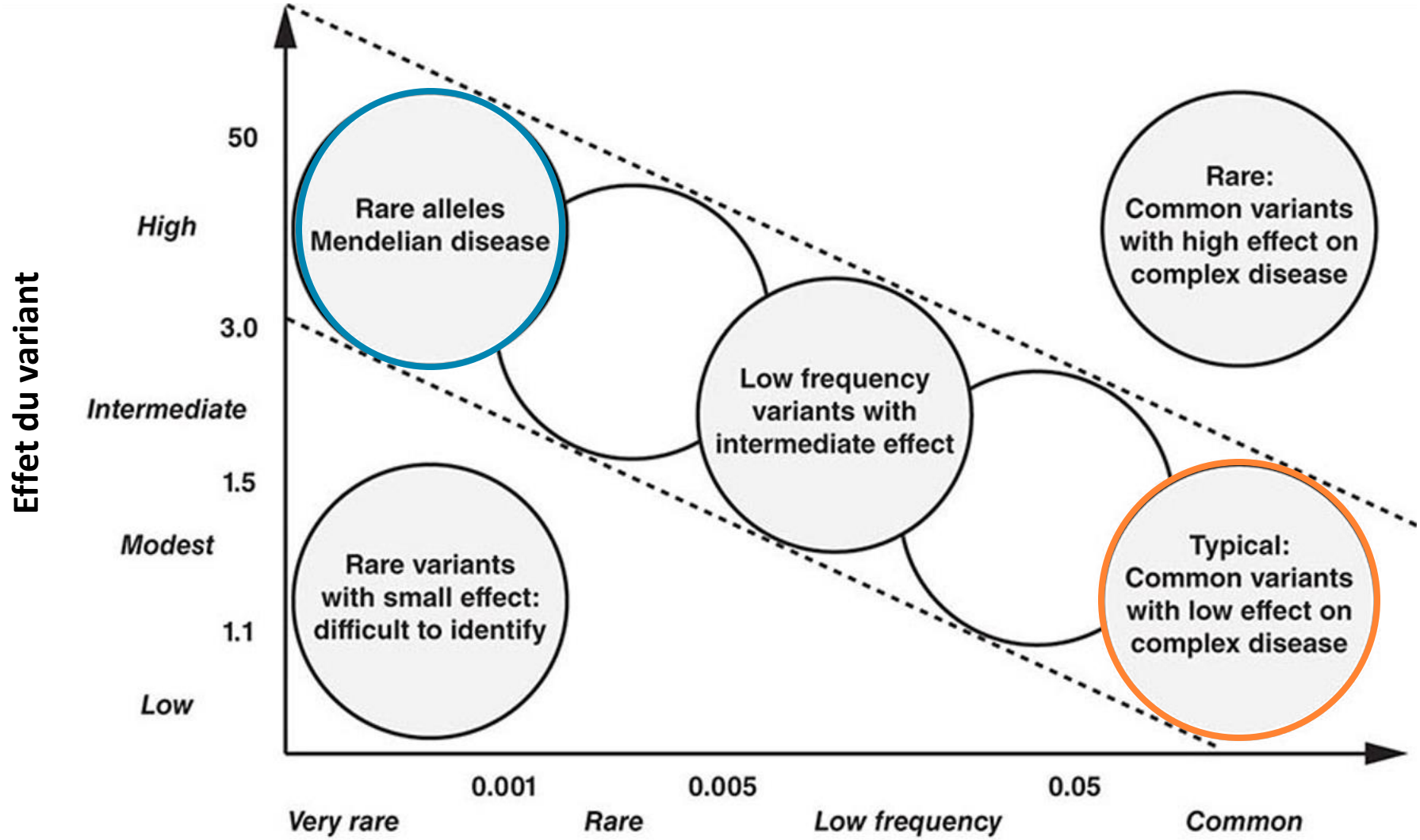


2009 NHS National Genetics Education and Development Centre

1 Classification : Pénétrance

- **Pénétrance**
  - **% de malades parmi les porteurs de l'altération moléculaire**
  - **Continuum**

1 Classification : Fréquence/Effet



Fréquence de l'allèle dans la population

1 Classification : Maladies multifactorielles

- **Maladies multifactorielles**
  - **<u>Polygéniques</u> = Combinaison** d'altérations moléculaires de **plusieurs gènes ⇨ terrain de prédisposition**
  - **+ Environnement ⇨ modifie le risque de la maladie**
  - **Complexe/difficilement prévisible**
  - Souvent cas isolé dans une famille, « sporadique »
  - Ex : sclérose en plaque

Faculté de Médecine Lyon Est

SCLÉROSE EN PLAQUES

Qui est concerné ?

▸ 1 homme pour 3 femmes ◂

DANS LE MONDE
2 500 000 malades

EN FRANCE
120 000 malades

Âge moyen de début des symptômes
30 ANS

1ère cause de handicap sévère non traumatique chez les trentenaires

Principaux symptômes

- Troubles de la vue
- Troubles de la parole
- Troubles digestifs
- Fourmillements
- Troubles de la mémoire et de la concentration
- Troubles de l'équilibre
- Troubles urinaires ou sexuelles
- Troubles moteurs

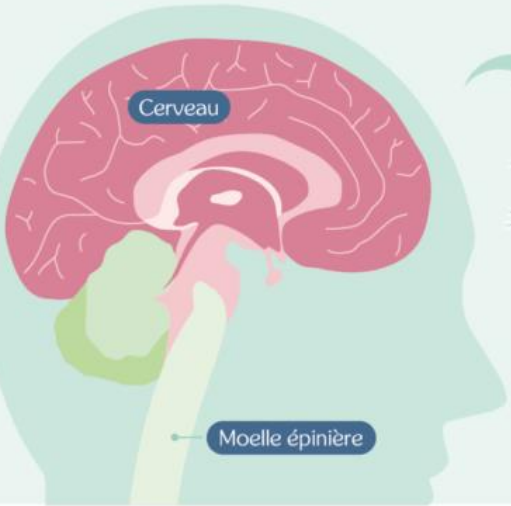
Traitements

Permettent seulement d'atténuer les symptômes

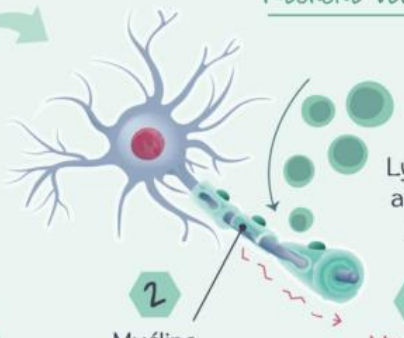
© Cherry for Life Science

Comprendre la maladie

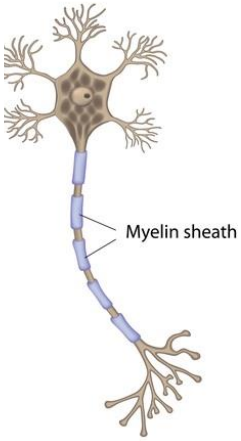
MALADIE AUTO-IMMUNE QUI AFFECTE LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

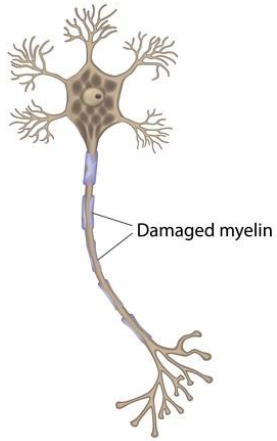


NEURONE DÉFECTUEUX



1. Lymphocytes attaquent les neurones
2. Myéline endommagée
3. Mauvaise circulation des informations



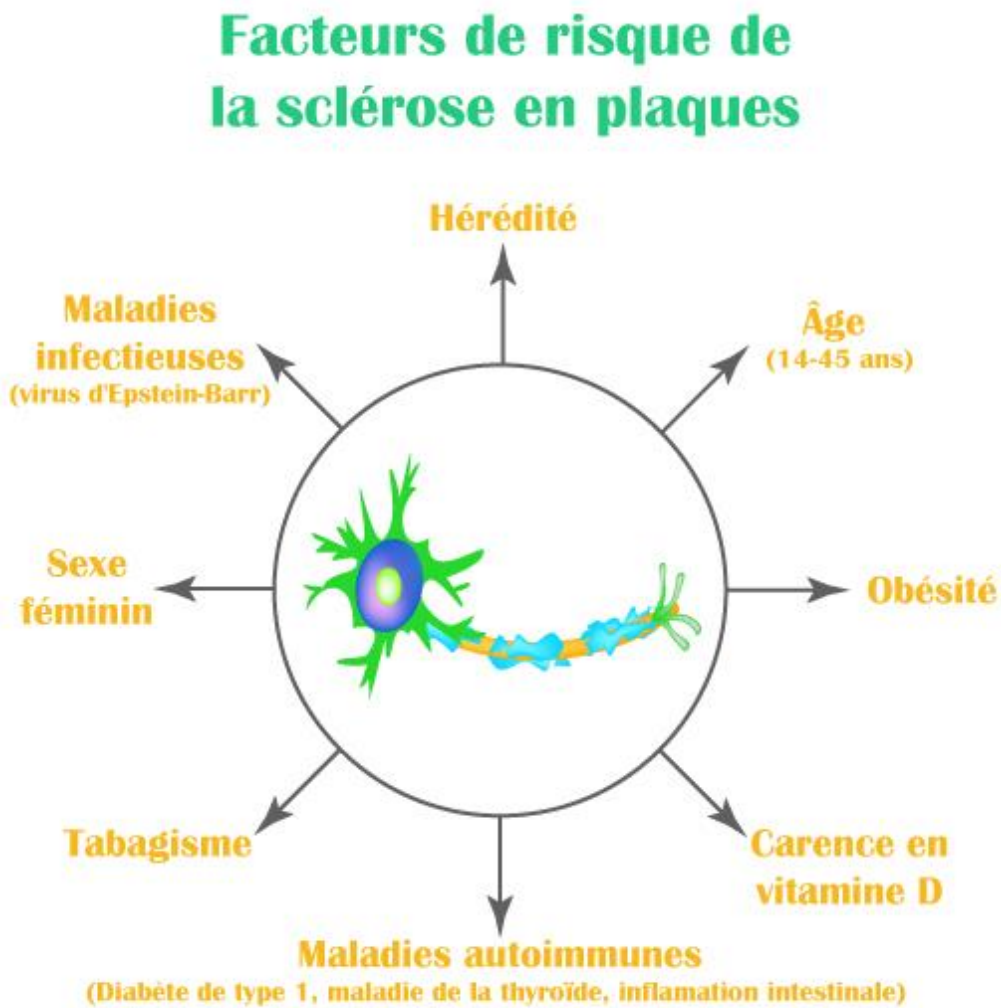


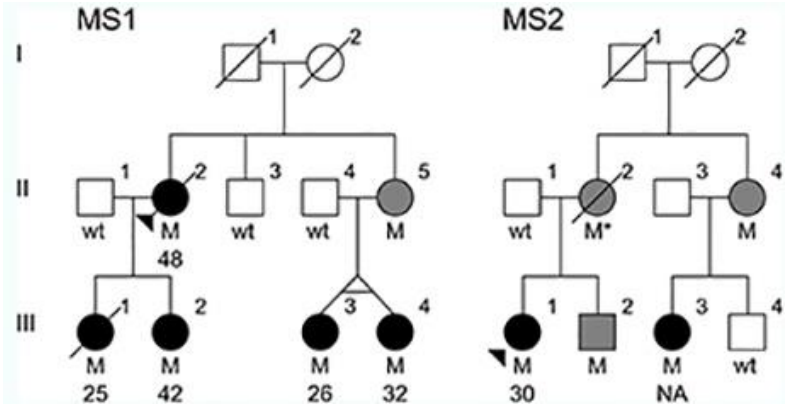
©2022 Cherry for Life science
Crédits : https://www.istockphoto.com/fr

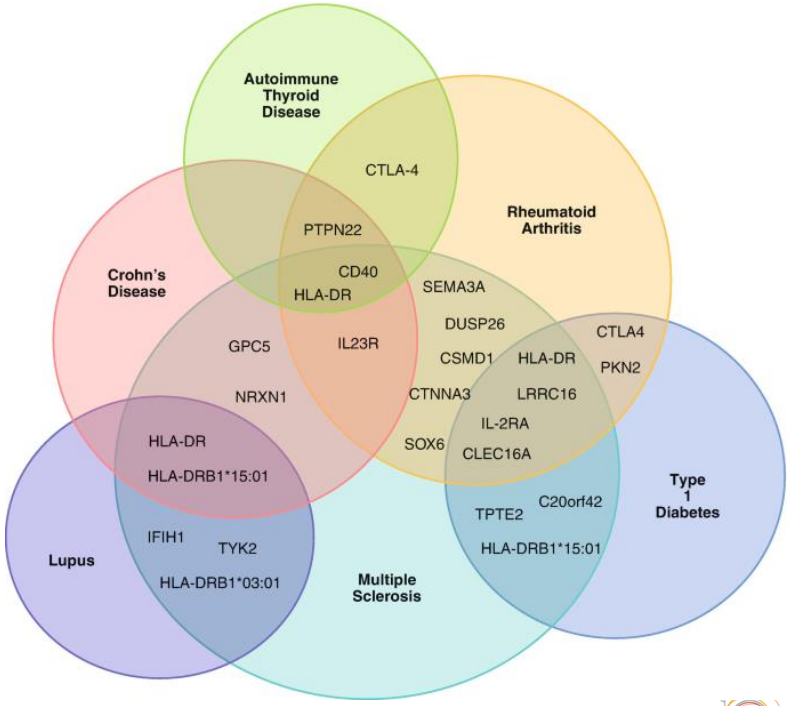
Cherry
Digital health agency

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies multifactorielles





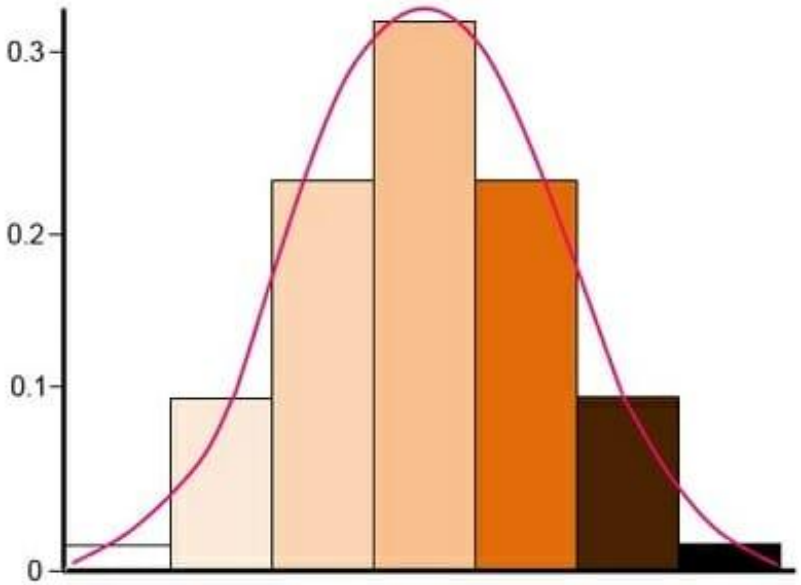


https://www.sistlib.org/la-sclerose-en-plaques/
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-61883-4_11

1 Classification : Maladies multifactorielles

	ABC	*ABc*	*AbC*	*aBC*	*Abc*	*aBc*	*abC*	*abc*
ABC	6	5	5	5	4	4	4	3
ABc	5	4	4	4	3	3	3	2
AbC	5	4	4	4	3	3	3	2
aBC	5	4	4	4	3	3	3	2
Abc	4	3	3	3	2	2	2	1
aBc	4	3	3	3	2	2	2	1
abC	4	3	3	3	2	2	2	1
abc	3	2	2	2	1	1	1	0

3 gènes avec 2 allèles



Hérédité multifactorielle

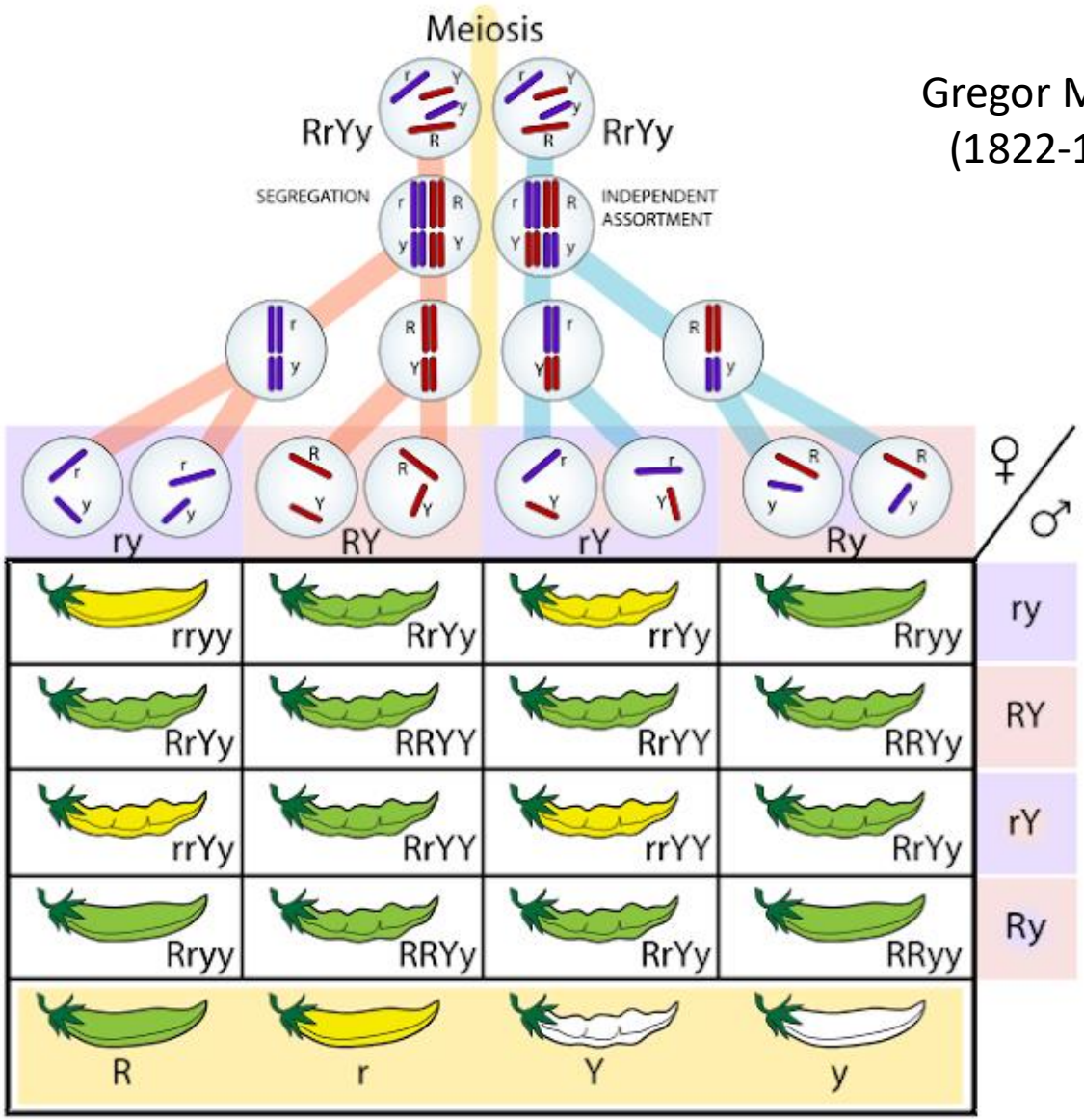
⇨ **distribution gaussienne des phénotypes**

1 Classification : Maladies monogéniques

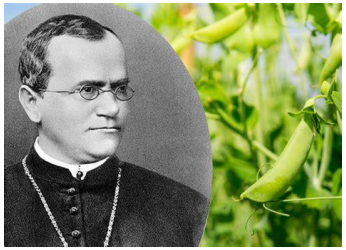
- **Maladies monogéniques**
  - **<u>Rares</u>** : 1%
  - Causée par l'altération d'**1 gène unique**
  - **« panels de gènes » = différents gènes dont les altérations causent la même maladie**
  - **En général effets confinés à 1/quelques tissus ou organes dans le(s)quel(s) expression de ce gène**
  - **Transmission héréditaire « mendélienne »**

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Transmission mendélienne



Gregor Mendel
(1822-1884)



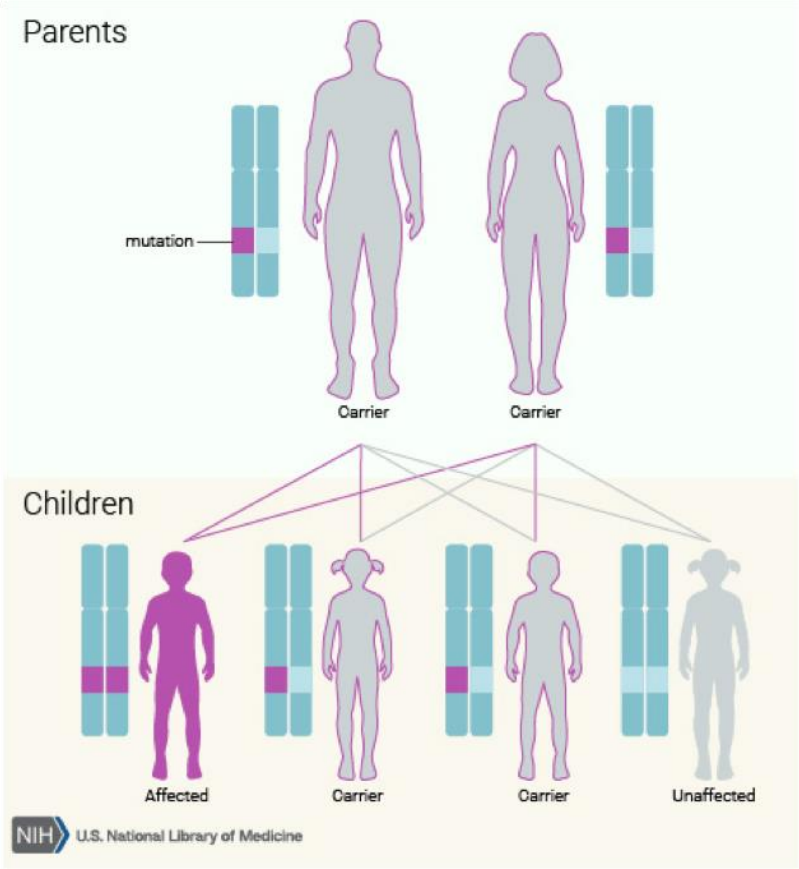
1 gène "couleur" : R/r
si R présent > vert
si r homozygote > jaune

1 gène "forme" : Y/y
si Y présent > bosselé
si y homozygote > lisse

Fréquence des 4 phénotypes calculable
(couleur X forme)

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL



Autosomique RECESSIVE

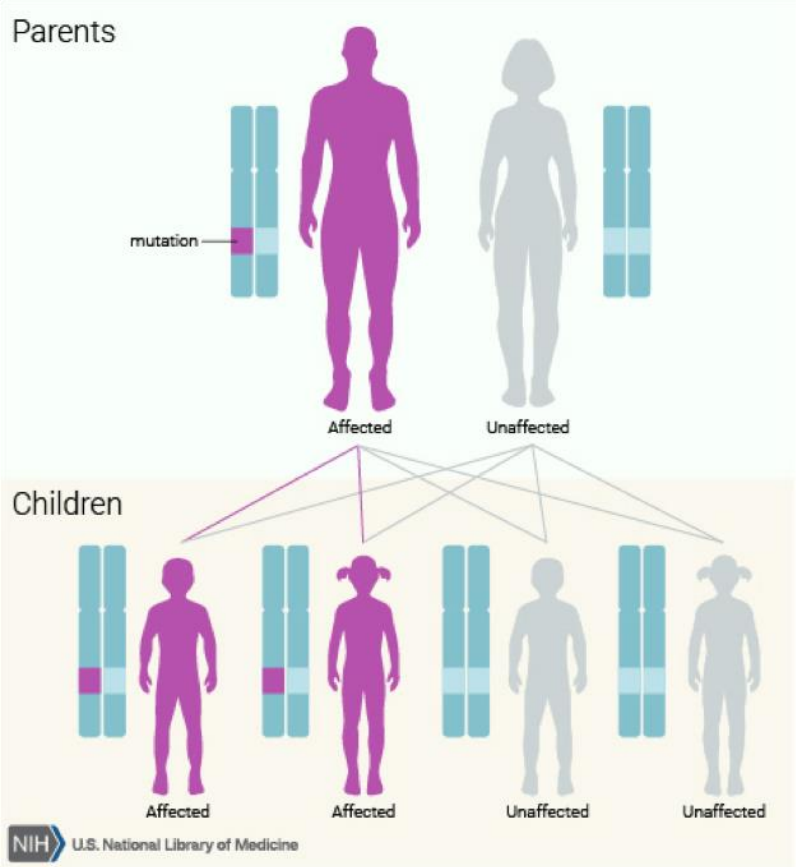
- 2 allèles pathogéniques pour être malade
  ⇨ **homozygote muté**
- **Parents : porteurs sains**
  ⇨ **hétérozygotes mutés**
- **Fréquence : 25% de la fratrie**
- **Sex ratio : 1**
- **“horizontale”**
- Ex: Mucoviscidose

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL

- 1 allèle pathogénique suffit pour être malade
  ⇨ **hétérozygote muté**
- **L'un des parents est atteint**
- **Fréquence : 50% de la fratrie**
- **Sex ratio : 1**
- **"Verticale"**
- Ex : Chorée de Huntington

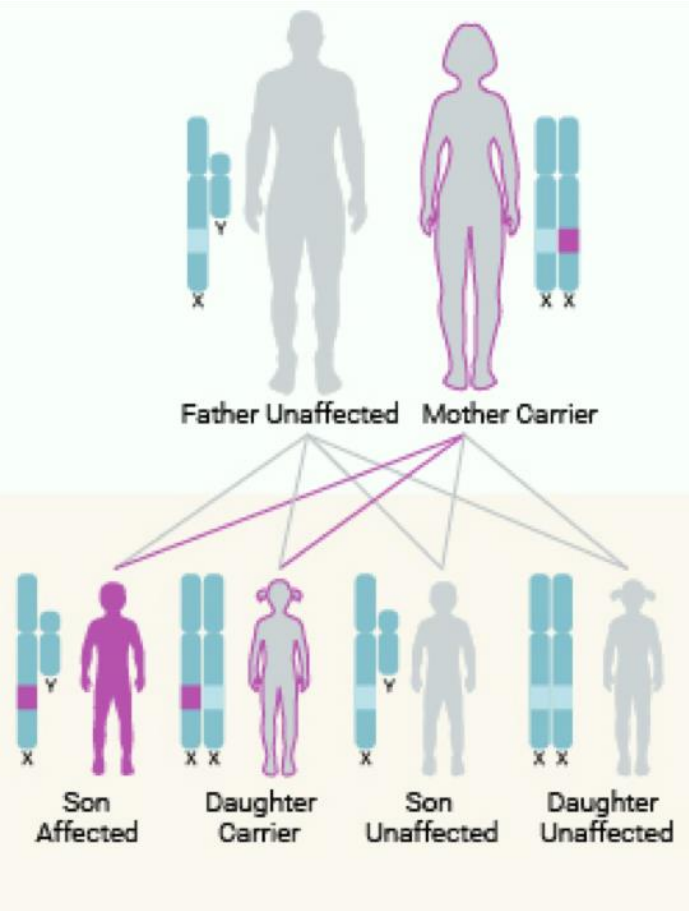


Autosomique DOMINANTE

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL



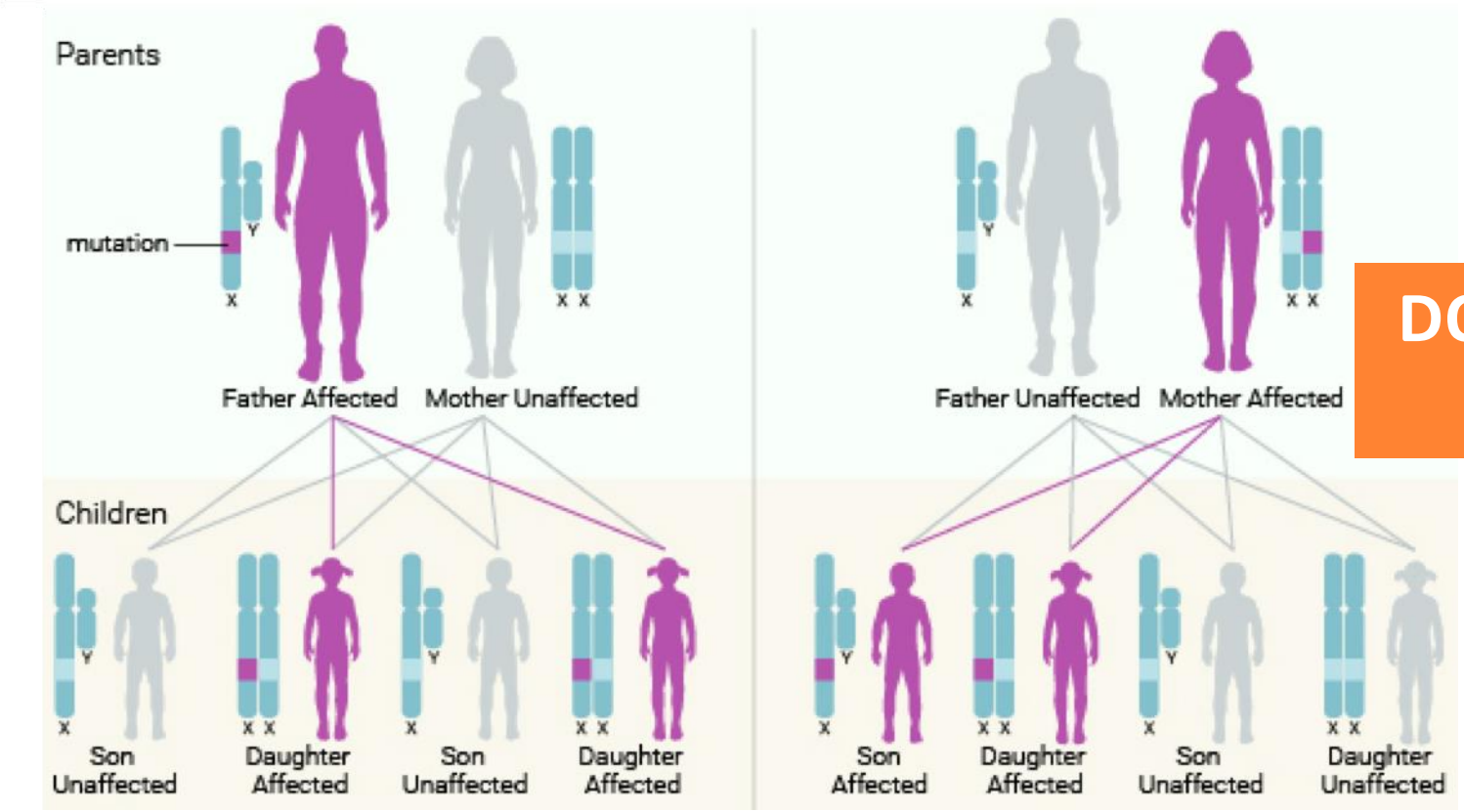
RECESSIVE liée à l'X

- **La mère est porteuse saine ⇨ hétérozygote mutée sur l'un des 2 chrX**
- **La mère transmet le chrX muté avec une fréquence de 50%**
- **Seuls les garçons sont atteints**
- Ex : Hémophilie, Sd de Lesch-Nyhan

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL



Ex: Sd de l'X fragile

DOMINANTE liée à l'X

- Un **père atteint ne transmet qu'à ses filles**
- Une **mère hétérozygote mutée est atteinte**
- Une **mère atteinte peut transmettre à ses filles**

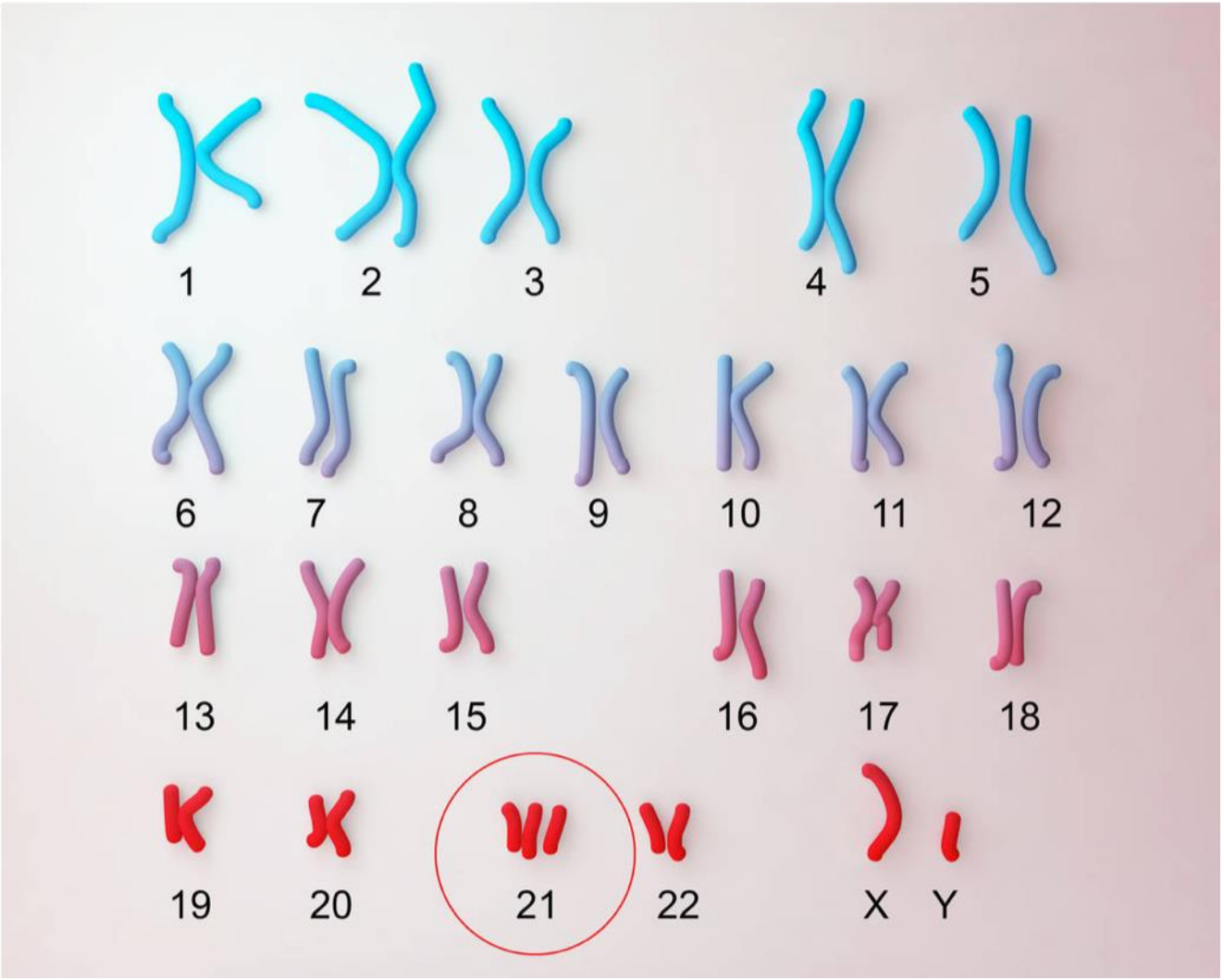
Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies chromosomiques

- **Maladies chromosomiques**
  - + rare en germinal : 0,6%
  - **Anomalies de nombre / de structure des chromosomes**
  - **Grand nombre de gènes altérés simultanément**
  - **Plusieurs organes affectés**
  - **En général *de novo***

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies chromosomiques



Trisomie 21

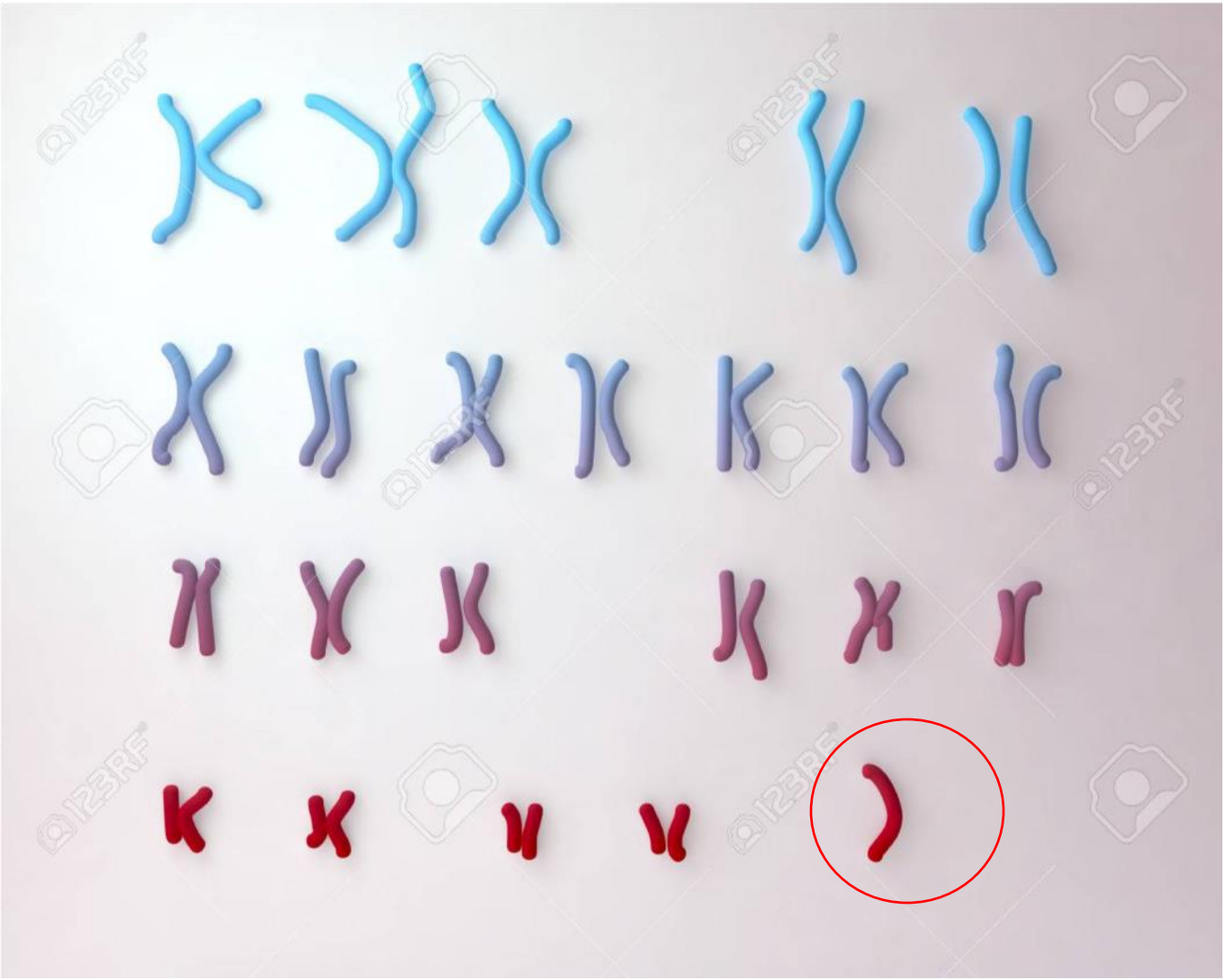
47,XY,+21

Voir MEAG
“Cytogénétique”
de N CHATRON

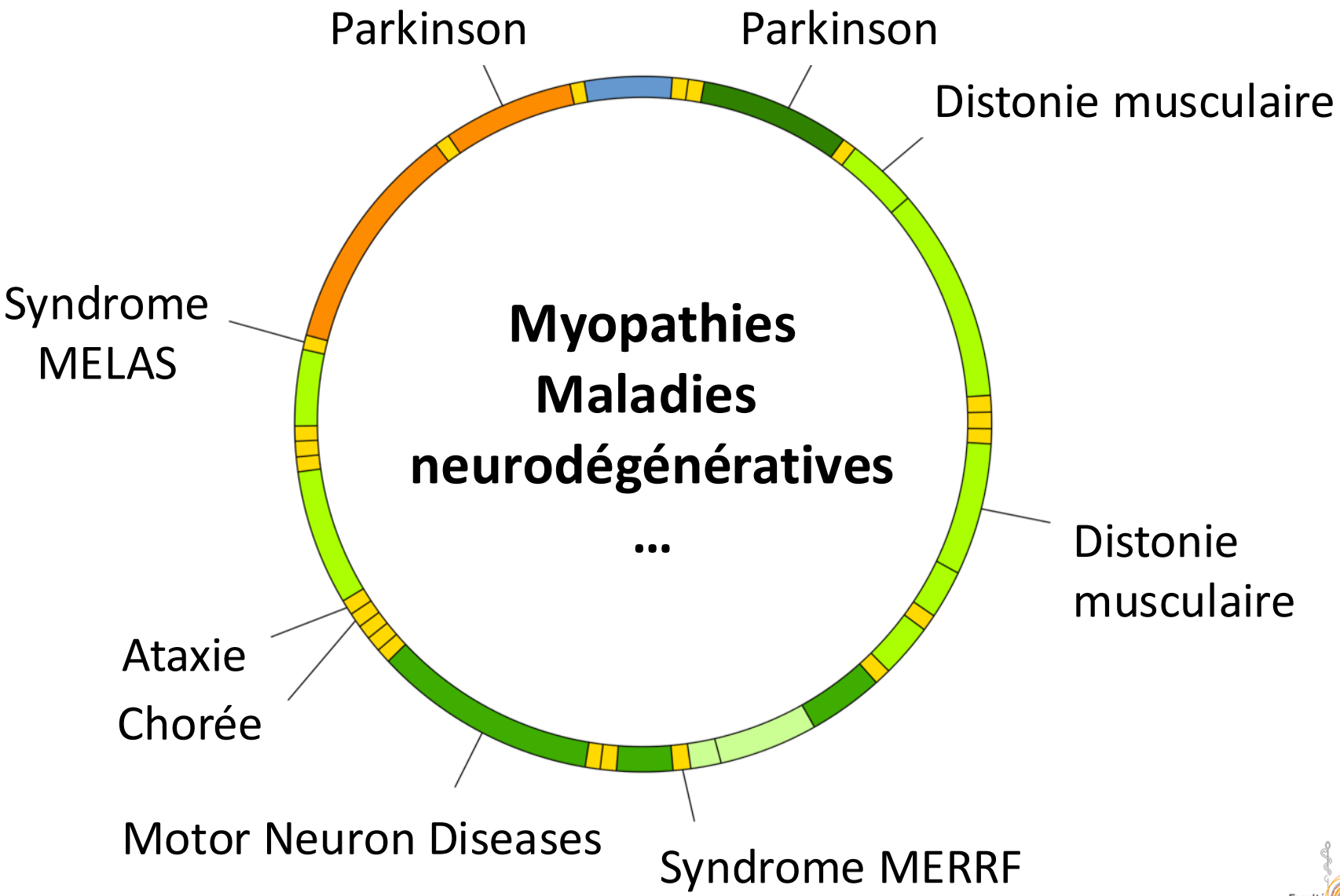
1 Classification : Maladies chromosomiques

Monosomie X
(Sd de Turner)
45,X

Petite taille, trouble du développement ovarien, cou court et large…

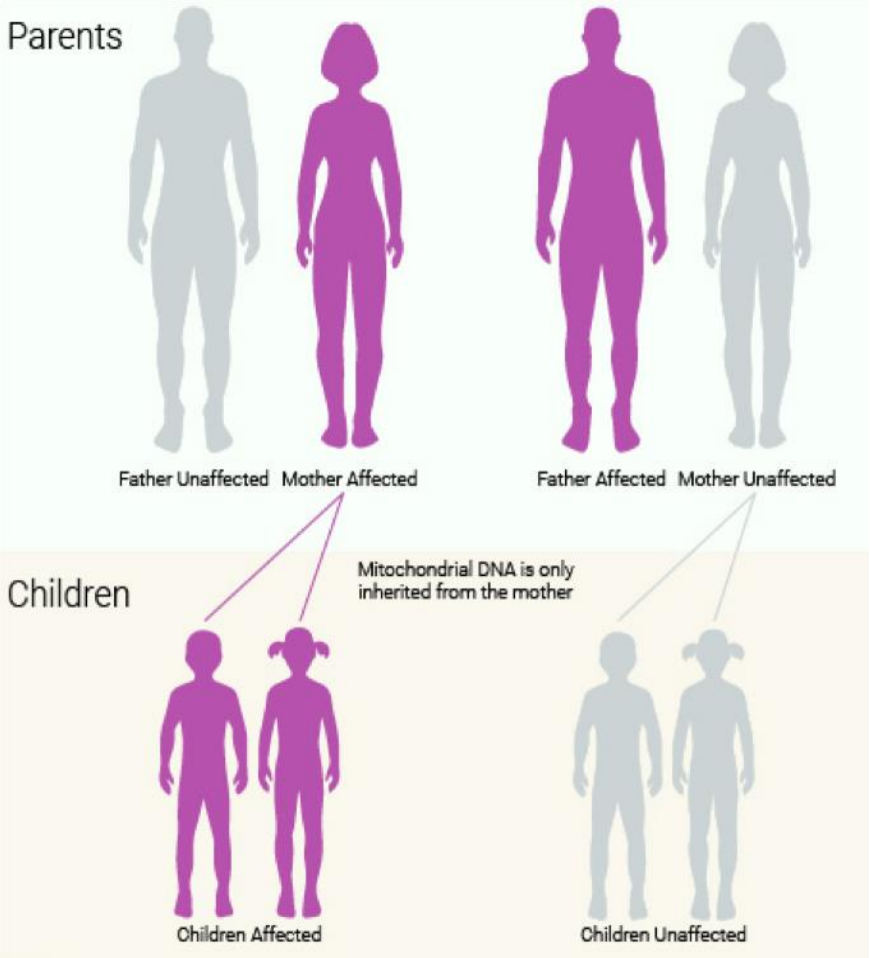


1 Classification : Maladies mitochondriales



1 Classification : Maladies mitochondriales

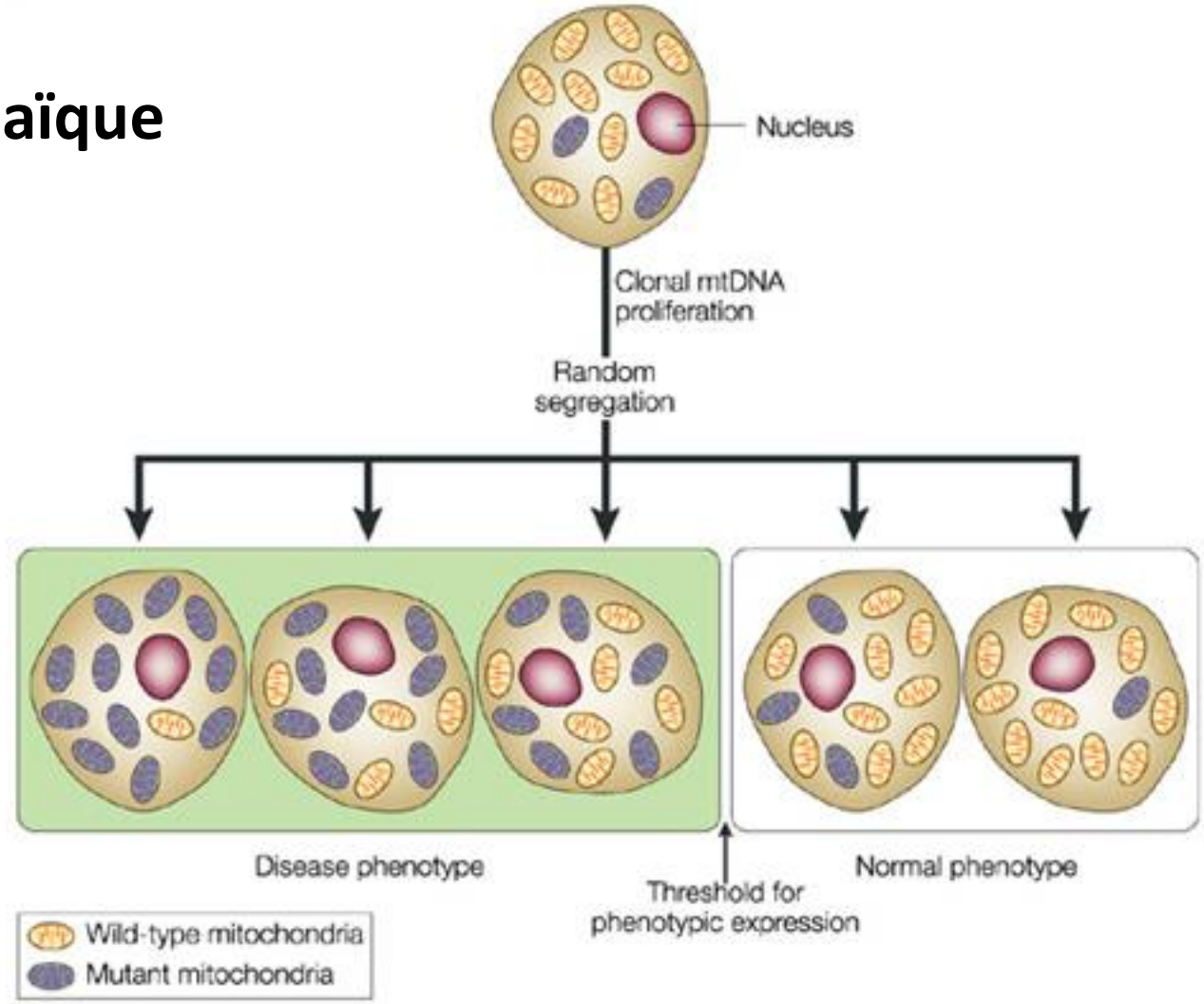
- **Seule la mère transmet la maladie (mitochondries de l'ovocyte)**
- **Si la mère est atteinte 100% de la fratrie atteinte**
- **Sex ratio : 1**



Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies mitochondriales

- **Mosaïque**

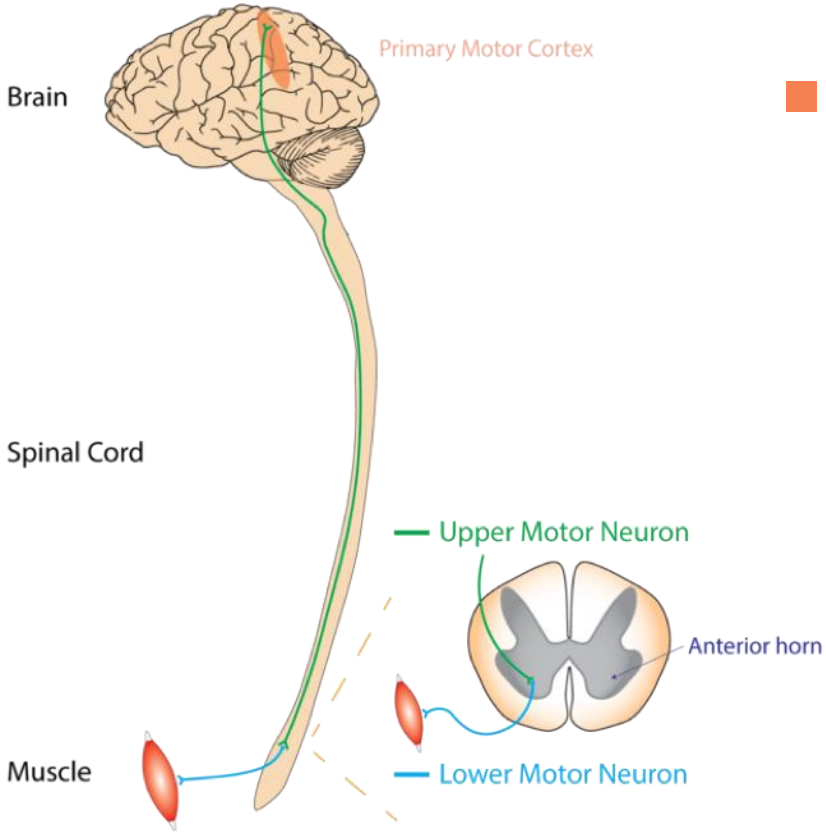


Nature Reviews | Genetics

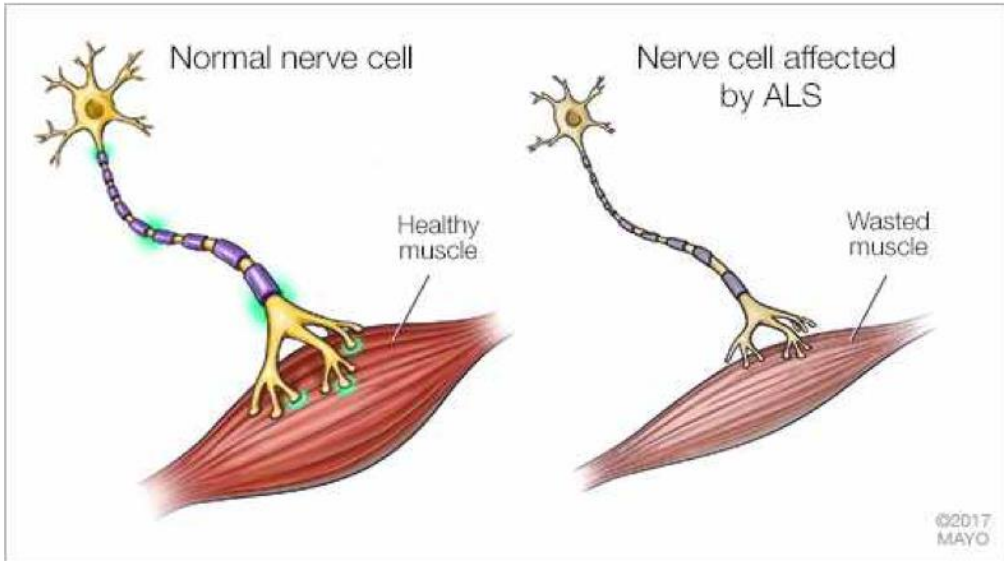
Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies mitochondriales

Sclérose Latérale Amyotrophique



- **Dysfonction mitochondriale ⇨ destruction des motoneurones**



1 Classification : Maladie

Amyotrophic lateral sclerosis (

A type of motor neurone disease

Stephen Hawking was diagnosed in his early 20s

He defied predictions he would only live a few years but was wheelchair-bound and spoke through a computerised voice system

- ALS is a rare ne condition
- Progressive -- w with time -- wi cure
- Gradually mus under voluntar control are affe individuals los strength, abilit speak, eat, mo breath
- Most people w die of respirato within 3 to 5 ye first symptoms

Source : NIH/NHS

0 Petit exercice…

1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

BPXFYE

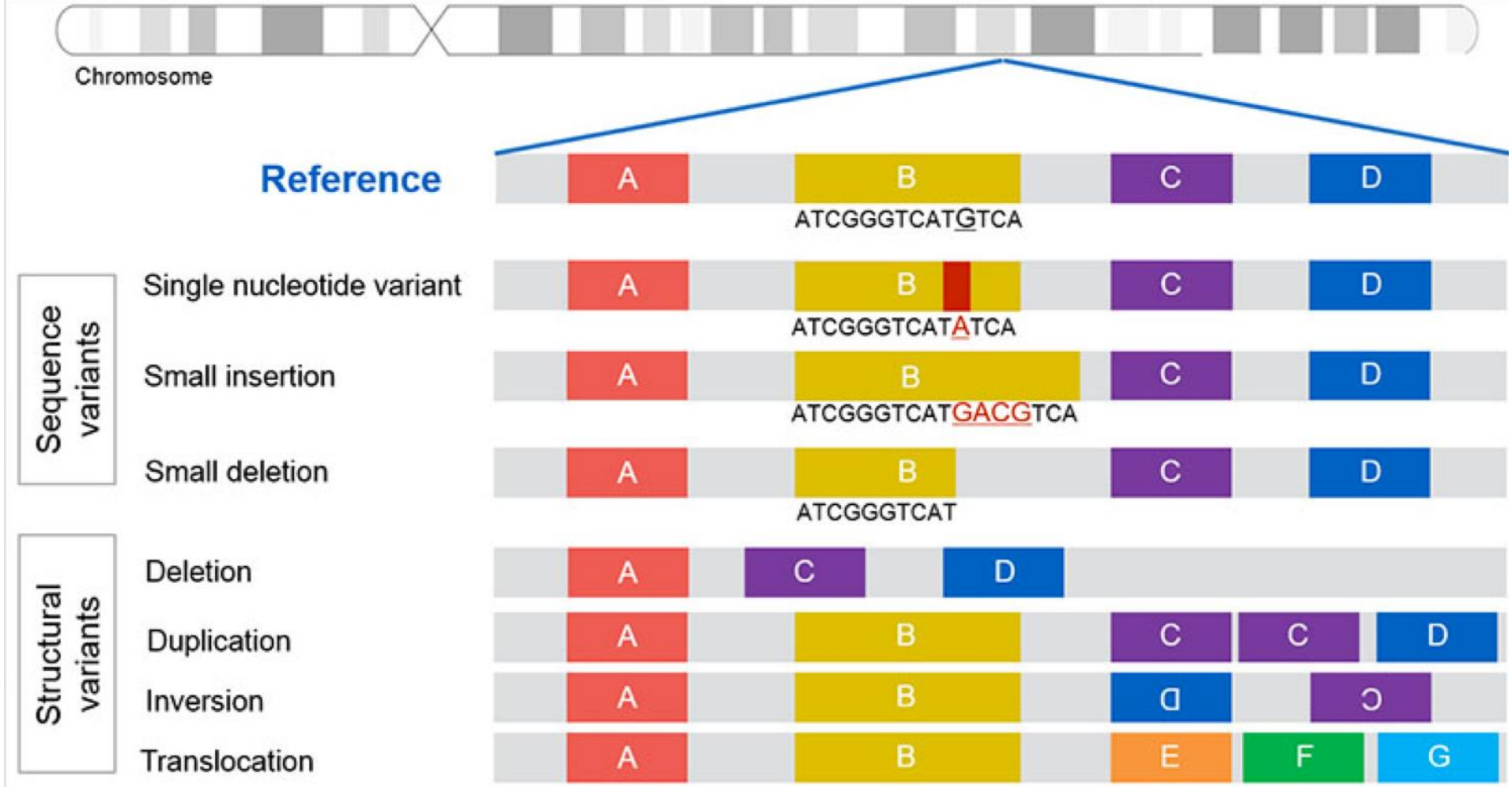
0 PLAN

- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - **Single Nucleotide Variant (SNV)**
  - **Petites insertions et délétions**
  - **Délétions**
  - **Duplications**
  - **Inversions**
  - **Translocations**
  - **Copy Number Alterations (CNA)**

Faculté de Médecine Lyon Est

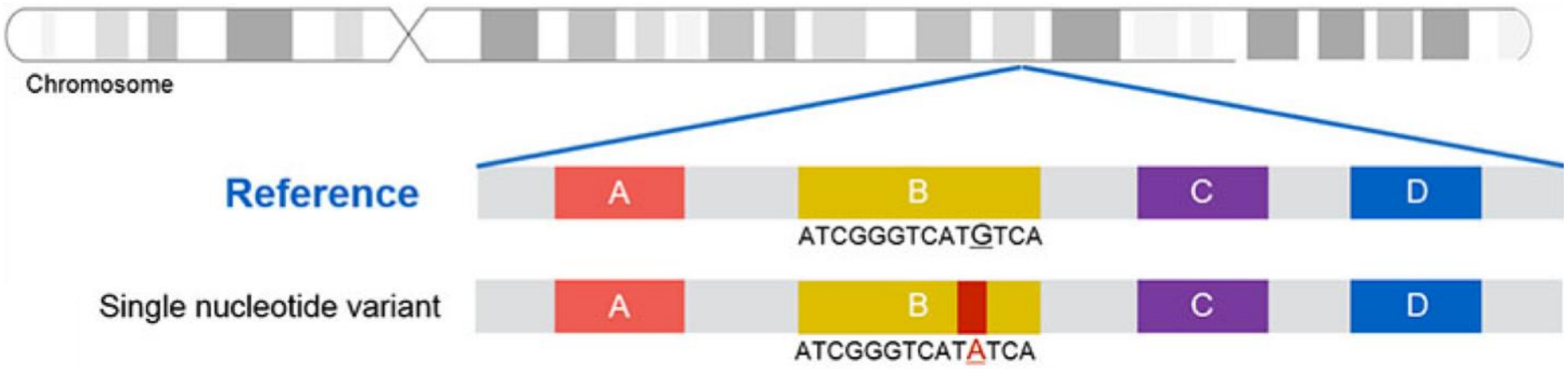
0 Génome : Modifications

Mécanismes moléculaires variés



❷ Single Nucleotide Variant

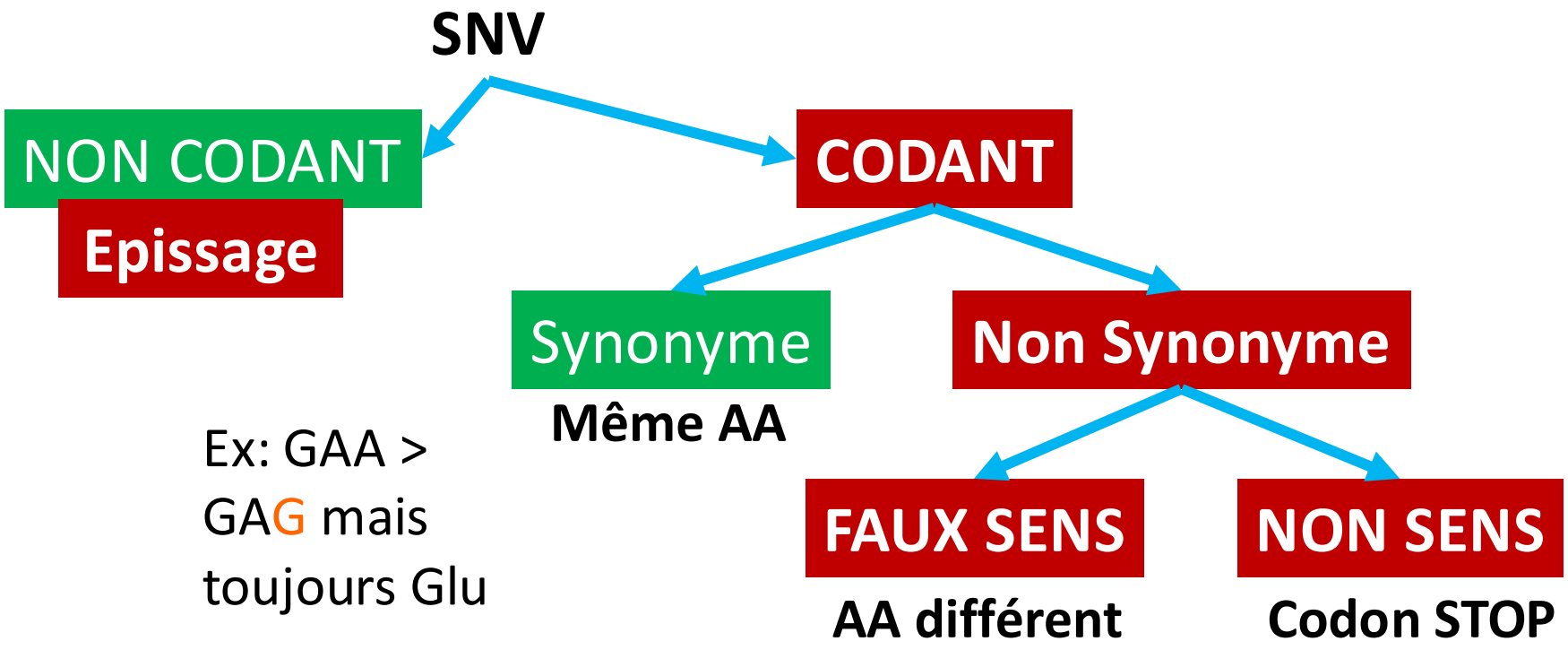
- variant génétique portant **sur 1 nucléotide**



Polymorphisme (SNP) = SNV dont la fréquence dans la population générale est **> 1%**

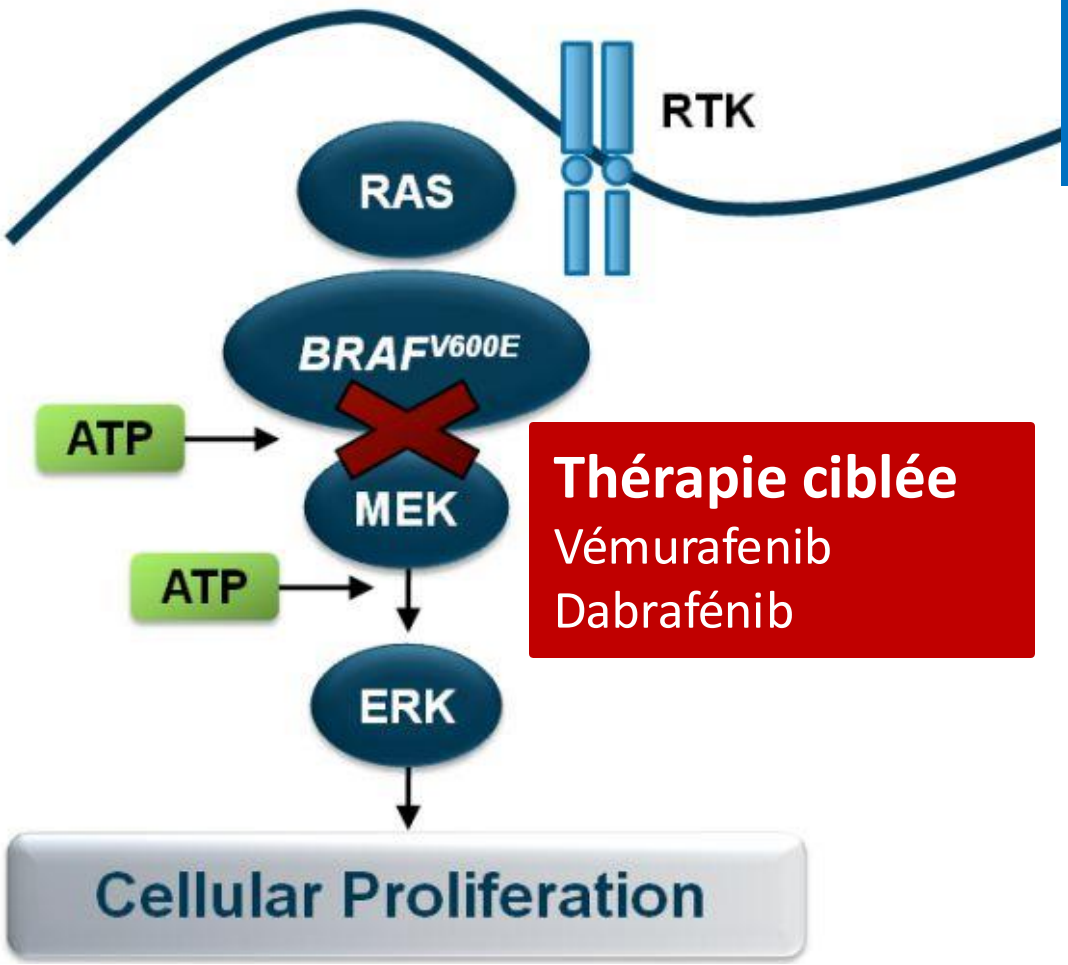
❷ Single Nucleotide Variant

- **Tous les SNV ne sont pas pathogènes**
- variant génétique portant **sur 1 nucleotide**



Ex: GAA > GAG mais toujours Glu

❷ Single Nucleotide Variant



Thérapie ciblée
Vémurafenib
Dabrafénib

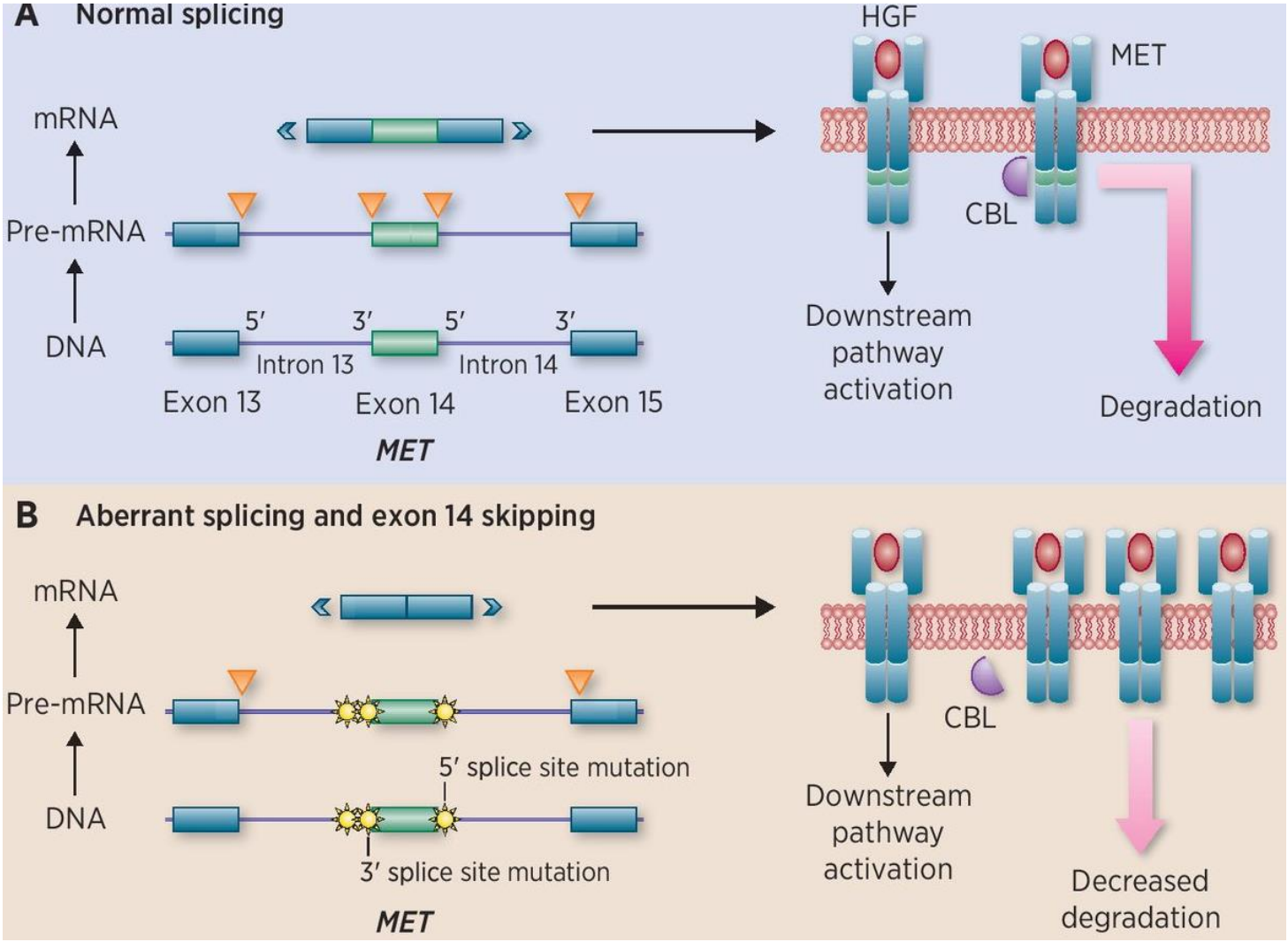
Mutation FAUX SENS
gain de fonction

BRAF c.1799T>A
p.600Val>Glu
⇨ Activation de la voie des MAPK

❷ Single Nucleotide Variant

❷ Single Nucleotide Variant

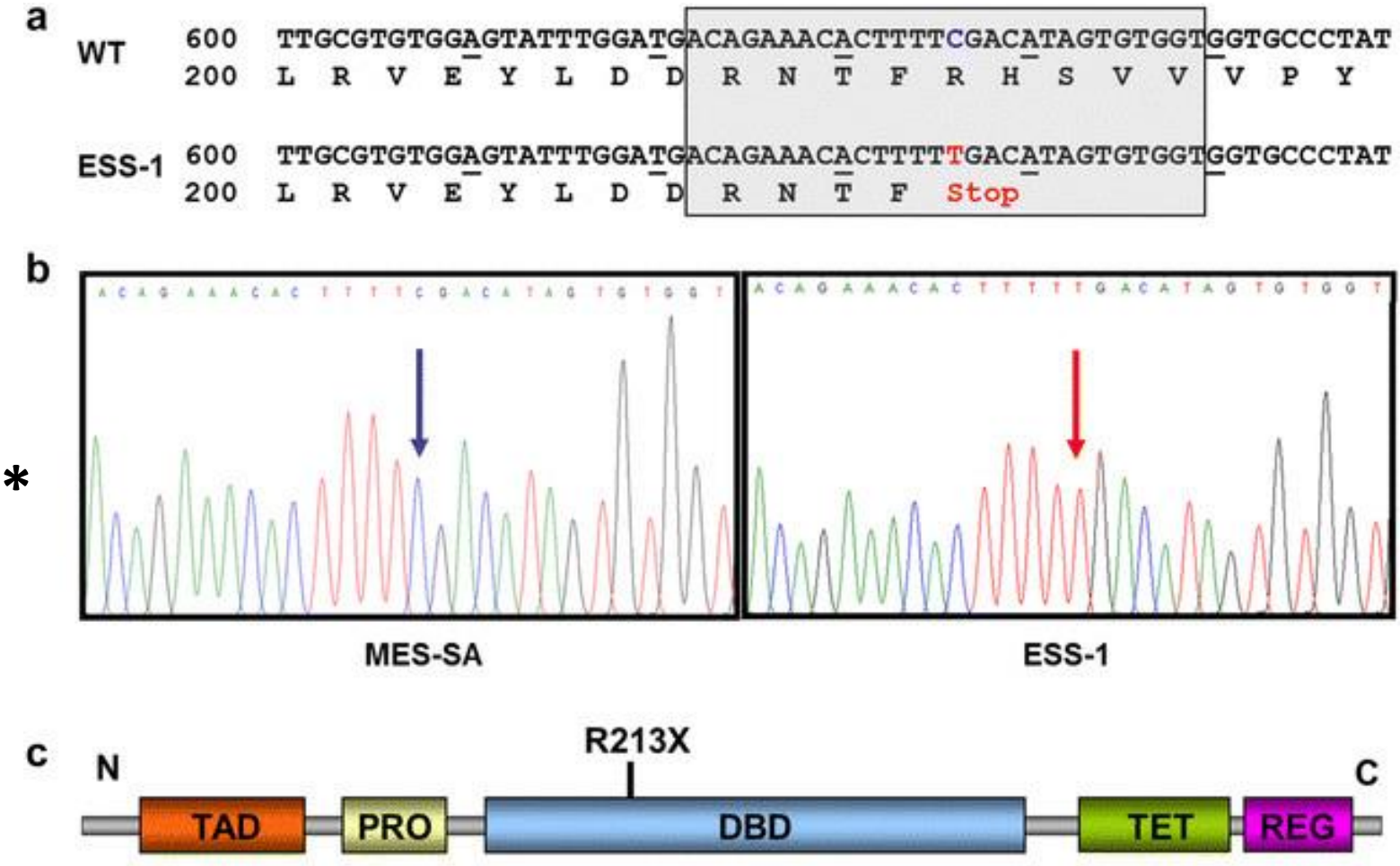
Mutation FAUX SENS sur un site d'EPISSAGE



Skipping de l'exon 14 de MET

❷ Single Nucleotide Variant

TP53
p.213Arg>*



Mutation NON SENS ⇨ STOP

TAD = Transcriptional activation domain
PRO = Prolin rich domain
DBD = DNA binding domain
TET = Teramerization domain
REG = Negative regulation domain

❷ Single Nucleotide Variant

- **Albinisme oculo-cutané**
  - **Défaut de synthèse de la mélanine** par les mélanocytes
  - ⇨ dépigmentation de l'iris et des téguments
  - ⇨ photophobie, cancers de la peau

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Single Nucleotide Variant

Albinisme oculo-cutané

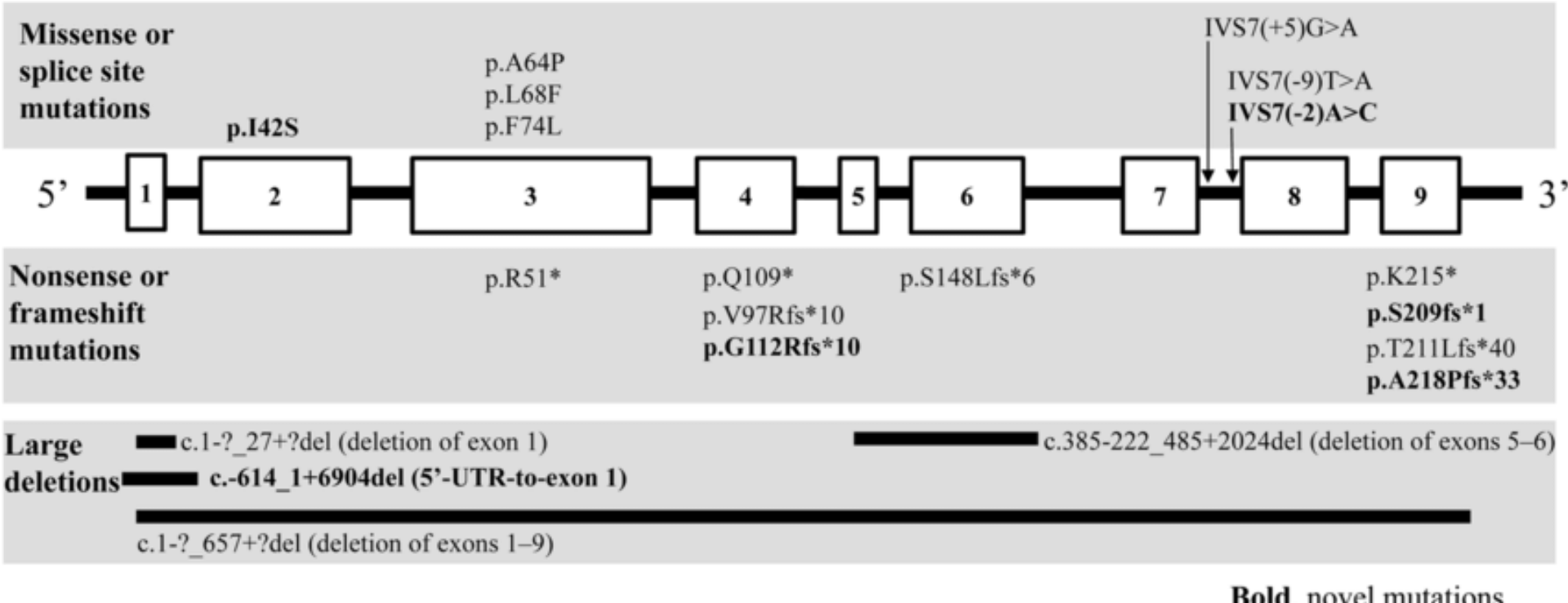
Exon 1					Exon 2		Exon 3		Exon 4		Exon 5
Ala201Ser	Arg52Lys	Cys100Phe	Gln68His	Gly47Cys					Ala416Ser	Asp444Gly	
Ala206Thr	Arg52Thr	Cys100Trp	Gln90Arg	Gly51Arg					Arg402Gln	Asp448Asn	
Ala266Pro	Arg77Gln	Cys24Arg	Glu219Lys	Gly97Arg					Arg402Gly	Gln408His	
Ala266Thr	Arg77Gly	Cys24Tyr	Glu219Term	Gly97Val					Arg402Leu	Gln453Term	
Arg116Term	Arg77Trp	Cys35Arg	Glu221Lys	His180Asn	Arg278Term	Cys289Arg			Arg402Term	Glu398Ala	
Arg212Lys	Asn29Thr	Cys36Tyr	Glu250Term	His19Arg	Arg299Cys	Cys289Gly	Ala355Glu	Asp383Asn	Arg403Ser	Glu398Gly	
Arg212Thr	Asp125Tyr	Cys46Tyr	Glu78Term	His19Gln	Arg299His	Cys289Tyr	Ala355Pro	Gln359Leu	Arg403Ser	Glu398Val	
Arg217Gln	Asp199Asn	Cys55Tyr	Gly106Arg	His202Arg	Arg299Ser	Cys321Phe	Ala381Thr	Gln359Term	Arg405Leu	Glu409Asp	Ala481Glu
Arg217Gly	Asp240Val	Cys89Arg	Gly109Arg	His202Gln	Arg308Thr	Gln326Term	Ala391Glu	Gln376Term	Arg422Gln	Glu413Term	Ala490Gly
Arg217Trp	Asp249Gly	Cys91Ser	Gly253Arg	His211Arg	Asn283Ile	Glu294Gly	Asn371Thr	Gln378Lys	Arg422Trp	Gly419Arg	Gln506Term
Arg239Gln	Asp42Asn	Cys91Tyr	Gly253Glu	His256Tyr	Asp305Asn	Glu294Lys	Asn371Tyr	Gln378Term	Arg434Ile	Gly436Arg	Phe460Ser
Arg239Trp	Asp42Gly	Gln255Term	Gly41Arg	Ile123Thr	Asp305Glu	Glu328Gln	Asn382Lys	Gly346Glu	Asn435Asp	Gly446Ser	Trp475Term
Arg52Ile	Asp76Glu	Gln56His	Gly47Asp	Ile151Ser	Cys276Tyr	Glu328Lys	Asn382Lys	Gly346Term			
Ile222Thr	Phe134Cys	Ser163Term	Trp236Ser	Tyr85Term	Glu345Gly	Pro313Arg	Gly346Val	Ser360Gly	His404Asn	Ser424Phe	
Leu140Term	Phe176Ile	Ser192Tyr	Trp236Term	Tyr85Term	Gly295Arg	Ser329Pro	Gly372Arg	Ser361Arg	His404Pro	Ser442Pro	
Leu216Met	Phe84Val	Ser44Arg	Trp238Term	Val177Asp	Gly295Term	Ser339Gly	His363Tyr	Ser380Pro	Leu452Val	Trp400Cys	
Leu9Pro	Pro152Ser	Ser44Gly	Trp272Arg	Val177Phe	Leu288Phe	Thr325Ala	His367Arg	Thr373Lys	Met426Lys	Trp400Leu	
Lys131Glu	Pro205Thr	Ser50Term	Trp272Cys	Val25Phe	Leu288Ser	Tyr327Cys	His367Tyr	Tyr369Cys	Phe439Val	Tyr411His	
Lys142Asn	Pro209Arg	Ser50Term	Trp39Arg		Leu312Val	Val275Phe	His390Asp	Val377Ala	Pro406Leu	Tyr433Cys	
Lys142Met	Pro209Leu	Ser79Leu	Trp39Cys		Met332Ile	Val318Glu	Met370Ile	Val393Phe	Pro412Ala	Tyr433Term	
Lys243Thr	Pro21Leu	Ser79Pro	Trp39Term		Met332Thr		Met370Thr		Pro417His	Tyr449Cys	
Lys33Thr	Pro21Ser	Thr155Ser	Trp80Arg		Phe340Leu				Pro431Leu	Tyr451Cys	
Met179Leu	Pro260Leu	Trp178Term	Trp80Term						Pro431Thr	Val427Gly	
Met185Val	Pro45Thr	Trp218Arg	Tyr149Cys						Ser395Arg	Val427Phe	
Met1Thr	Pro81Leu	Trp236Arg	Tyr181Cys						Ser395Asn		
Met1Val	Pro81Ser	Trp236Leu	Tyr235His								

Mutations ponctuelles du **gène *TYR*** codant pour la tyrosinase

Faculté de Médecine Lyon Est

❷ Single Nucleotide Variant

- **Syndrome de Lesch-Nyhan** (hyperuricémie primitive)
  - **déficit total en HGPRT par mutations du gène *HPRT1***
  - Locus Xq26 ⇨ maladie **récessive liée à l'X**



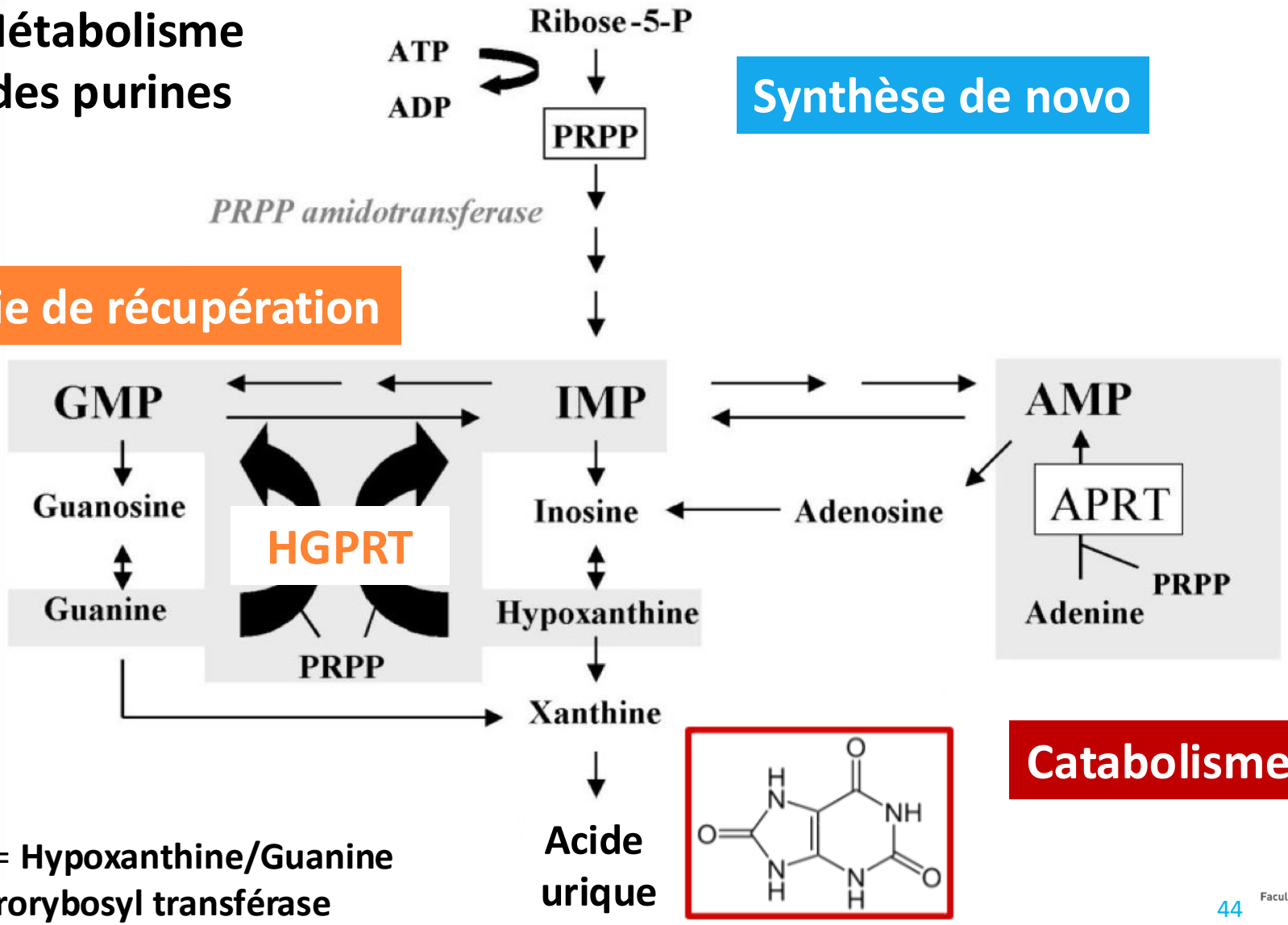
2 Single Nucleotide Variant

Métabolisme des purines

Synthèse de novo

Voie de récupération

Catabolisme



HGPRT = **Hypoxanthine/Guanine phosphrorybosyl transférase**

❷ Single Nucleotide Variant

- **Syndrome de Lesch-Nyhan** (hyperuricémie primitive)
  - Automutilation
  - Retard mental (QI<40)
  - Goutte
  - Insuffisance rénale
  - …
  - Décès <40 ans

❷ Single Nucleotide Variant

- **Phénylcétonurie**
  - **Défaut de métabolisation de la phénylalanine**

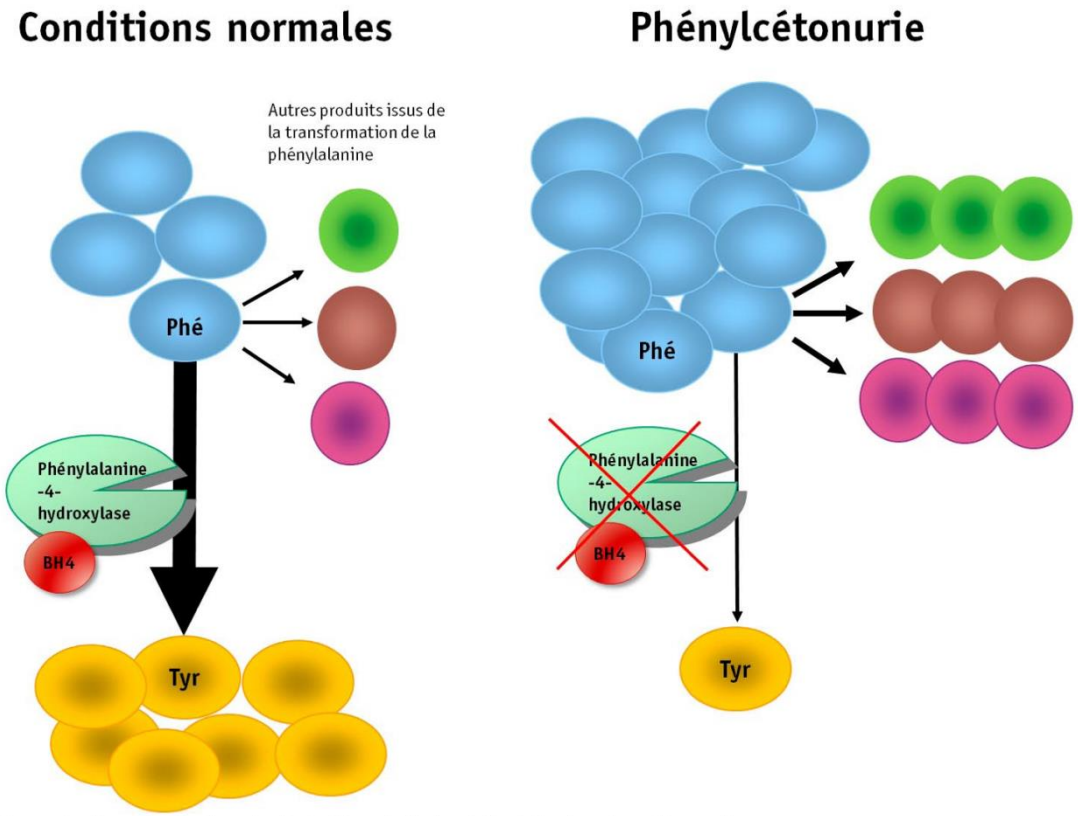


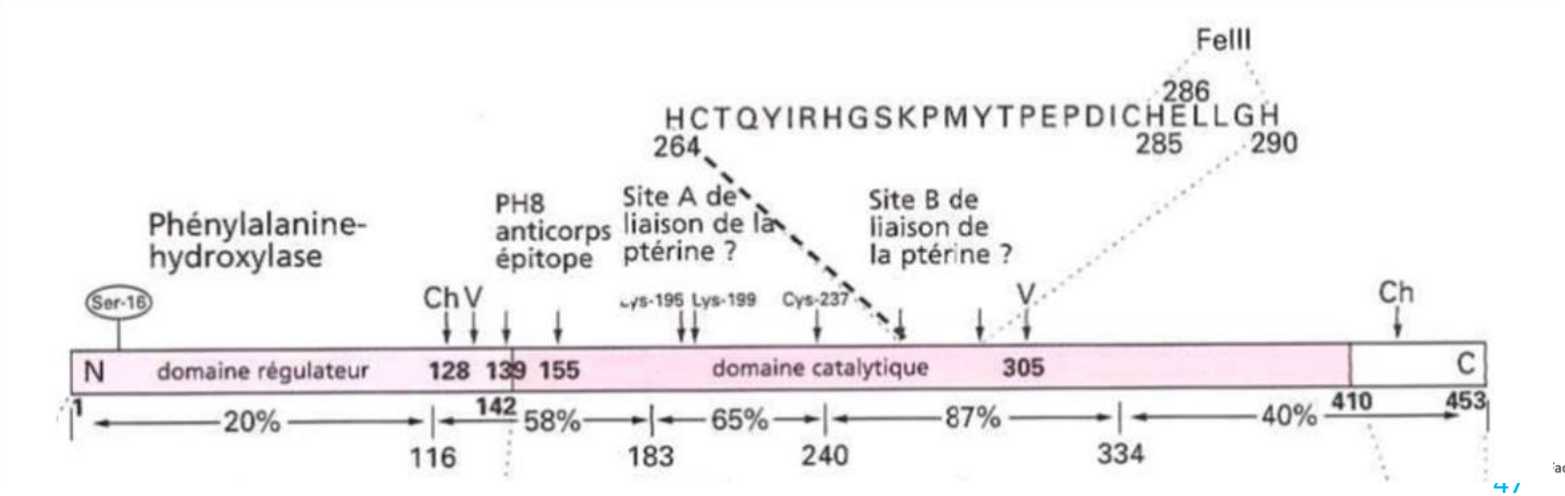
Figure 1 : Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme

Accumulation de Phénylalanine
+ production de phénylcétones

Retard mental progressif

❷ Single Nucleotide Variant

- **Phénylcétonurie**
  - **Défaut de métabolisation de la phénylalanine**
  - **Mutations inactivatrices du gène *PAH* dans 98% des cas**
    - **>700 mutations connues**
    - **Transmission autosomique récessive**



❷ Single Nucleotide Variant

- **Phénylcétonurie**
  - **Défaut de métabolisation de la phénylalanine**
  - **Mutations inactivatrices du gène *PAH* dans 98% des cas**
  - **Dépistage néonatal au 3ème jour de vie**

Test de **Guthrie**

Si phénylalaninémie
> 3 mg/dl (180 µmol/l)

Régime alimentaire adapté

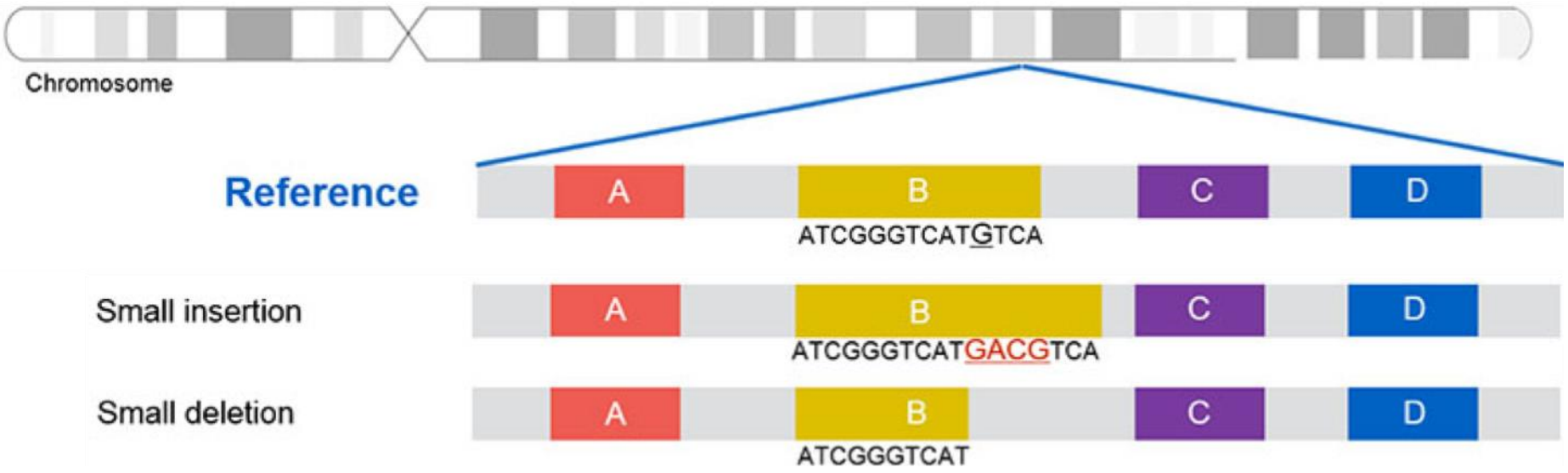
Faculté de Médecine Lyon Est

0 PLAN

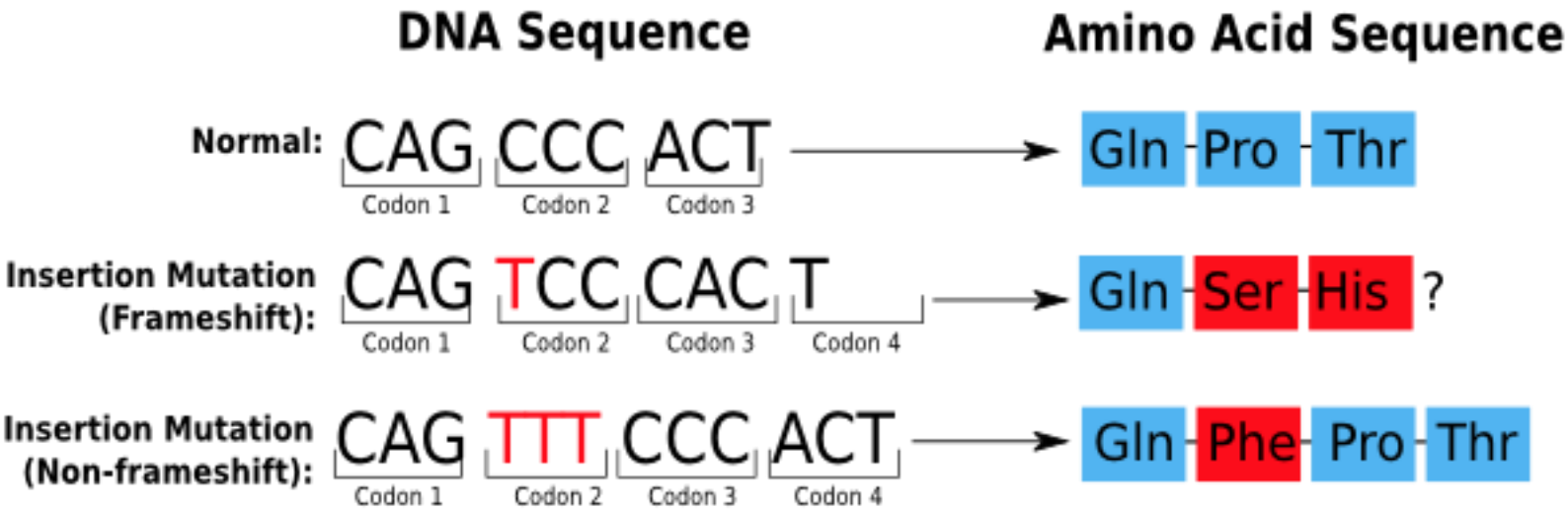
- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - **Petites insertions et délétions**
  - Délétions
  - Duplications
  - Inversions
  - Translocations
  - Copy Number Alterations (CNA)

Faculté de Médecine Lyon Est

❸ Insertions délétions (Indels)



❸ Insertions délétions (Indels)

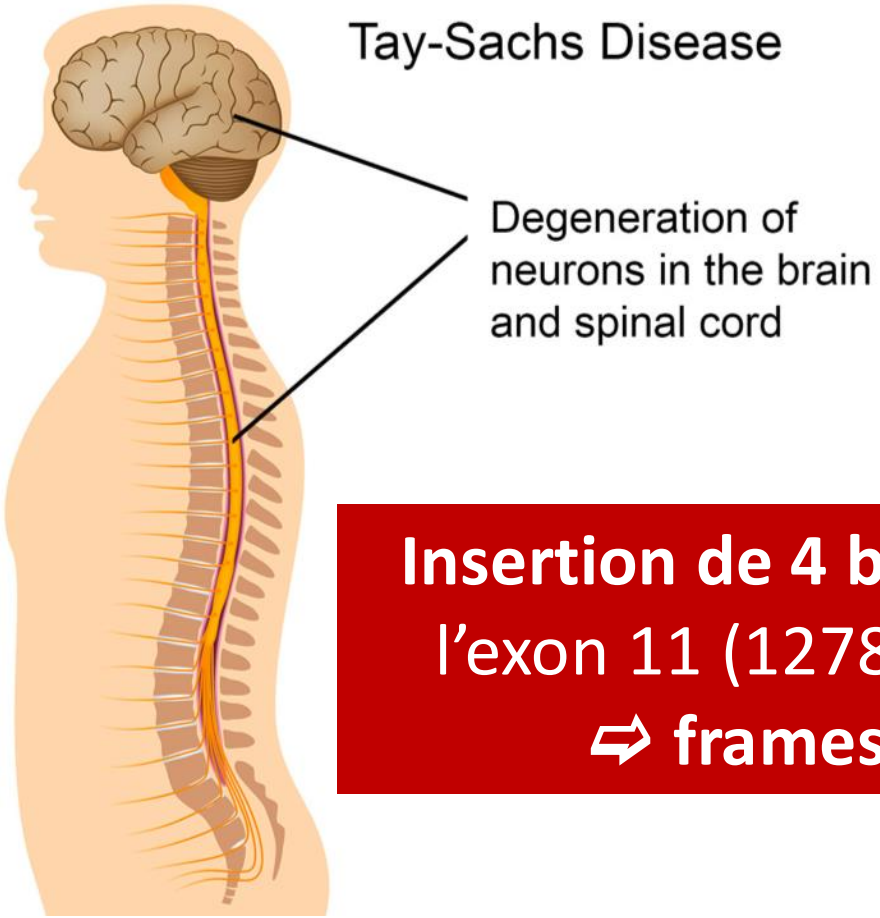


Insertions/délétions (≠ multiple de 3)
⇨ décalage du cadre de lecture (“frameshift”)
⇨ codon STOP prématuré ⇨ protéine tronquée

❸ Insertions délétions (Indels)

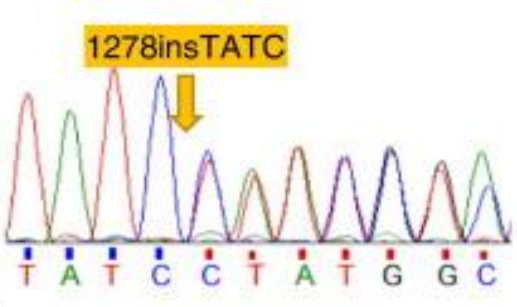
Transmission **autosomique récessive**

Maladie de TAY-SACHS



Déficit génétique en **hexosaminidase A** (hex-A)
⇨ accumulation de ganglioside GM2

Insertion de 4 bases dans l'exon 11 (1278insTATC)
⇨ **frameshift**



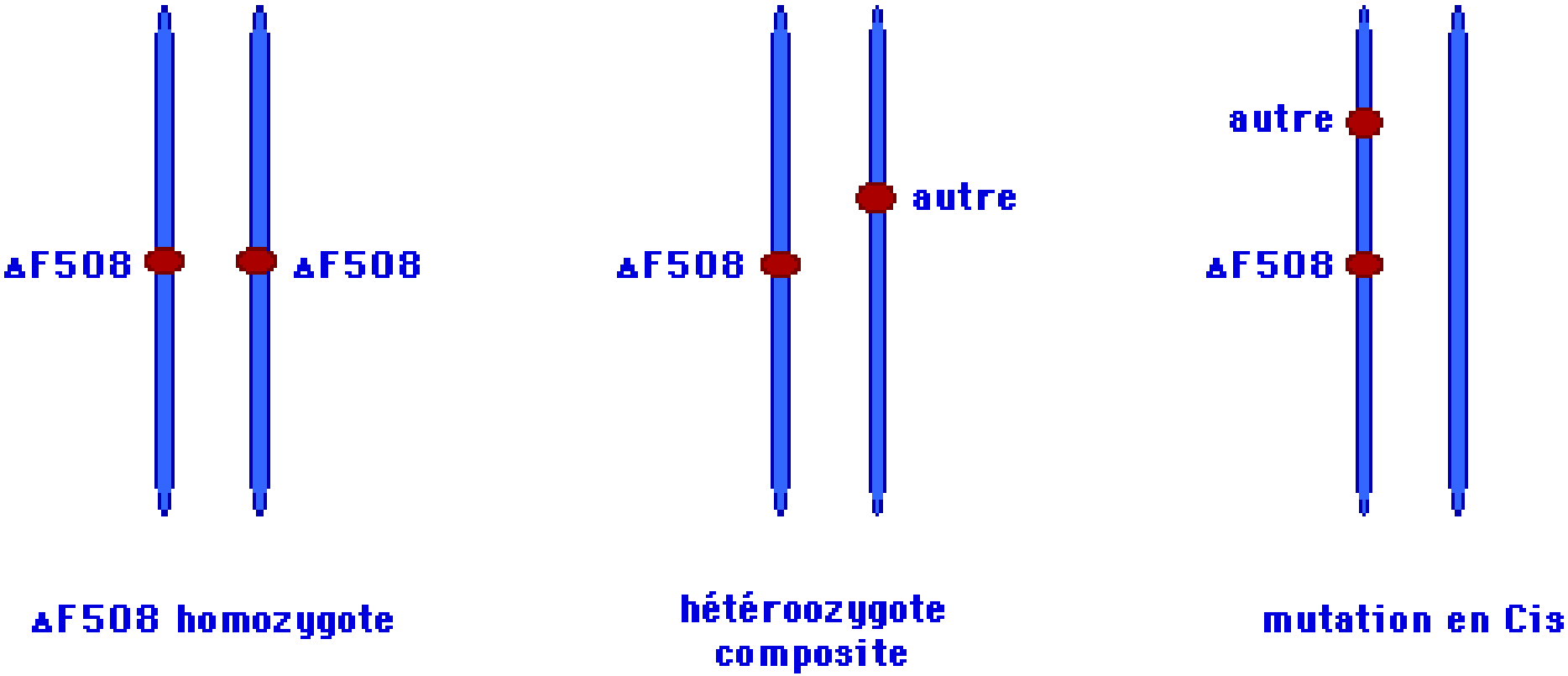
❸ Insertions délétions (Indels)

CFTR et MUCOVISCIDOSE

CFTR F508del

❸ Insertions délétions (Indels)

Transmission autosomique récessive



Autre : **c.1213delT** ⇨ fs*37; **c.1154-insTC** ⇨ fs*3; …

0 Posez vos questions pendant le cours

1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

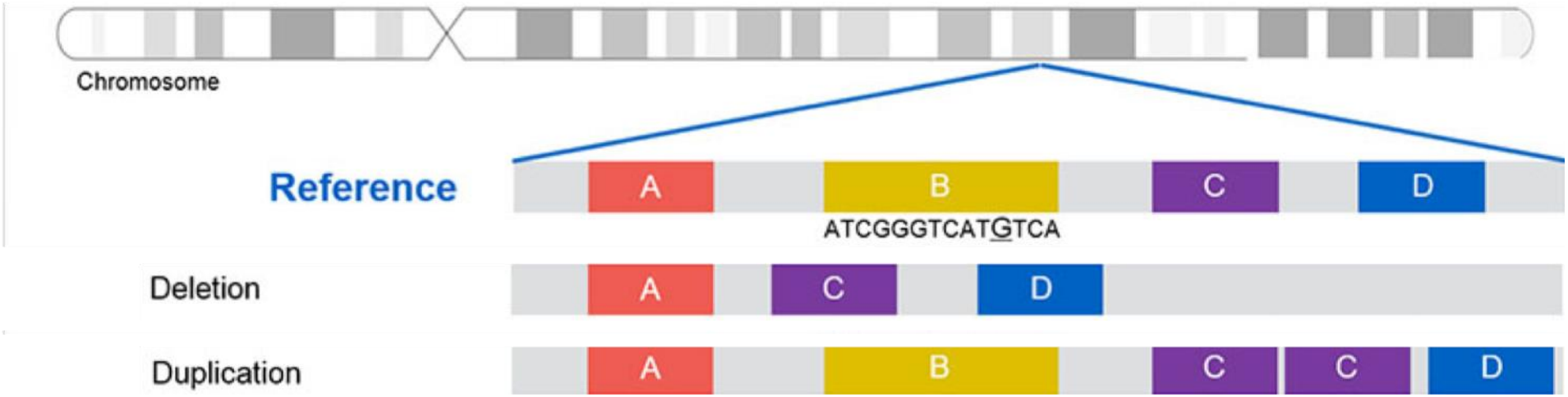
BPXFYE

0 PLAN

- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - Petites insertions et délétions
  - **Délétions**
  - **Duplications**
  - Inversions
  - Translocations
  - Copy Number Alterations (CNA)

Faculté de Médecine Lyon Est

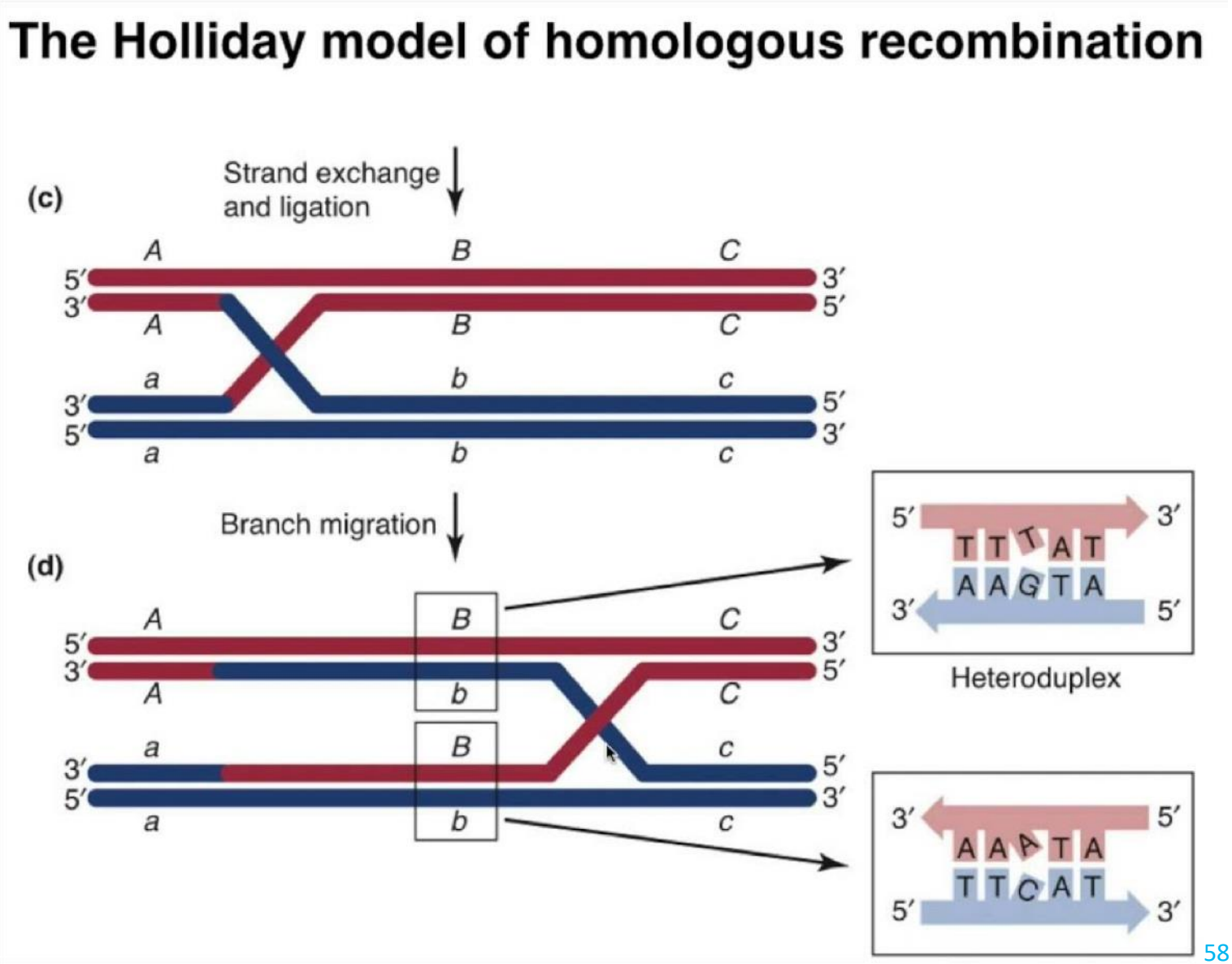
4 Délétions / Duplications



- Quelques exons ou des gènes entiers
- **Recombinaison entre chromosomes homologues**

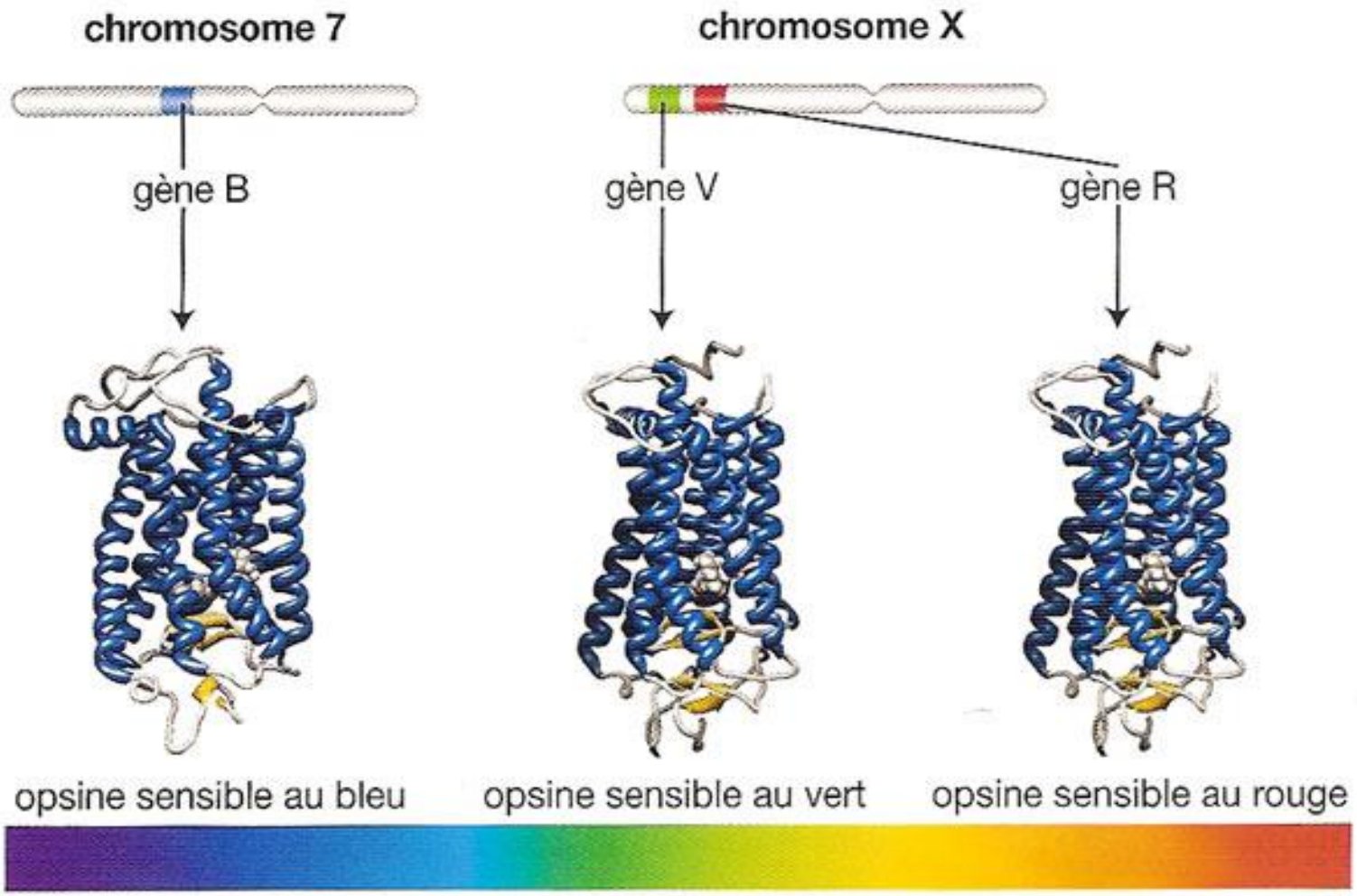
Faculté de Médecine Lyon Est

4 Délétions / Duplications



4 Délétions / Duplications

- **Daltonisme :** anomalie de la vision des couleurs



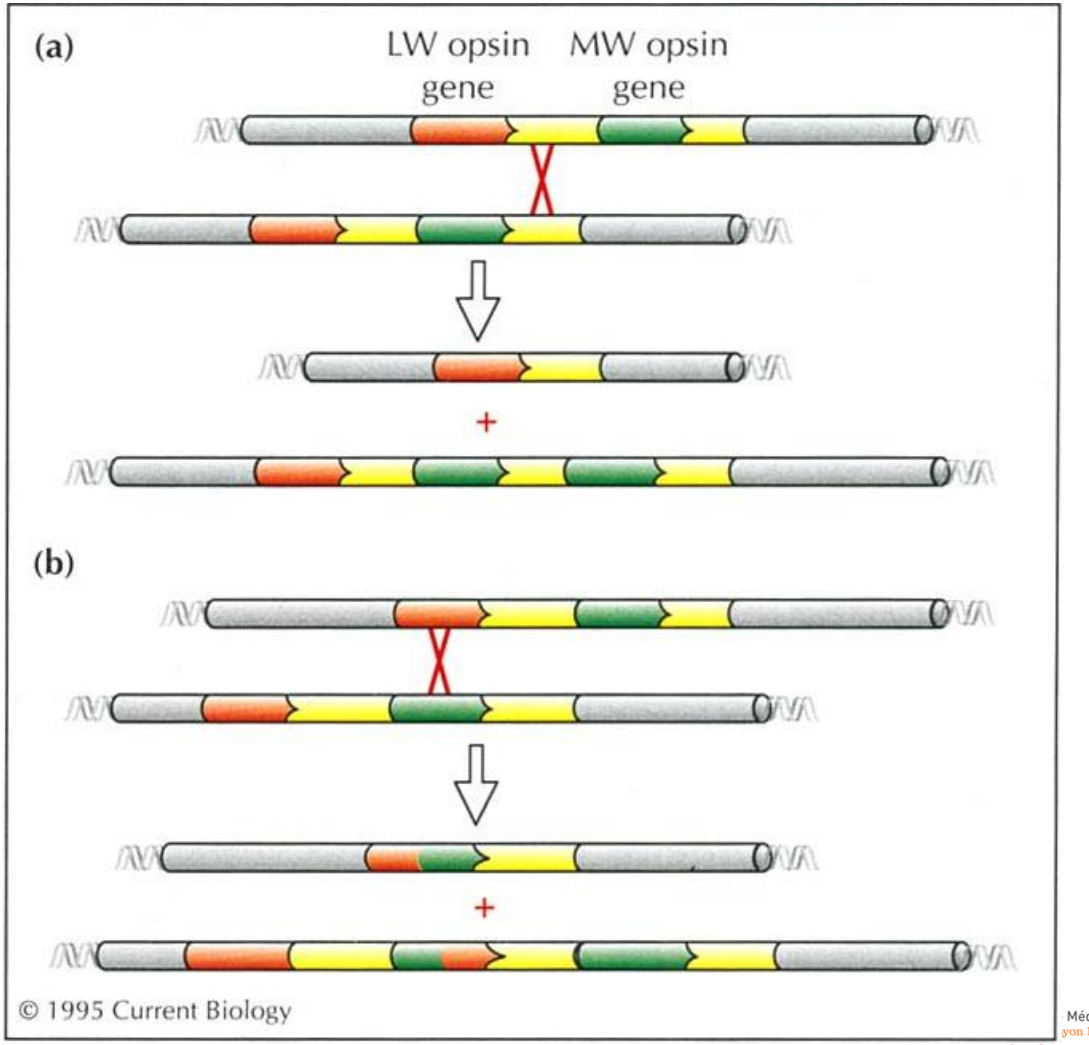
Faculté de Médecine Lyon Est

4 Délétions / Duplications

- **Daltonisme :** anomalie de la vision des couleurs

Recombinaison **entre gènes**

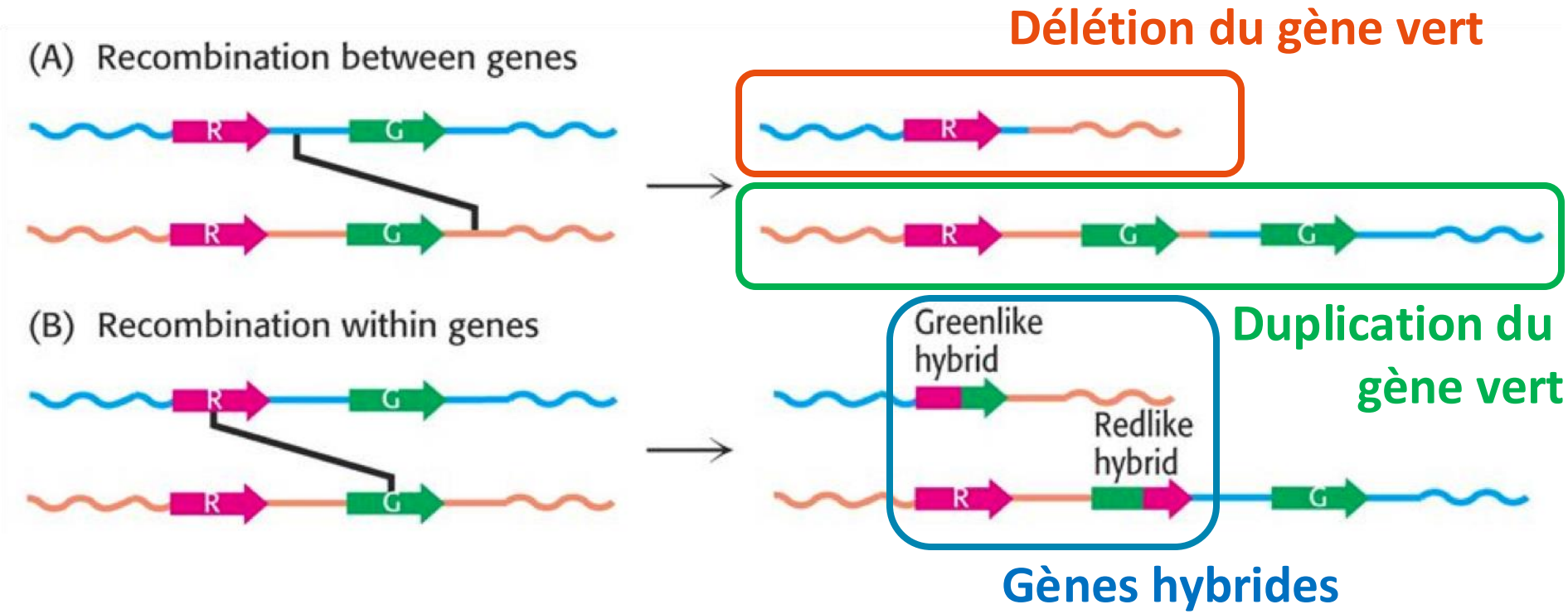
Recombinaison **intragènes**



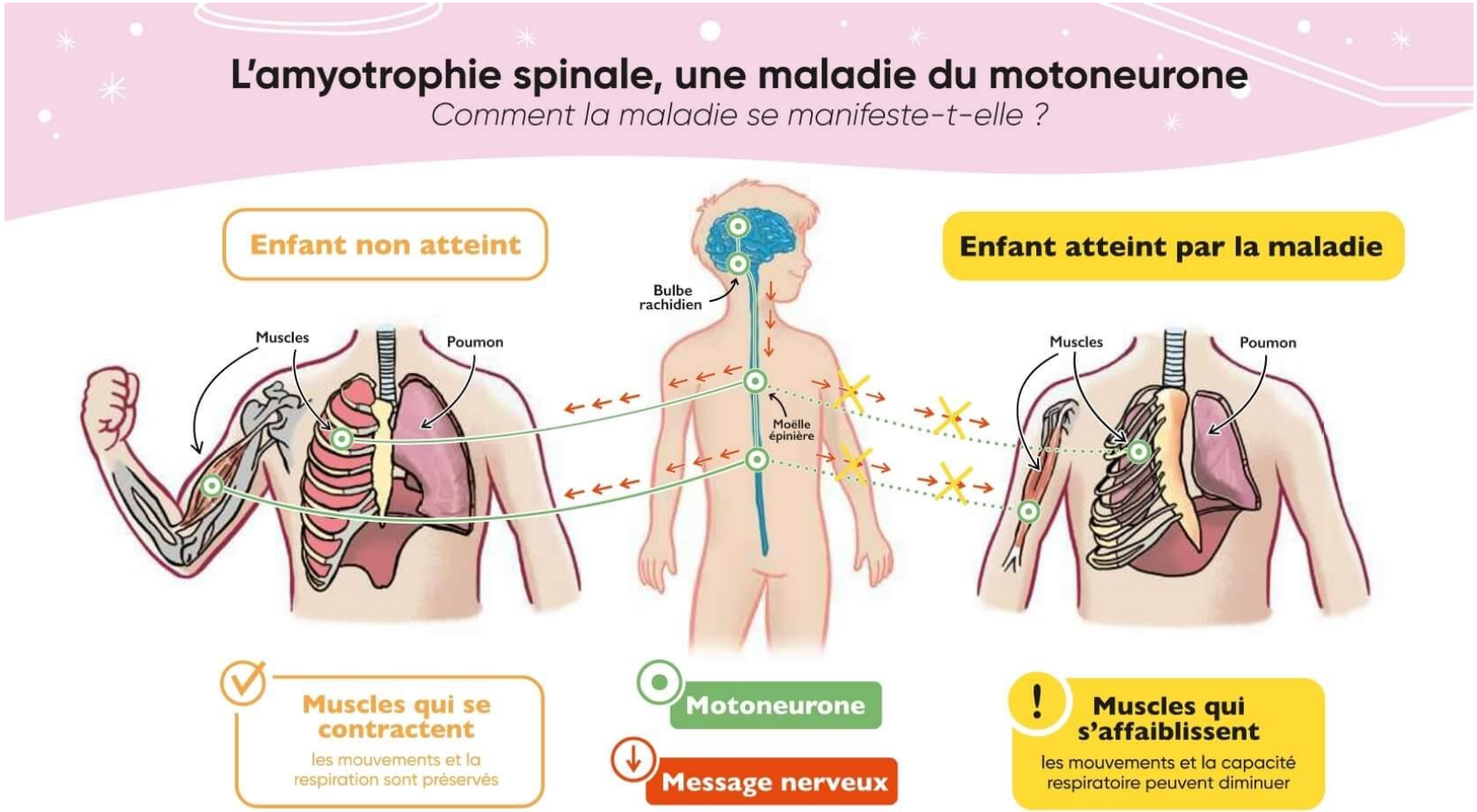
Médecine Lyon Est

4 Délétions / Duplications

- **Daltonisme :** anomalie de la vision des couleurs



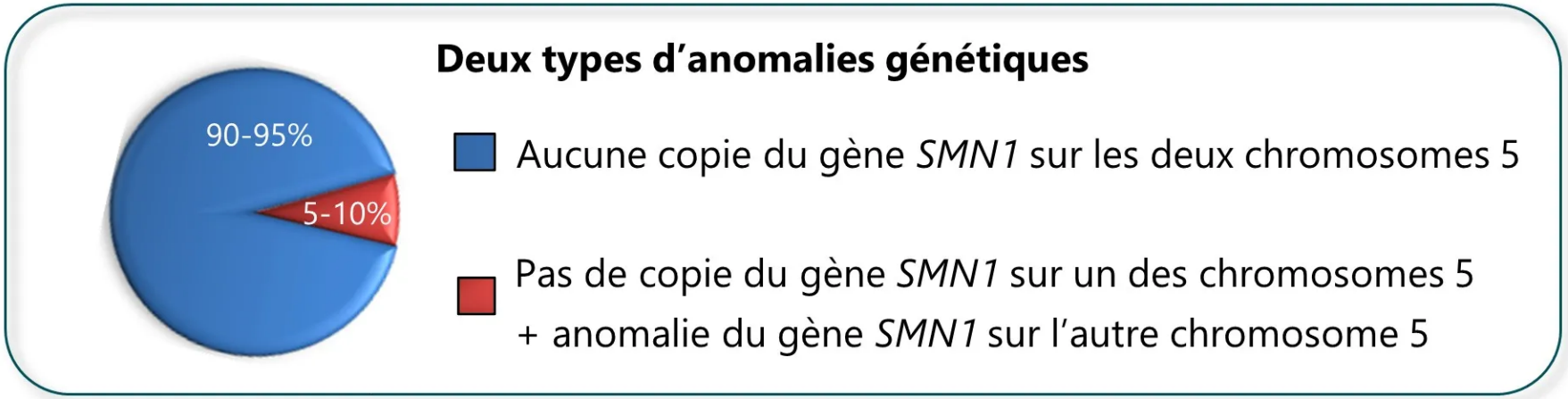
4 Délétions / conversions géniques



- Incidence en France : **1/6 000** (environ 124 nouveaux cas par an)
- 2ème maladie de **transmission autosomique récessive** de l'enfant la plus fréquente après la mucoviscidose

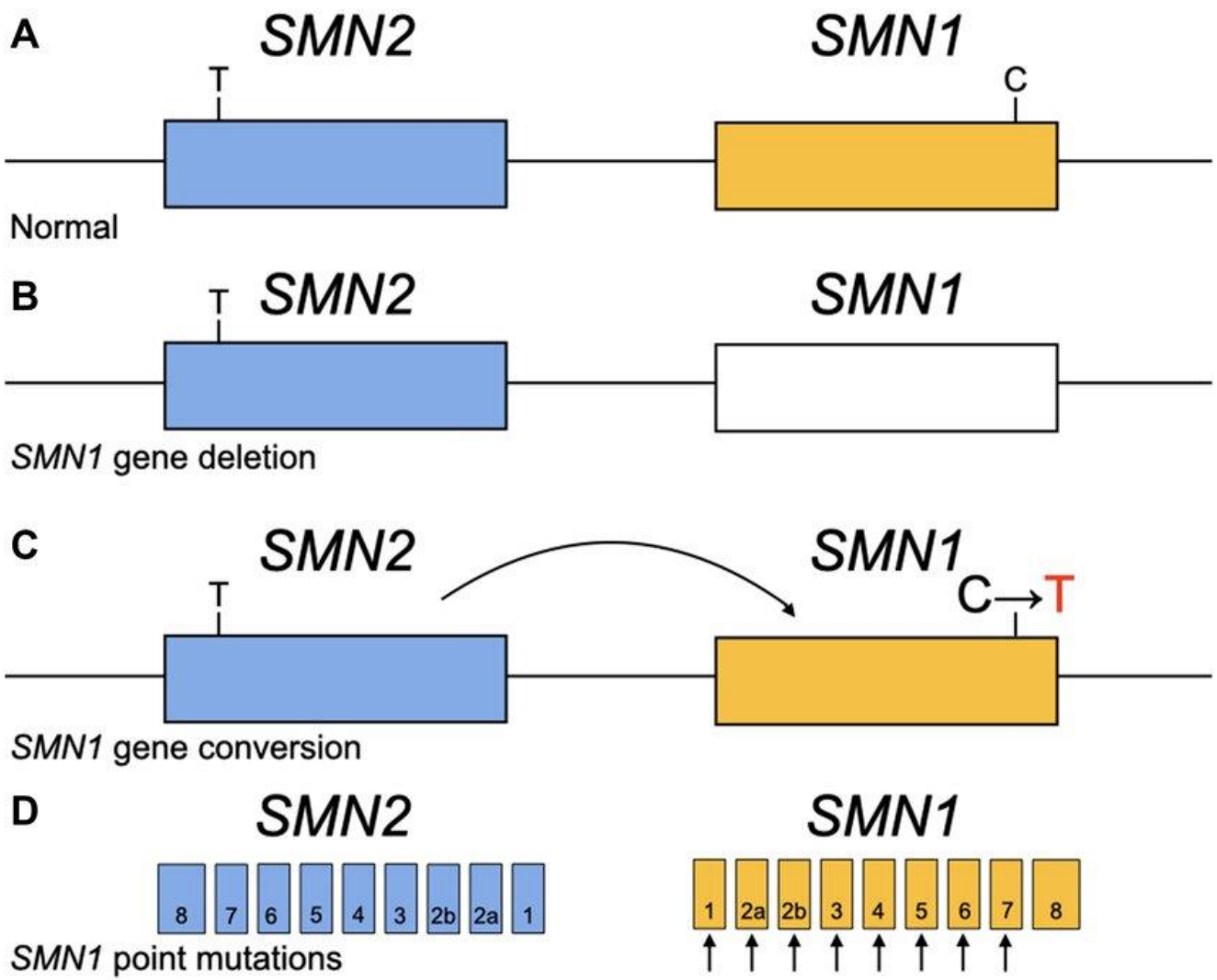
4 Délétions / conversions géniques

- Dans + de 90 % des cas, la SMA est due à une **perte complète du gène *SMN1*** ➔ Dépistage néonatal généralisé depuis septembre 2025



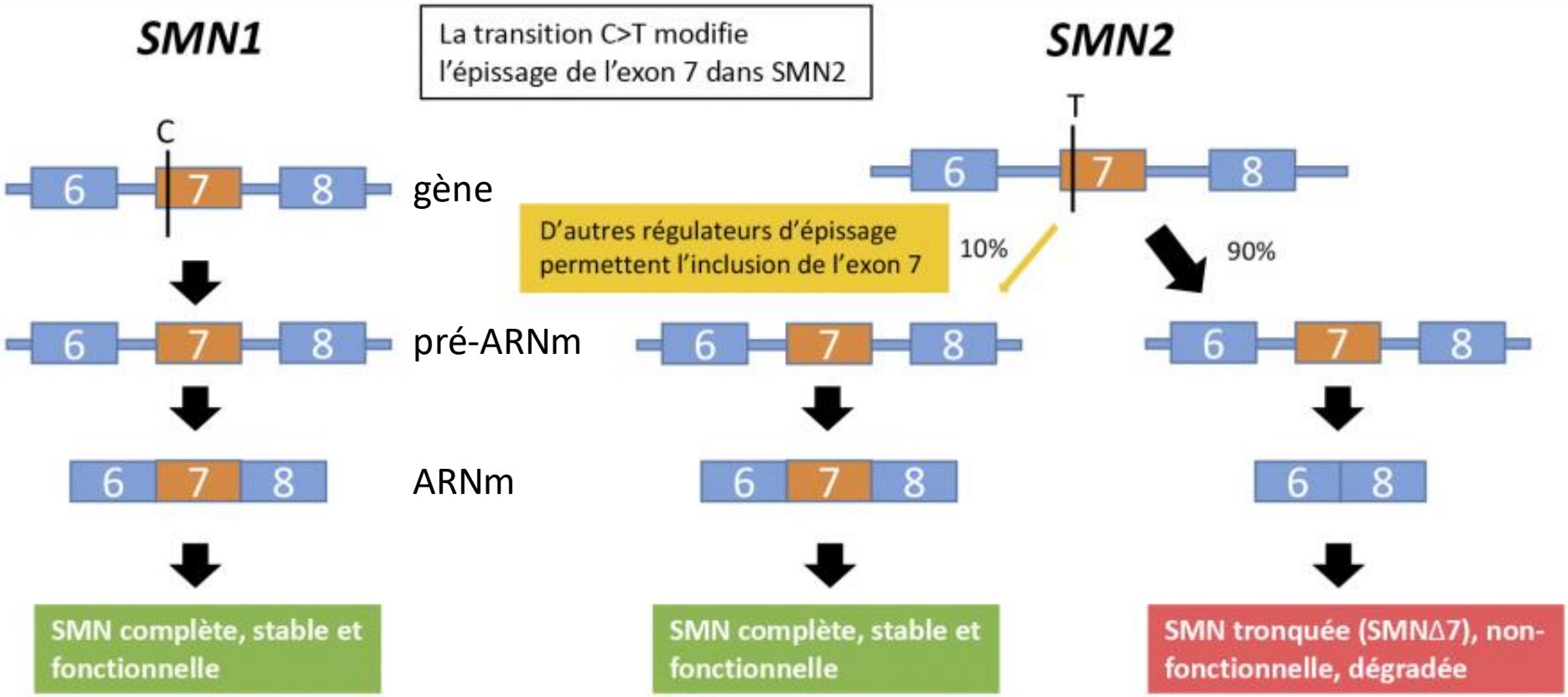
https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

4 Délétions / conversions géniques



https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

4 Délétions / conversions géniques



Compensation partielle par *SMN2*

https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

4 Délétions / conversions géniques

SMA type 1

2 copies de *SMN2*

(73% des patients)

avant l'âge de 6 mois, parfois même dès la naissance. L'enfant n'est pas capable de s'assoir seul.

SMA type 2

3 copies de *SMN2*

(78% des patients)

entre l'âge de 6 et 18 mois. L'enfant est capable de se tenir assis seul mais n'acquiert pas la marche.

SMA type 3

> 3 copies de *SMN2*

(95% des patients)

après l'âge de 18 mois, généralement avant l'âge de 6 ans et évoluent lentement, sur de nombreuses années

© AFM-Téléthon

https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

4 Délétions / conversions géniques

Trois traitements disponibles à ce jour dans la SMA

Le Spinraza®

Oligonucléotide antisens
SMA présymptomatique
SMA de type I, II et III

Le Zolgensma®

Produit de thérapie génique
SMA présymptomatique
SMA de type I et II

L'Evrysdi®

Modificateur d'épissage
SMA de type I, II et III
SMA présymptomatique*
*(*Avis positif de l'EMA mais en attente de commercialisation en France)*

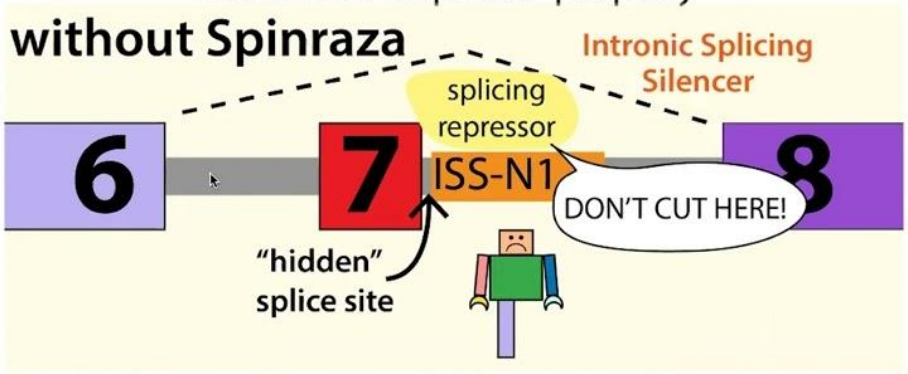
© AFM-Téléthon

Dépister au plus tôt pour traiter au plus tôt
efficacité plus importante et plus rapide **s'ils sont initiés avant les premiers symptômes (en présymptomatique)** qu'après (en phase symptomatique

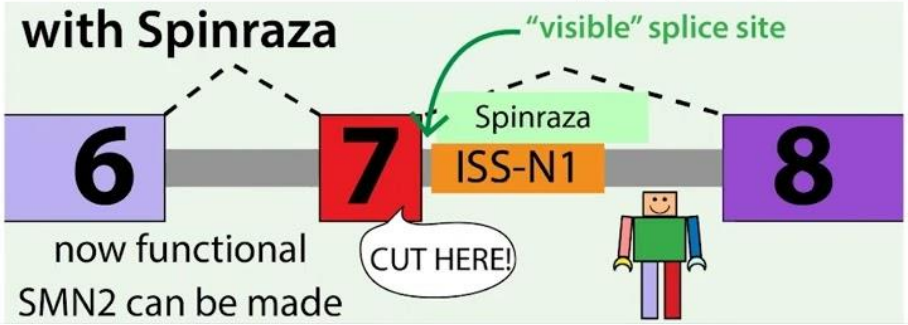
https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

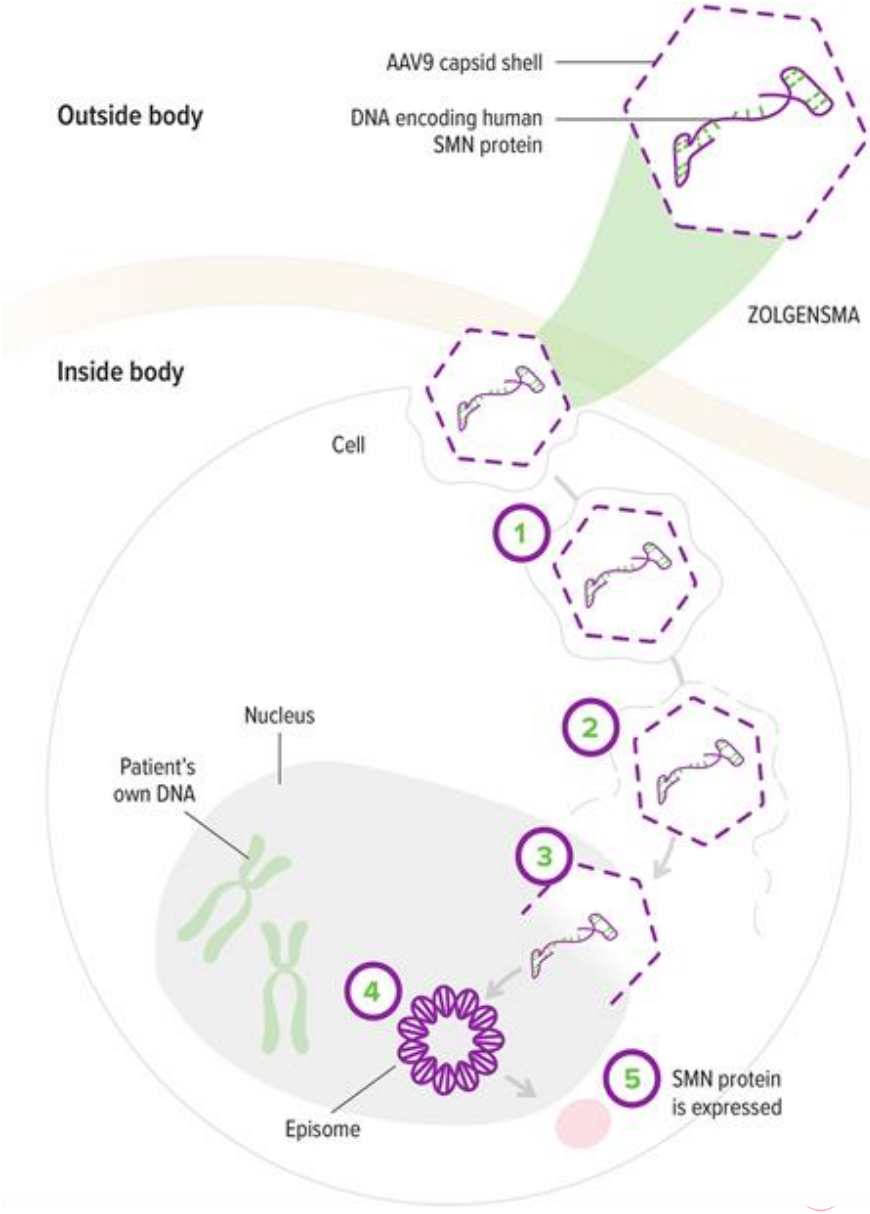
4 Thérapies géniques

Spinraza (nusinersen) increases the proportion of SMN2 that is spliced "properly"



it binds to and "hides" a sequence that normally causes exon 7 to be skipped



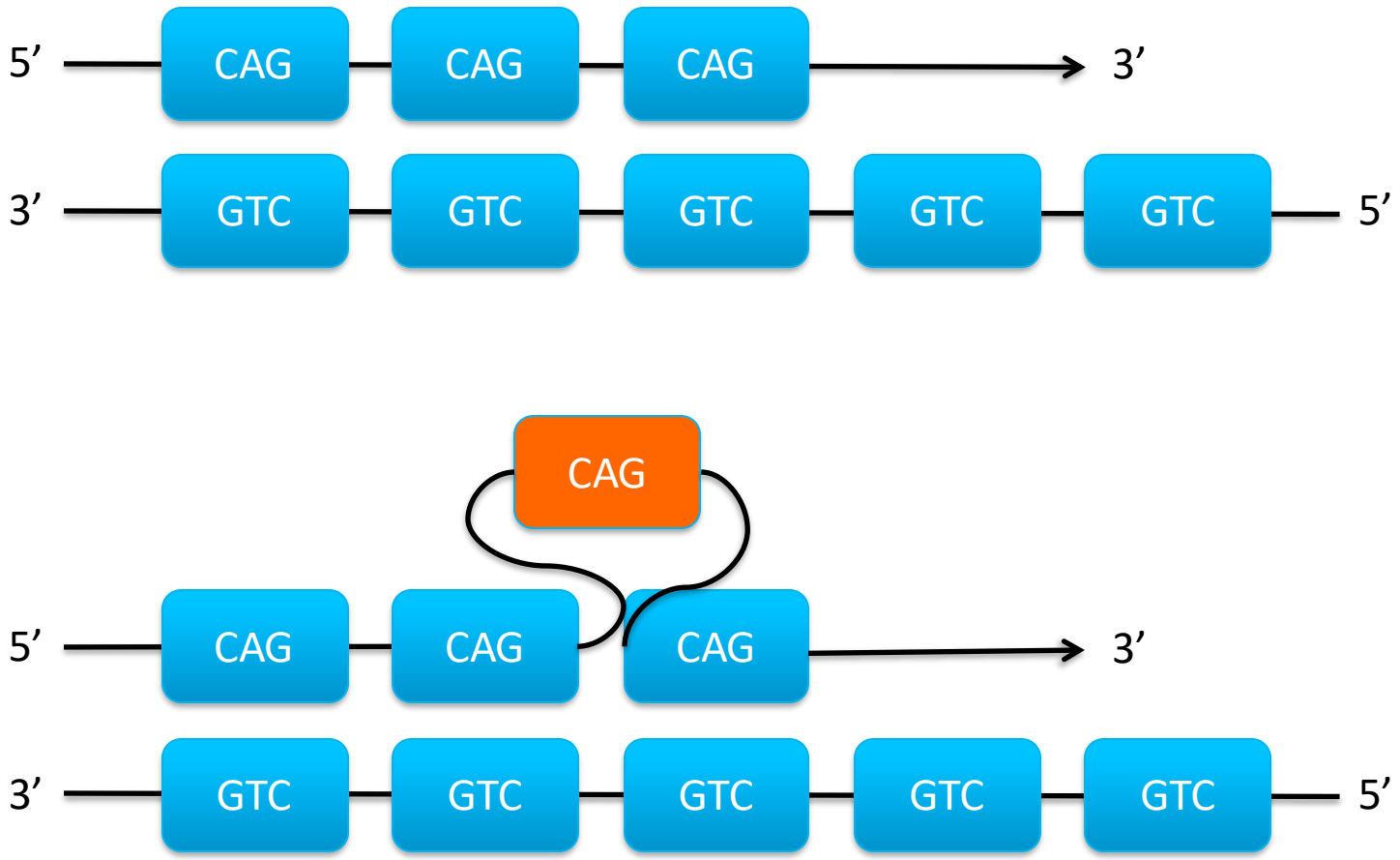


4 Dérapages réplicatifs

- **Dérapage réplicatif = “Slippage”**
- Touche des séquences de type **microsatellites:** répétition de 2 à 6 nucléotides
- **Dérapage au cours de la réplication de ces séquences répétées**
  ⇨ vers l’arrière ou vers l’avant
  ⇨ **copie supplémentaire ou perte de copie sur le brin fils**

Faculté de Médecine Lyon Est

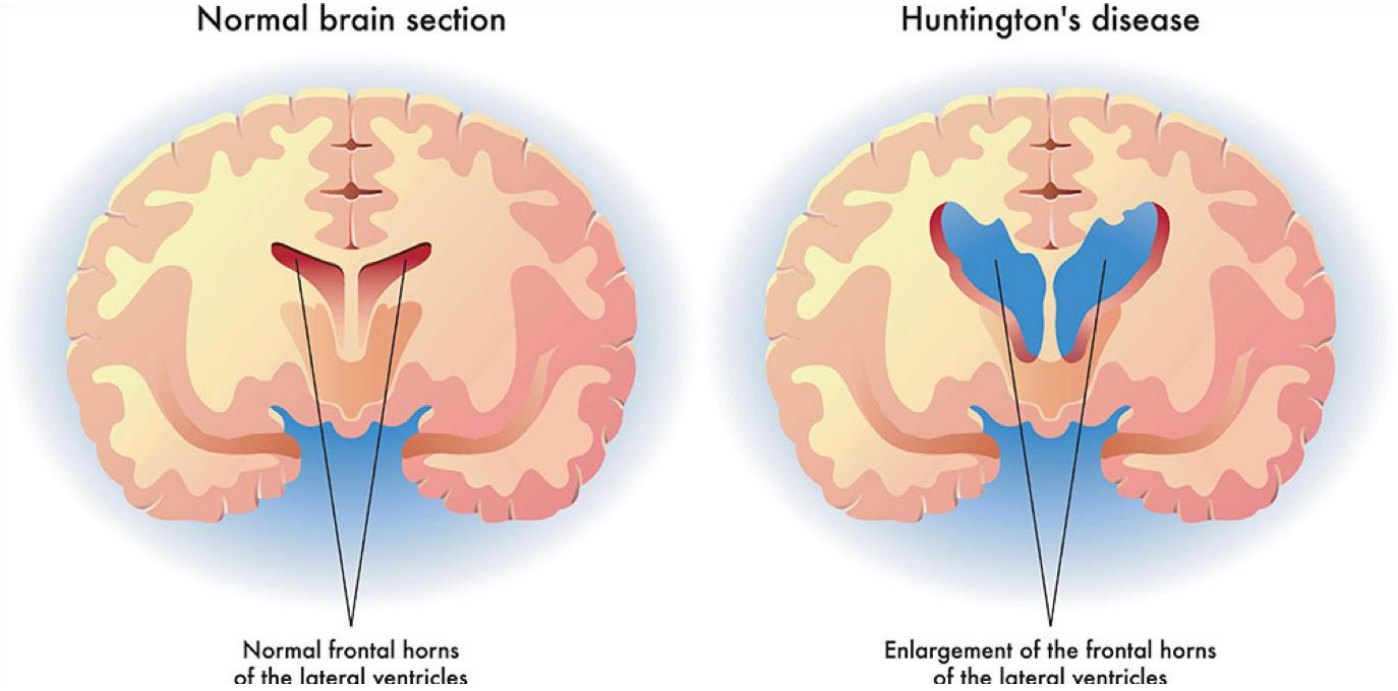
3 Génome : Délétions / Duplications



Ex: dérapage arrière

4 Délétions / Duplications

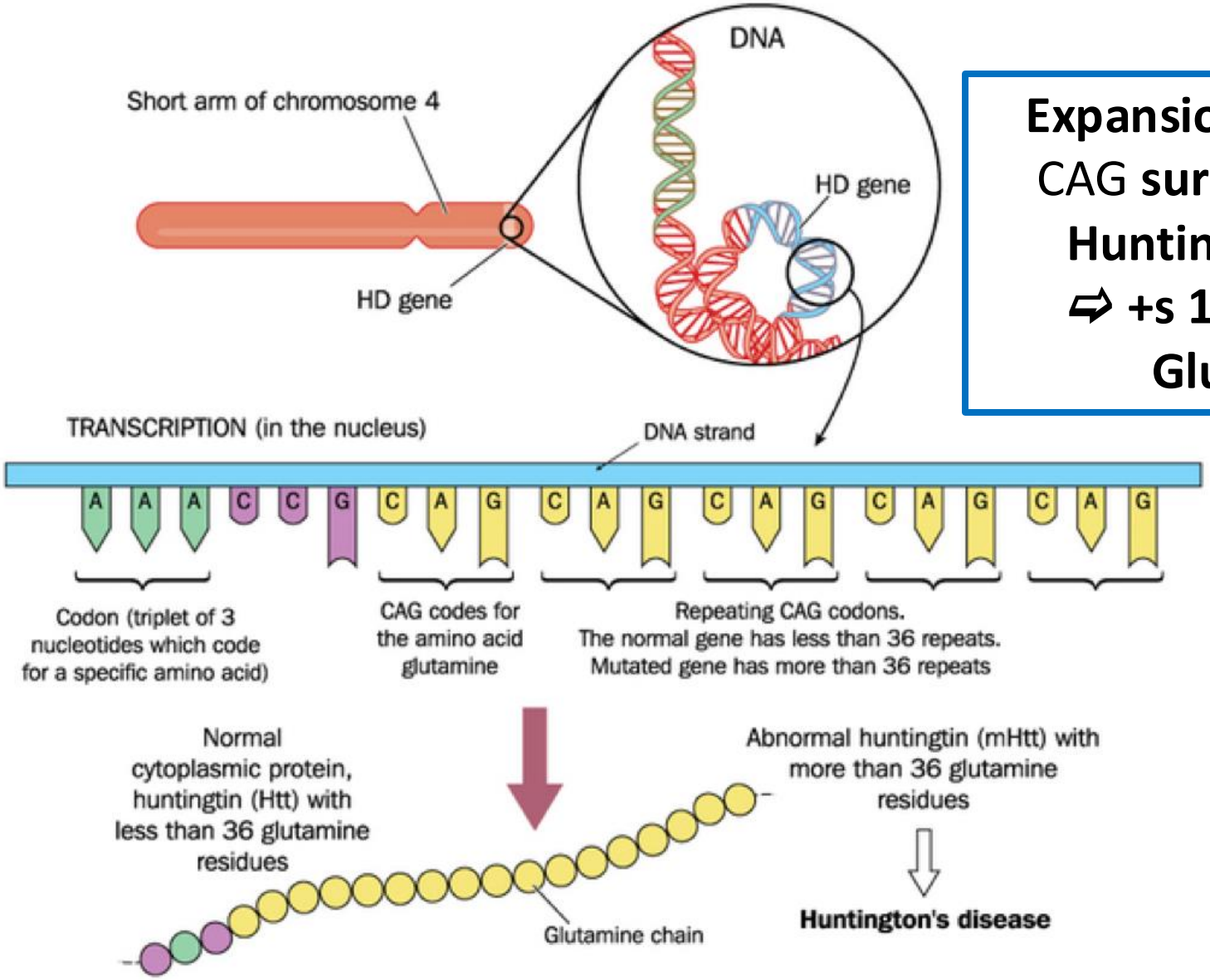
Maladie de Huntington



⇨ **agrégats dans les neurones du striatum**

⇨ mouvements anormaux, **démence**

4 Génome : Délétions / Duplications



Expansion d'un triplet CAG **sur le gène de la Huntingtine** (chr4)
⇨ +s 100taines de Glutamine

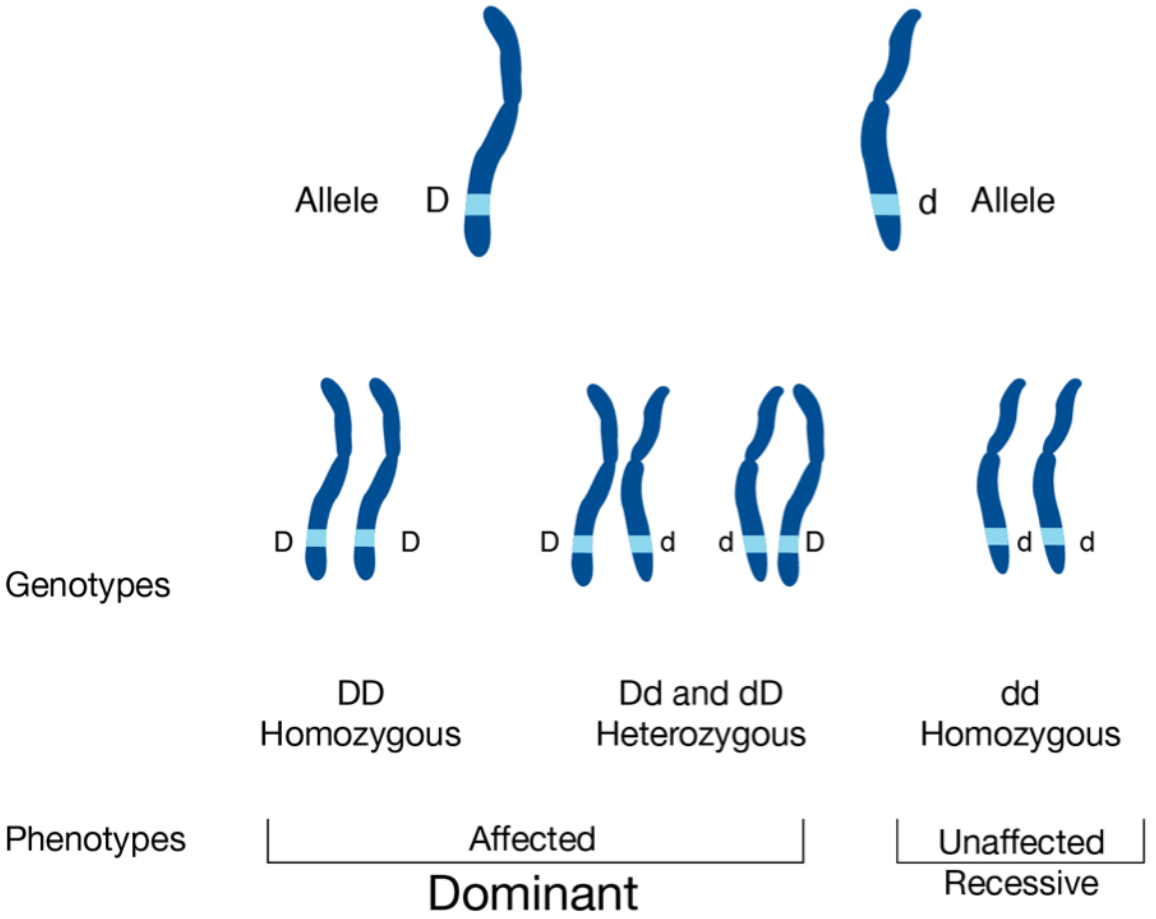
AGREGATS protéiques

4 Délétions / Duplications

Maladie de Huntington

Autosomique DOMINANT

Aggravation avec les générations…

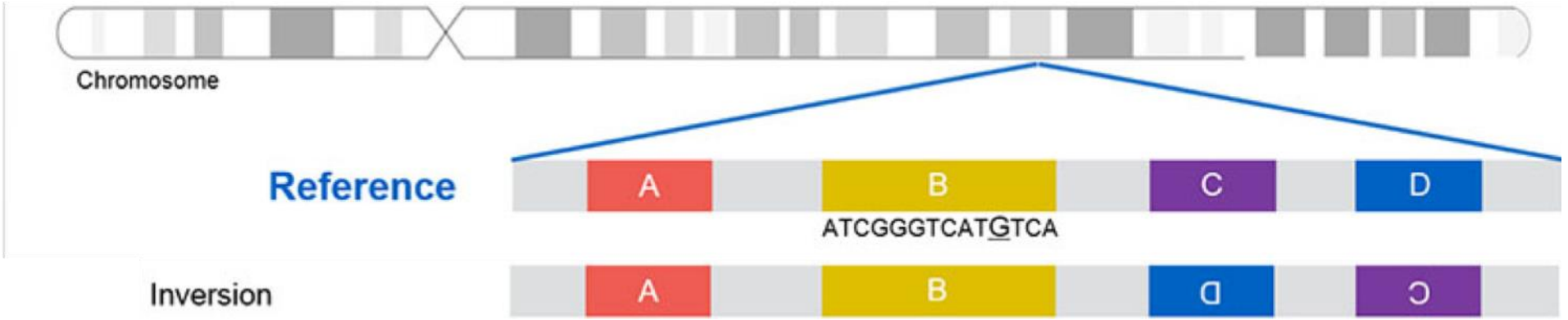


0 PLAN

- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - Petites insertions et délétions
  - Délétions
  - Duplications
  - **Inversions**
  - Translocations
  - Copy Number Alterations (CNA)

Faculté de Médecine Lyon Est

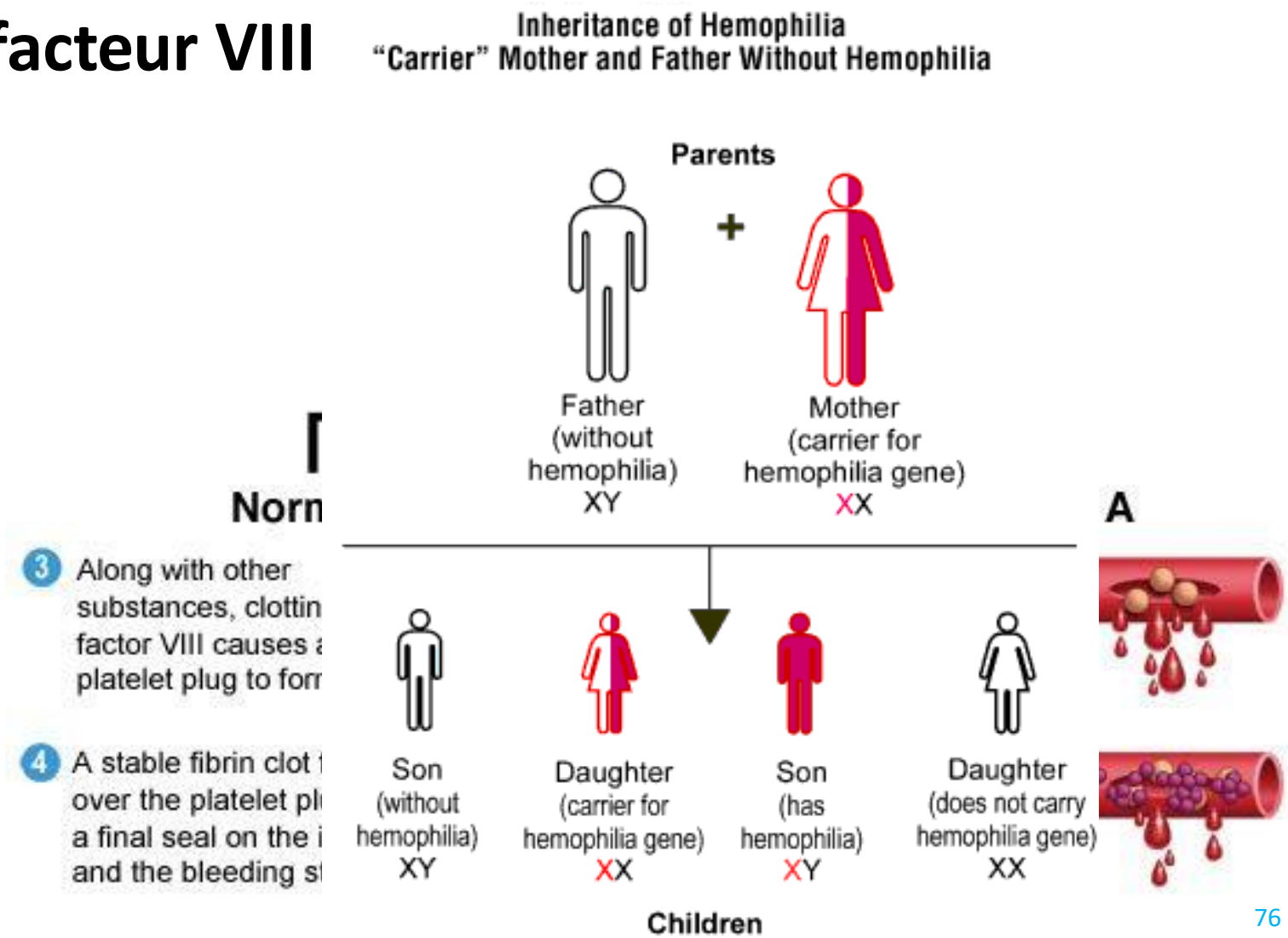
5 Inversions



- **Recombinaison intrachromosomique +++**

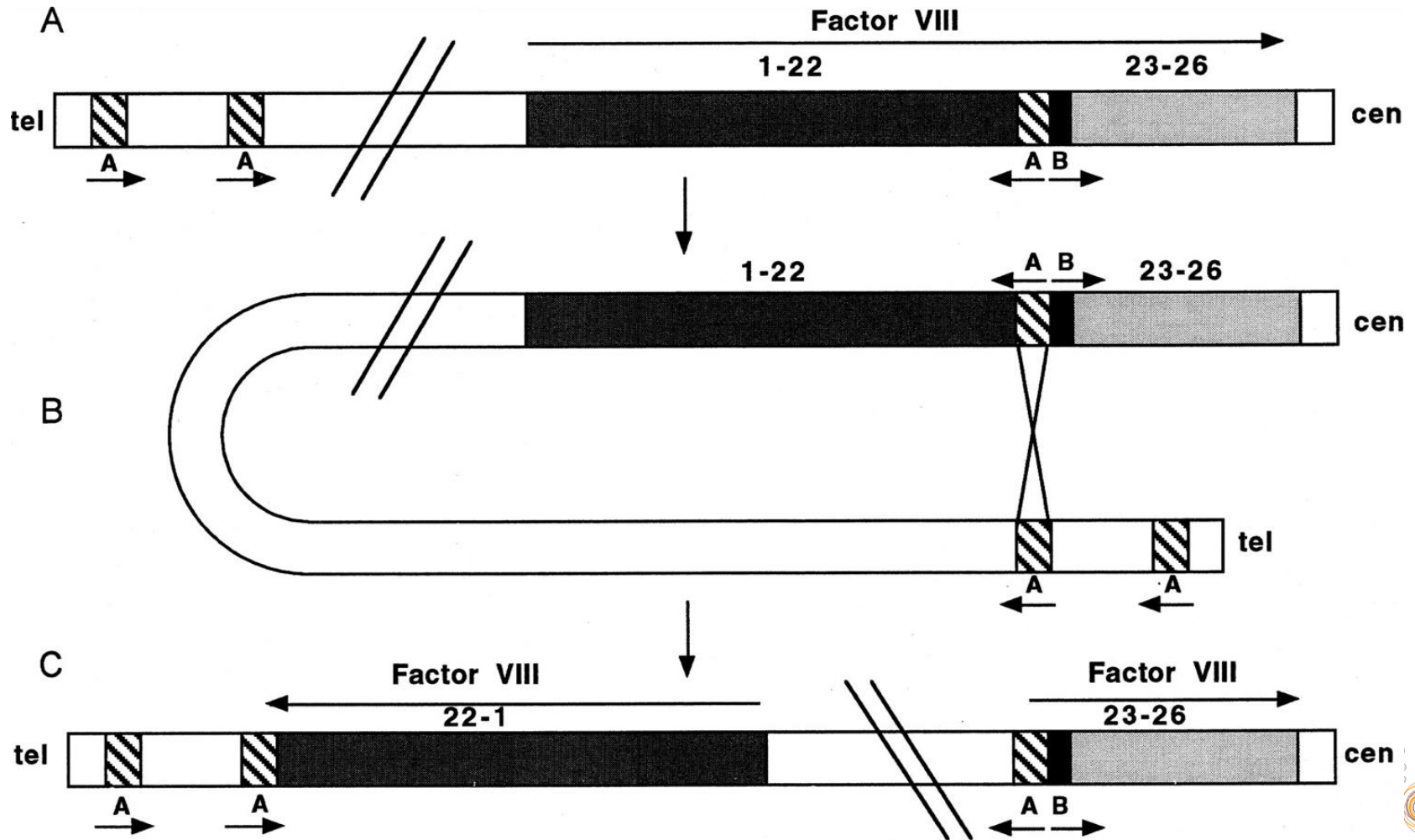
5 Inversions

- **Hémophilie A et inversion de l'intron 22 du facteur VIII**



5 Inversions

- **Hémophilie A et inversion de l'intron 22 du facteur VIII**

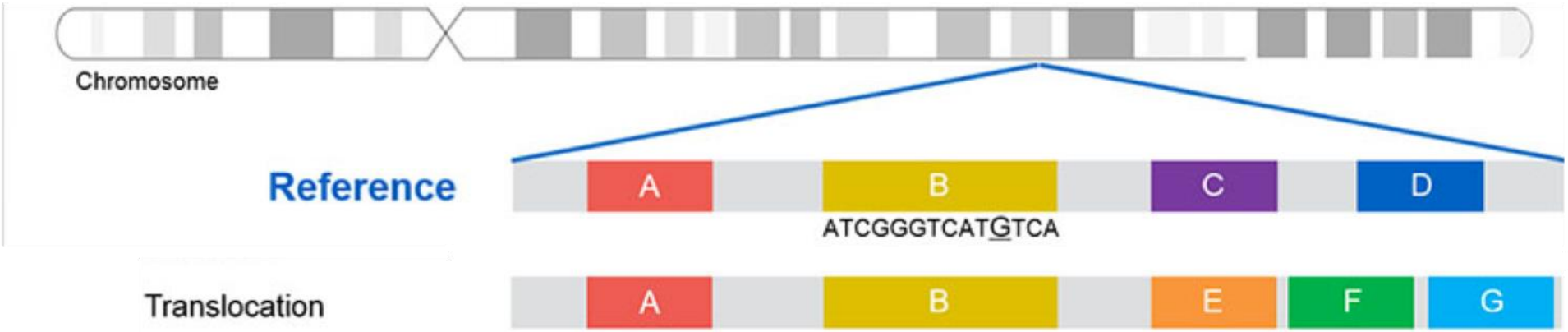


0 PLAN

- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - Petites insertions et délétions
  - Délétions
  - Duplications
  - Inversions
  - **Translocations**
  - Copy Number Alterations (CNA)

Faculté de Médecine Lyon Est

6 Translocations

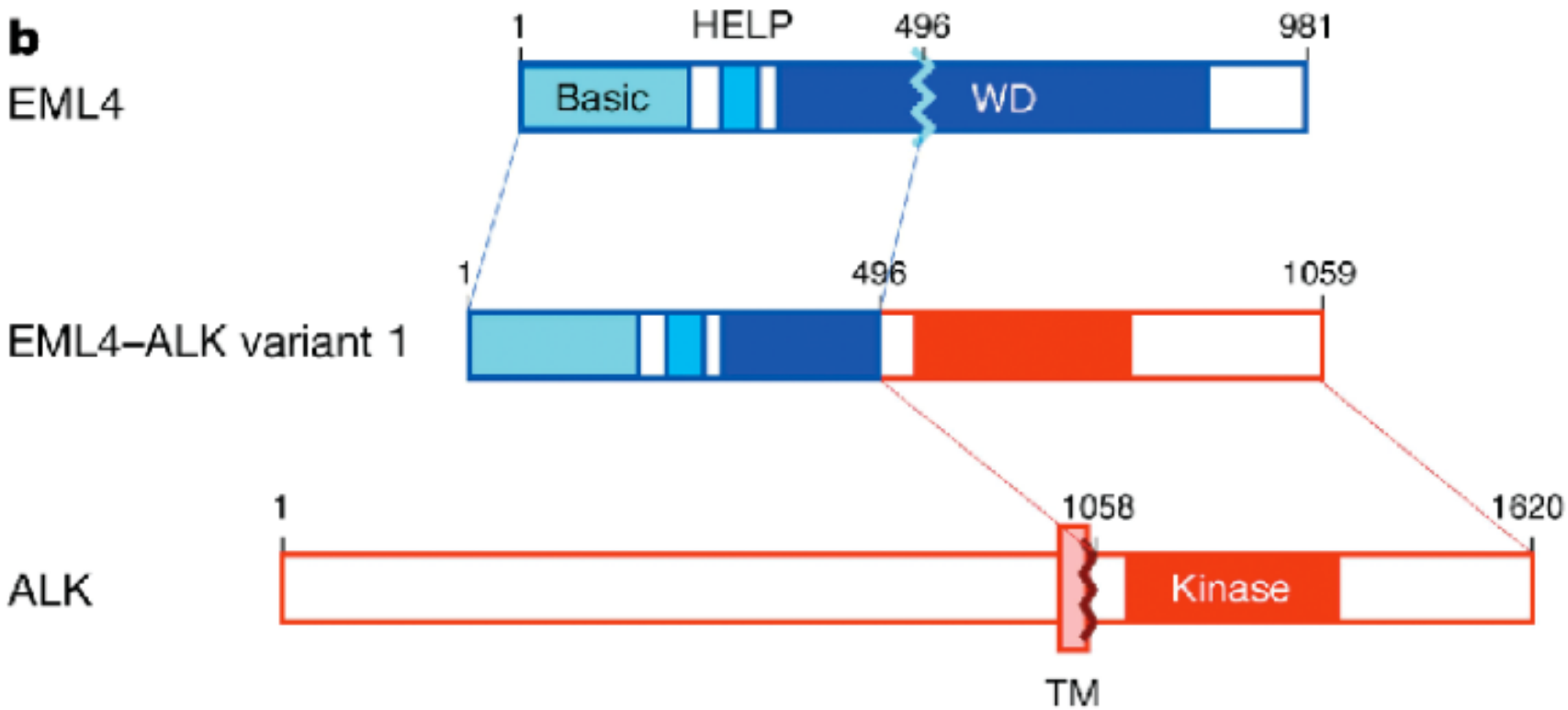


- **Recombinaison entre chromosomes <u>NON</u> homologues**
  - **Equilibrée : sans perte de matériel génétique** ⇨ souvent asymptomatique mais transmissible si portée par les gametes
  - **Déséquilibrée : perte ou gain de matériel chromosomique** ⇨ souvent pathologique

Faculté de Médecine Lyon Est

6 Translocations

- **Fusions EML4-ALK dans les cancers du poumon**



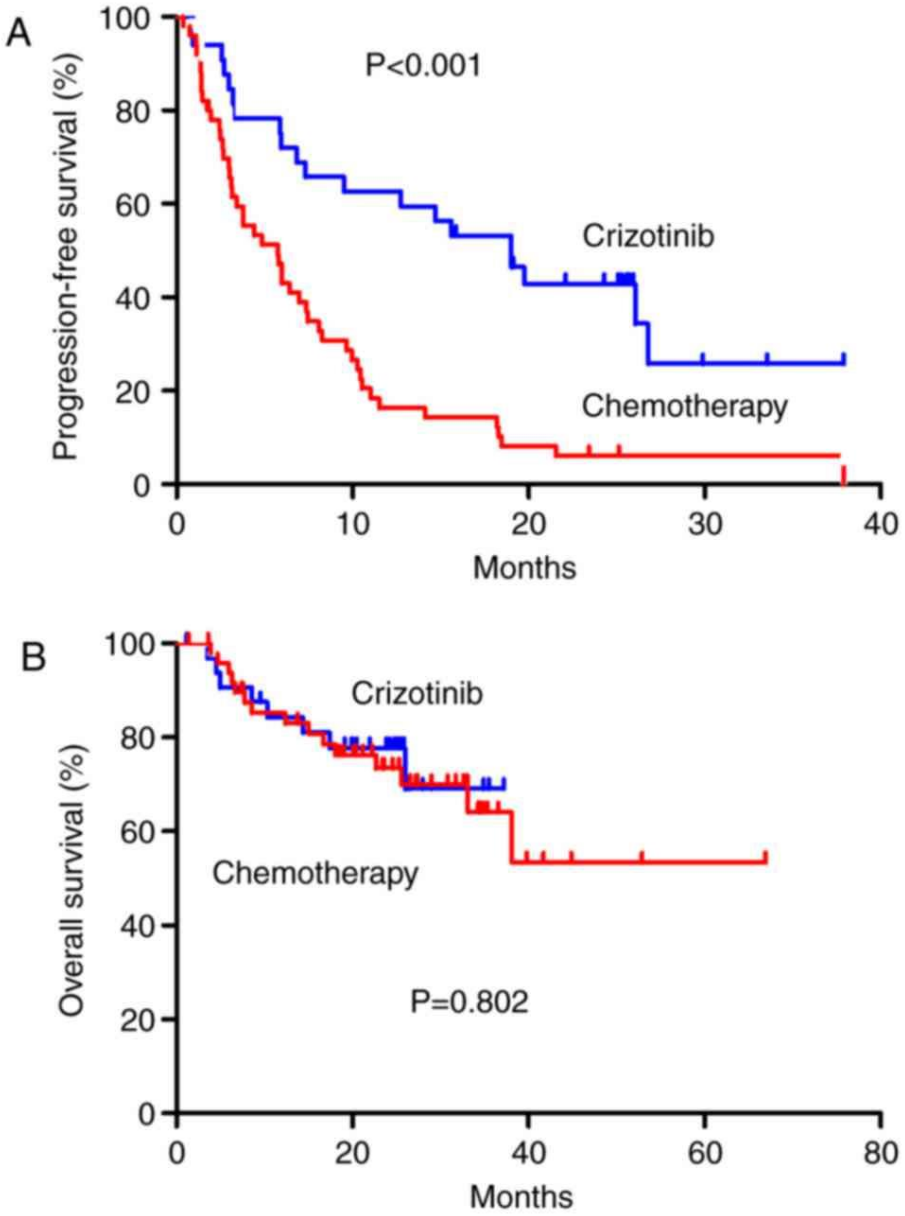
⇨ Hyperactivation du domaine Tyrosine kinase de ALK

6 Translocations

- **Fusions EML4-ALK dans les cancers du poumon**

Bénéfice chez les patients transloqués et pas chez les autres

⇨ personnalisation +++ des traitements en oncologie



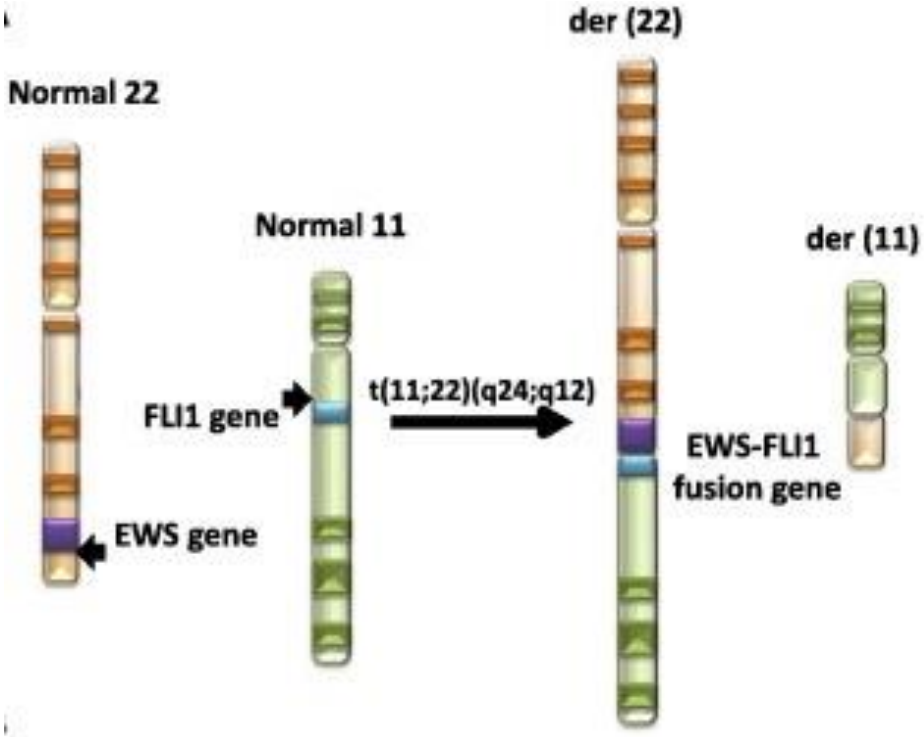
6 Translocations

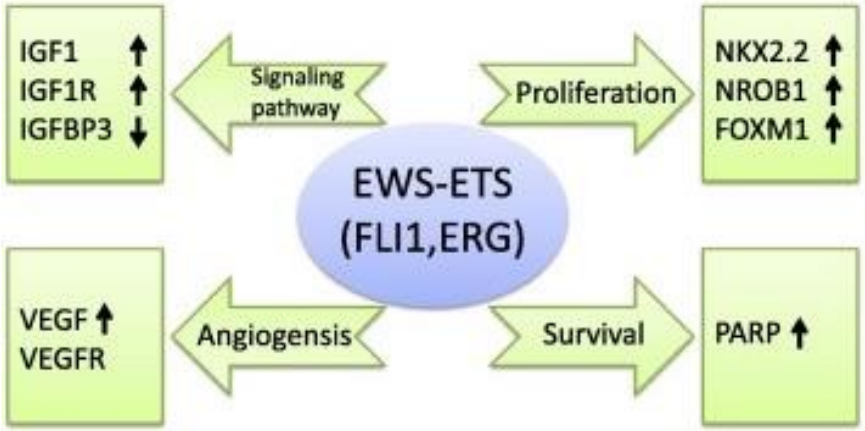
- **Diagnostic de sarcomes**
  - Tumeur maligne du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérive comme les cartilages ou les os, des muscles ou du système nerveux périphérique

Faculté de Médecine Lyon Est

6 Translocations

- **Diagnostic de sarcomes**
  - Fusion EWS:FLI1 ⇨ sarcome d'Ewing





0 PLAN

- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - Petites insertions et délétions
  - Délétions
  - Duplications
  - Inversions
  - Translocations
  - **Copy Number Alterations (CNA)**

Faculté de Médecine Lyon Est

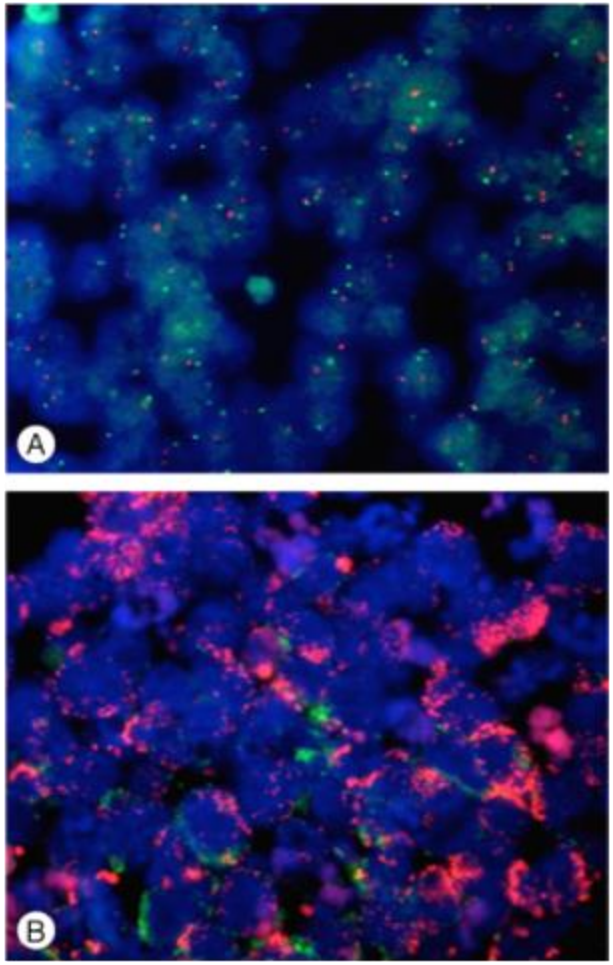
7 Anomalies de nombre

- **Variation du nombre de copies d'un gène ou d'un segment chromosomique**
- Liées à des **recombinaisons inégales**
- **Amplifications ou délétions ⇨ modification de la <u>quantité</u> de protéines produites**

Faculté de Médecine Lyon Est

7 Anomalies de nombre

- **Neuroblastome**
  - Tumeur maligne des cellules de la crête neurale
  - 10% des tumeurs solides de l'enfant <15 ans (surtout avant 5 ans)
  - **Amplification de *MYCN***
    ⇨ mauvais pronostic
    ⇨ intensification thérapeutique

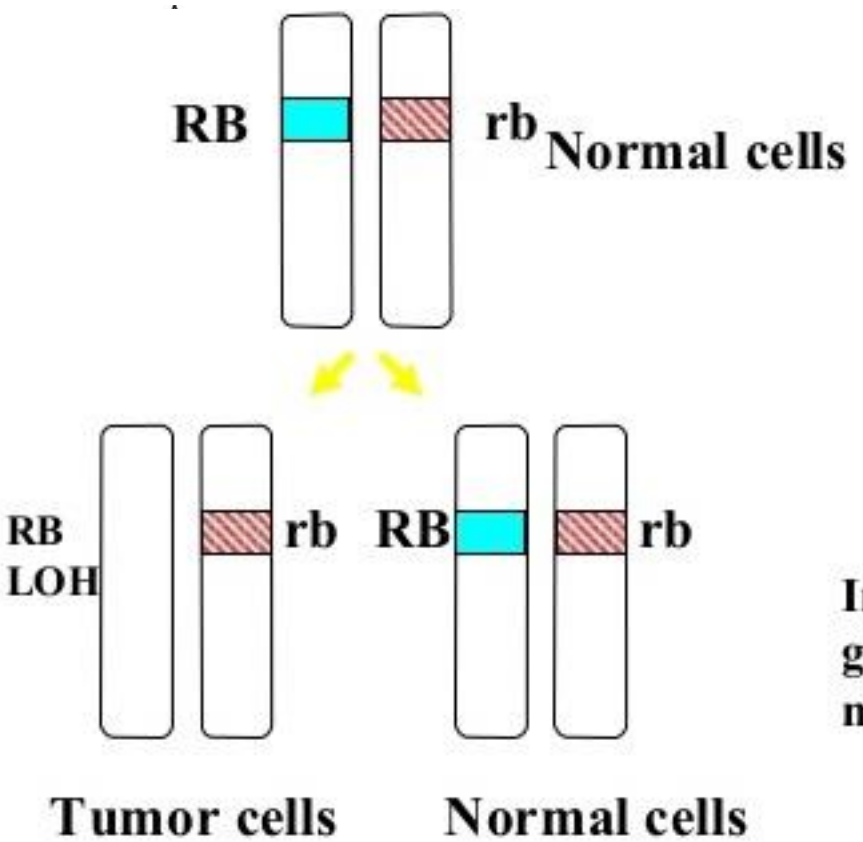


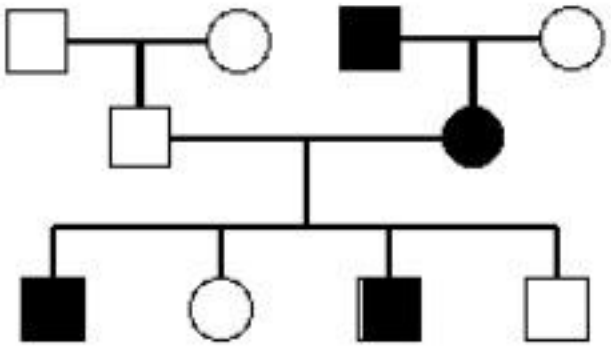
Neuroblastome : Amplification de MYC

Rouge: N-Myc ; Vert: chrom. 2

7 Anomalies de nombre

LOH = Loss of Heterozigosity = perte d'1/+s régions chromosiques (ex: **rétinoblastome** familial)





Inactivation of a tumor suppressor gene requires two mutations, inherited mutation and somatic mutation.

47

0 Points-clés

- **Plasticité du génome** ⇨ adaptation/évolution
- **Différents mécanismes**
  - **SNV, Indels**
  - **Variants structuraux**
- **Responsables de pathologies chez l'Homme**
  - **Développementales**
    (malformations, retards mentaux, …)
  - **Cancers**

Faculté de Médecine Lyon Est

0 Posez vos questions pendant le cours

1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

BPXFYE

0 Evaluez-vous !

1. Allez sur wooclap.com
2. Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

BPXFYE