



ANOMALIES DU GÉNOME ET CONSÉQUENCES EN PATHOLOGIE

Pr Jonathan LOPEZ

PASS – UE2

1

0 Posez vos questions pendant le cours



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

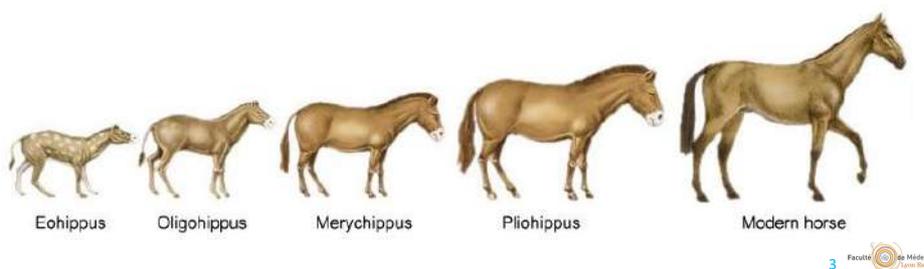
Code d'événement **BPXFYE**



2

0 Génome : Modifications

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



3

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**

4

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.

The diagram illustrates three types of chromosome pairs:

- Homozygous AA:** Two identical chromosomes, each with a blue band labeled 'A'.
- Heterozygous Aa:** Two different chromosomes, one with a blue band labeled 'A' and one with a blue band labeled 'a'.
- Homozygous aa:** Two identical chromosomes, each with a blue band labeled 'a'.

 Labels 'allele 1 A' and 'allele 2 a' are placed above the individual chromosomes. The pairs are enclosed in rounded rectangles with labels 'Homozygous AA', 'Heterozygous Aa', and 'Homozygous aa' below them. A small logo for 'Faculté de Médecine' is visible in the bottom right corner of the slide.

5

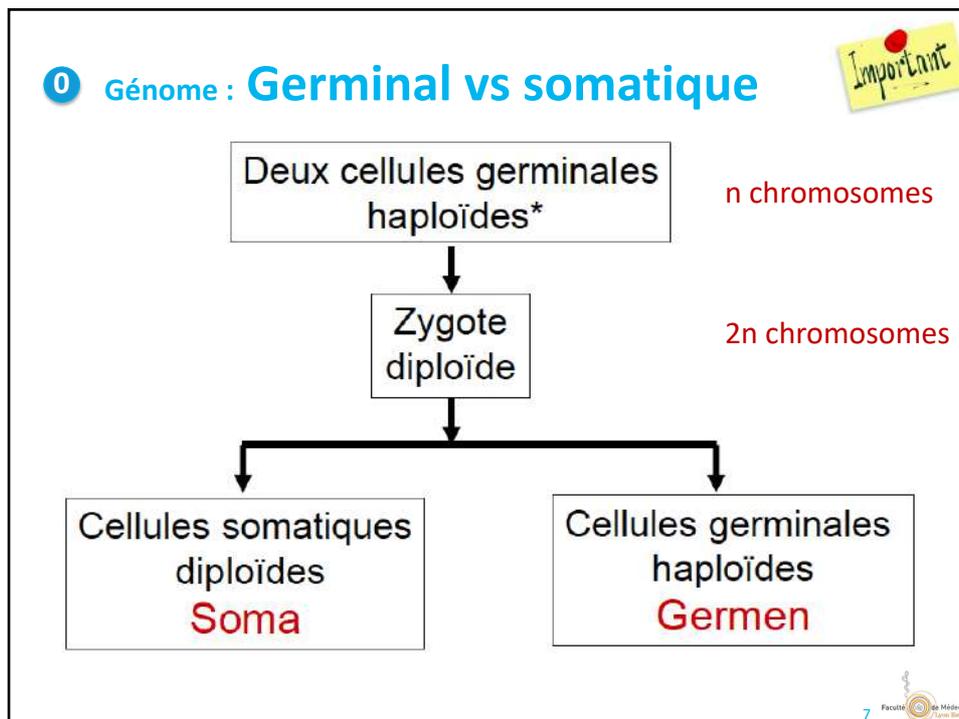
0 **Génome : Caryotype**

The image shows two human karyotypes arranged in a grid. The chromosomes are numbered 1 through 22, with the sex chromosomes (X and Y) at the end of the 23rd row.

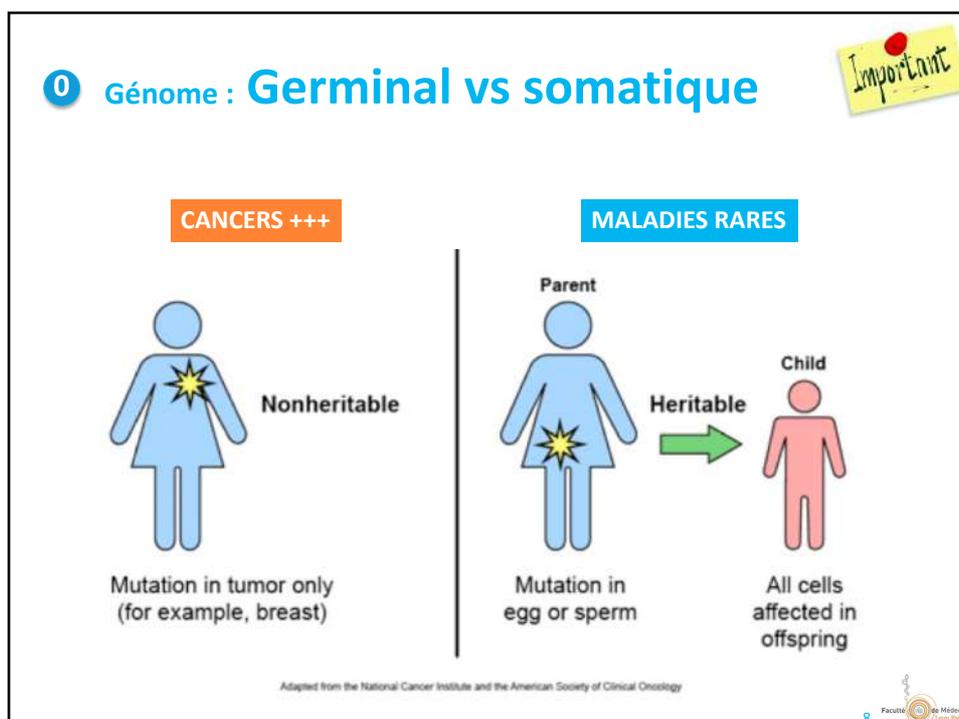
- Caryotype d'une femme 46,XX:** Shows 22 pairs of autosomes and two X chromosomes. The two X chromosomes in the 23rd row are circled in red.
- Caryotype d'un homme 46,XY:** Shows 22 pairs of autosomes and one X and one Y chromosome. The X and Y chromosomes in the 23rd row are circled in red.

 The text '22 paires d'autosomes + 2 chromosomes sexuels' is written at the bottom of the slide. A small logo for 'Faculté de Médecine' is visible in the bottom right corner.

6



7



8

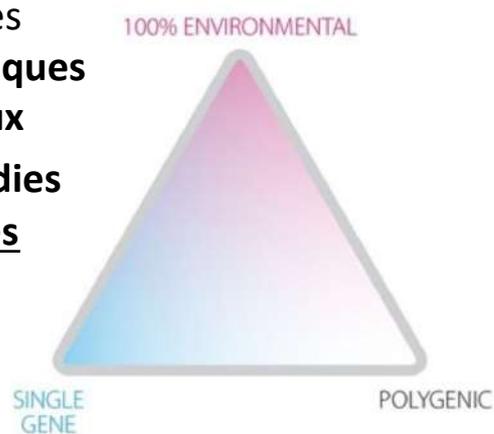
0 PLAN

- Classification des maladies
- Altérations moléculaires observées en pathologie

9

1 Classification : Gène(s) et environnement

- Interactions entre des **déterminants génétiques et environnementaux**
- La plupart des maladies sont **multifactorielles**
- Les **maladies monogéniques** (mendéliennes) sont **rares**



10

1 Classification : Pénétrance

■ Pénétrance

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

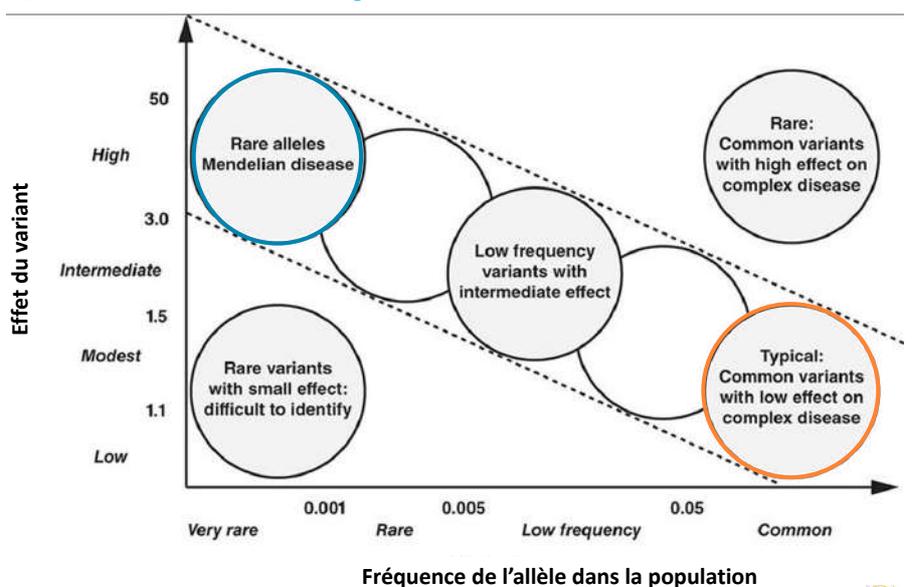


2009 NHS National Genetics Education and Development Centre

11 Faculté de Médecine

11

1 Classification : Fréquence/Effet



12 Faculté de Médecine

12

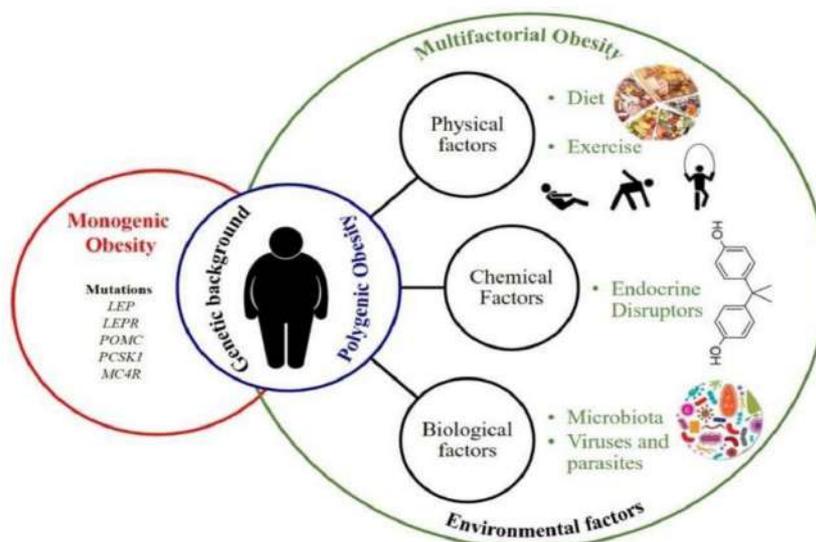
1 Classification : Maladies multifactorielles

■ Maladies multifactorielles

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

13

1 Classification : Maladies multifactorielles

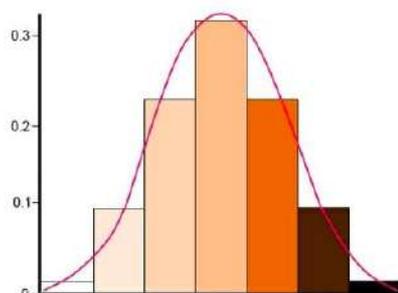


14

1 Classification : Maladies multifactorielles

	<i>ABC</i>							
<i>ABC</i>	6	5	5	5	4	4	4	3
<i>ABc</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>AbC</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>aBC</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>Abc</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>aBc</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>abC</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>abc</i>	3	2	2	2	1	1	1	0

3 gènes avec 2 allèles



Hérédité multifactorielle
 ⇒ distribution gaussienne des phénotypes

15

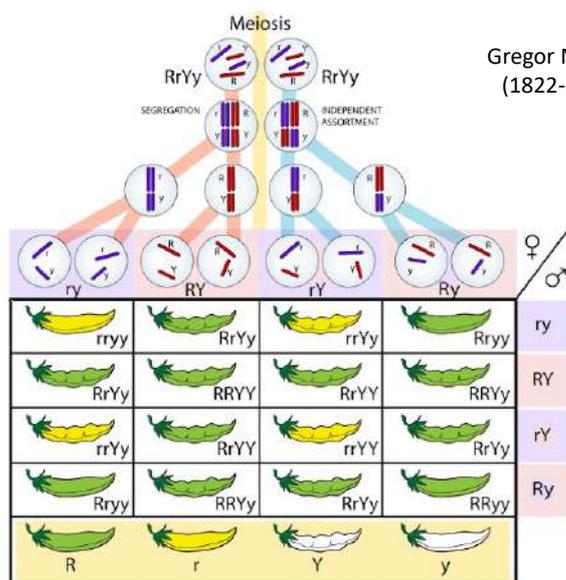
1 Classification : Maladies monogéniques

■ Maladies monogéniques

- **Rares** : 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** »

16

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

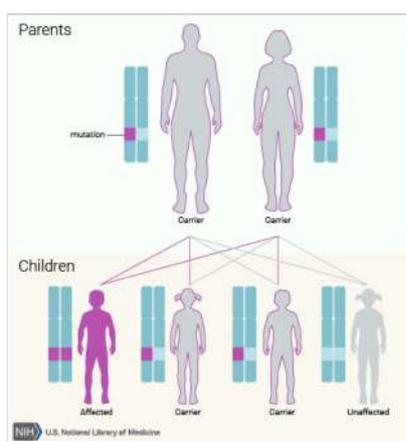


Fréquence des
4 phénotypes calculable
(couleur X forme)

17 Faculté de Médecine
Paris Saclay

17

2 Maladies monogéniques : Transmission



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

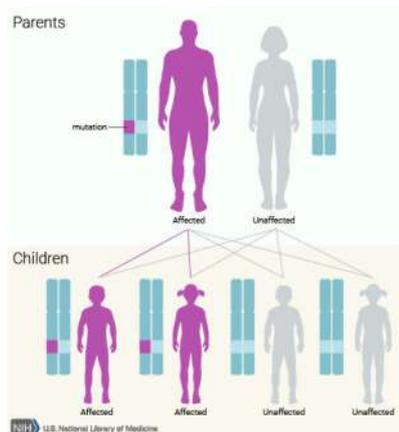
18 Faculté de Médecine
Paris Saclay

18

2 Maladies monogéniques : Transmission



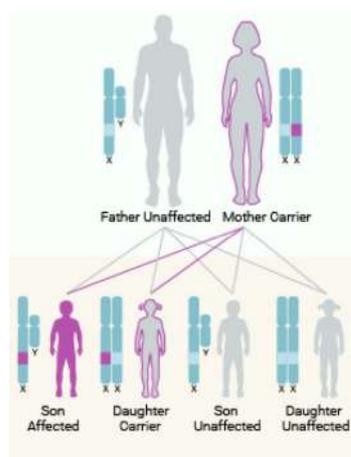
- 1 allèle pathogénique suffit pour être malade
⇒ **hétérozygote muté**
- **L'un des parents est atteint**
- **Fréquence : 50% de la fratrie**
- **Sex ratio : 1**
- **"Verticale"**
- Ex : Chorée de Huntington



Autosomique DOMINANTE

19

2 Maladies monogéniques : Transmission



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

20

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL

Ex: Sd de l'X fragile

DOMINANTE liée à l'X

Parents

mutation

Father Affected Mother Unaffected

Father Unaffected Mother Affected

Children

Son Unaffected Daughter Affected Son Unaffected Daughter Affected

Son Affected Daughter Affected Son Unaffected Daughter Unaffected

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

21 Faculté de Médecine Lyon-Sud

21

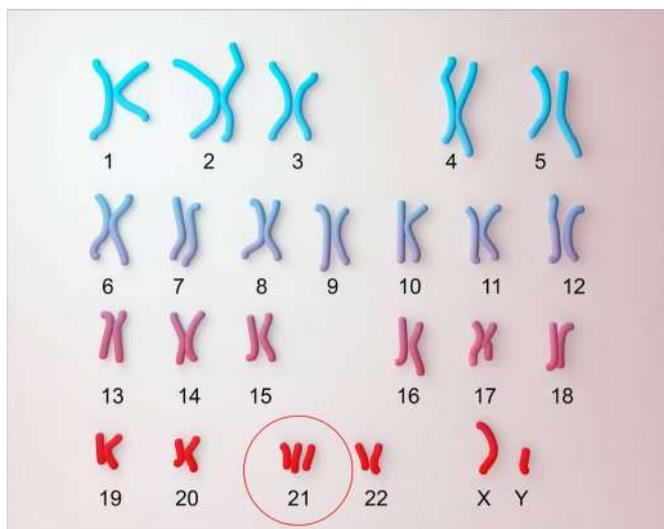
1 Classification : Maladies chromosomiques

- **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*

22 Faculté de Médecine Lyon-Sud

22

1 Classification : Maladies chromosomiques



Trisomie 21
47,XY,+21

Voir MEAG
"Cytogénétique"
de N CHATRON

23

1 Classification : Maladies chromosomiques

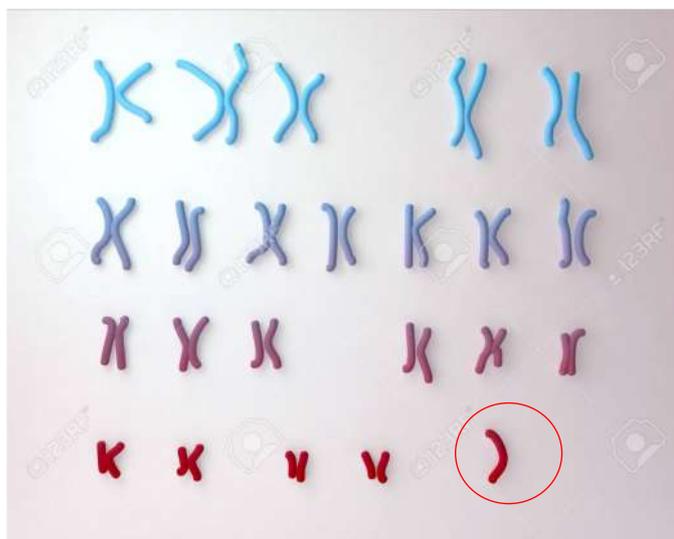


Monosomie X
(Sd de Turner)

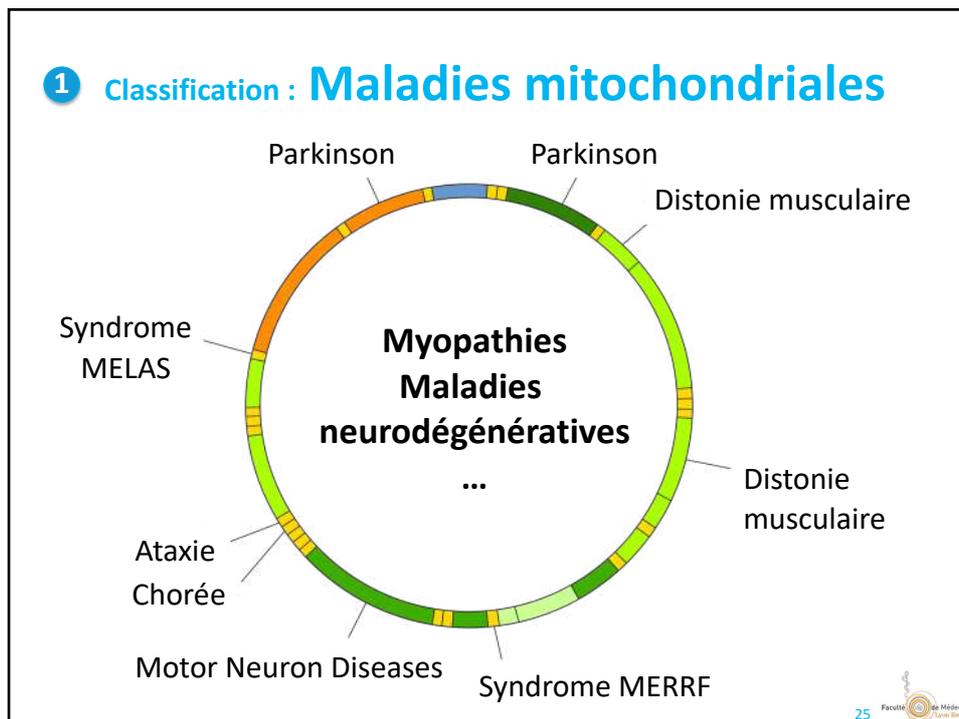
45,X



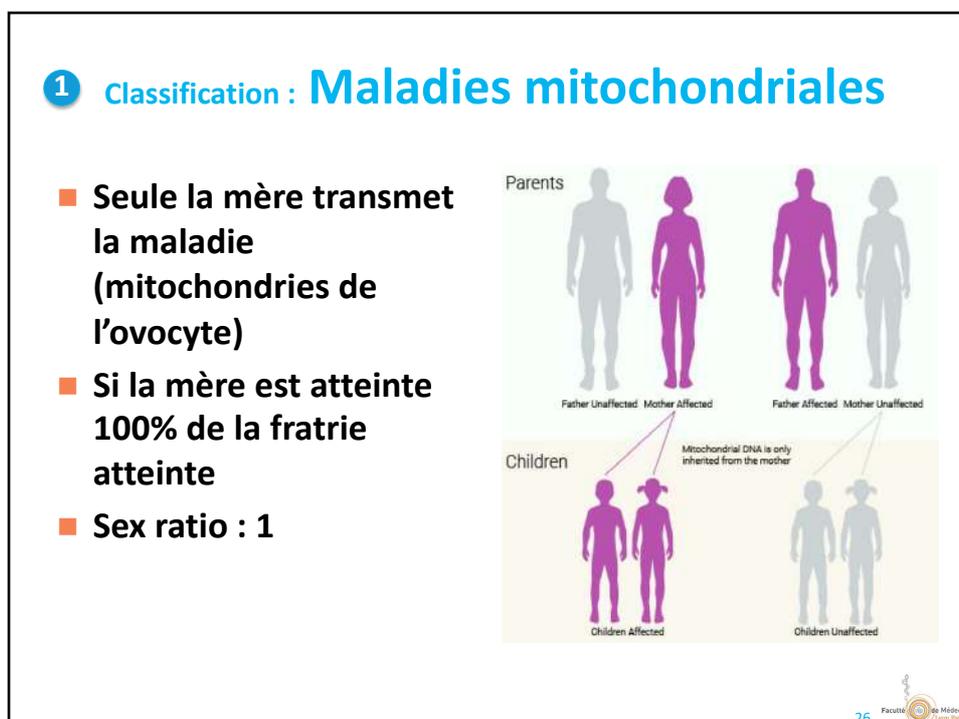
Petite taille,
trouble du
développement
ovarien, cou
court et large...



24



25



26

1 Classification : Maladies mitochondriales

Mosaïque

Clonal mtDNA proliferation

Random segregation

Disease phenotype

Normal phenotype

Threshold for phenotypic expression

Wild-type mitochondria

Mutant mitochondria

Nucleus

Nature Reviews | Genetics 27 Faculté de Médecine

27

1 Classification : Maladies mitochondriales

Sclérose Latérale Amyotrophique

Dysfonction mitochondriale ⇒ destruction des motoneurones

Brain

Primary Motor Cortex

Spinal Cord

Upper Motor Neuron

Anterior horn

Lower Motor Neuron

Muscle

Normal nerve cell

Healthy muscle

Nerve cell affected by ALS

Wasted muscle

28 Faculté de Médecine

28

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

Source : NIH/NHS

- ▶ ALS is a rare neurological condition
- ▶ Progressive -- worsens with time -- with no cure
- ▶ Gradually muscles under voluntary control are affected -- individuals lose strength, ability to speak, eat, move, breathe
- ▶ Most people who are diagnosed die of respiratory failure within 3 to 5 years of first symptoms



29

0 Petit exercice...



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

Code d'événement **BPXFYE**

30 

30

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)

31

0 Génome : Modifications

Mécanismes moléculaires variés

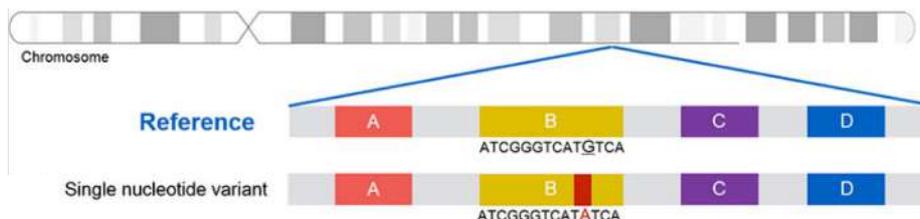


32

② Single Nucleotide Variant



- variant génétique portant sur 1 nucléotide

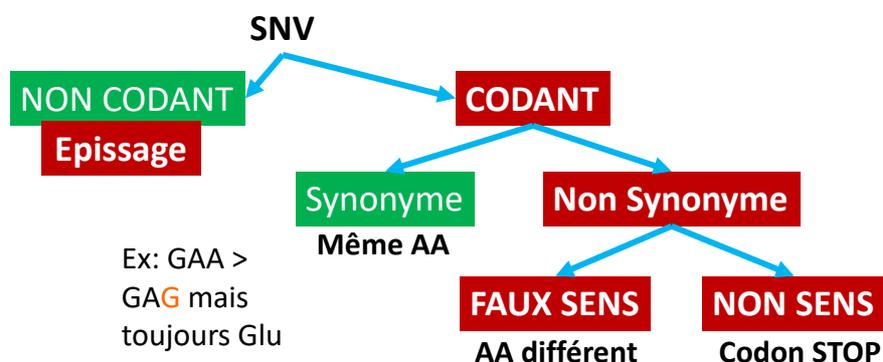


Polymorphisme (SNP) = SNV dont la fréquence dans la population générale est > 1%

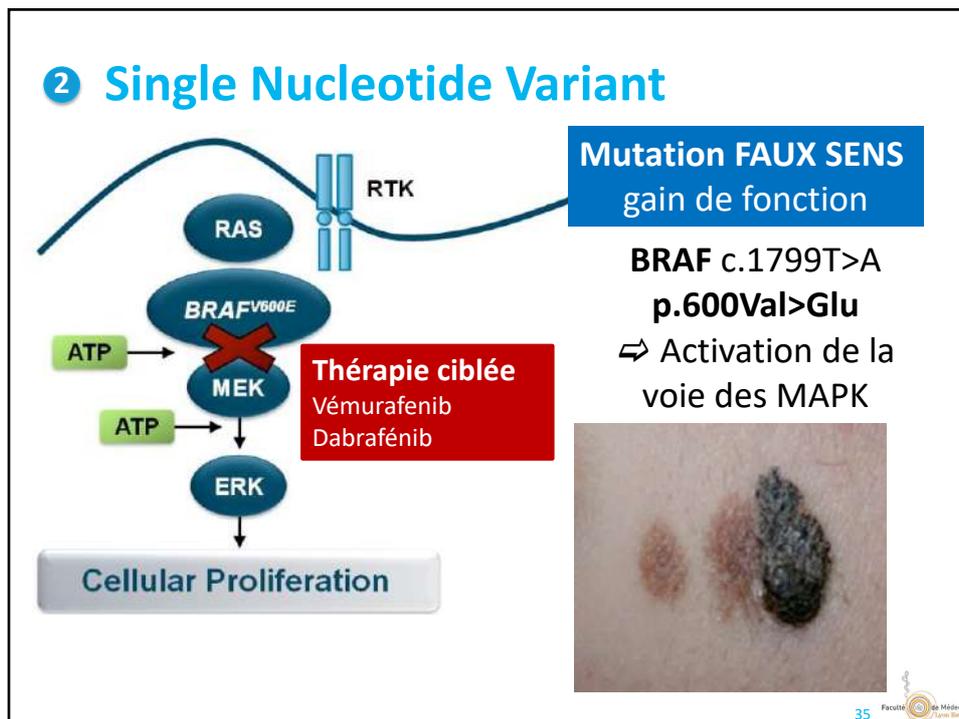
33

② Single Nucleotide Variant

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



34



35



36

② Single Nucleotide Variant

A Normal splicing

B Aberrant splicing and exon 14 skipping

Mutation FAUX SENS sur un site d'EPISSAGE

Skipping de l'exon 14 de MET

37 Faculté de Médecine

37

② Single Nucleotide Variant

TP53 p.213Arg>*

a

WT	600	TTGCGTGTGGAGTATTTGGATGACAGAAACACTTTTCGACATAGTGTGGTGGTGCCTAT
	200	L R V E Y L D D R N T F R H S V V V P Y
ESS-1	600	TTGCGTGTGGAGTATTTGGATGACAGAAACACTTTTGGACATAGTGTGGTGGTGCCTAT
	200	L R V E Y L D D R N T F Stop

b

c

Mutation NON SENS ⇒ STOP

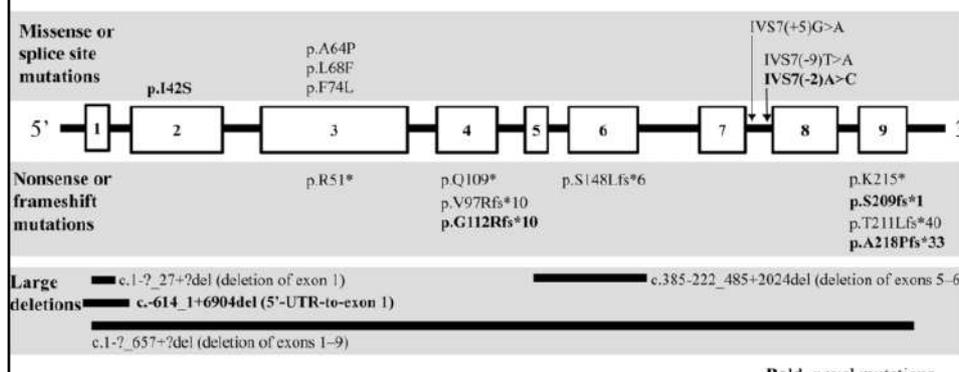
TAD = Transcriptional activation domain
 PRO = Prolin rich domain
 DBD = DNA binding domain
 TET = Teramerization domain
 REG = Negative regulation domain

38

② Single Nucleotide Variant

■ Syndrome de Lesch-Nyhan (hyperuricémie primitive)

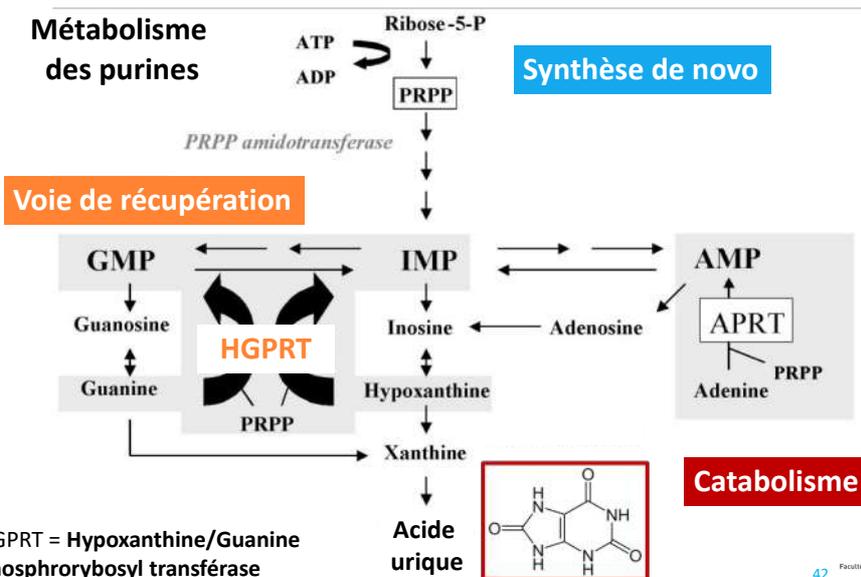
- déficit total en HGPRT par mutations du gène *HPRT1*
- Locus Xq26 ⇨ maladie récessive liée à l'X



41

② Single Nucleotide Variant

Métabolisme des purines



42

② Single Nucleotide Variant

■ Syndrome de Lesch-Nyhan (hyperuricémie primitive)

- Automutilation
- Retard mental (QI<40)
- Goutte
- Insuffisance rénale
- ...
- Décès <40 ans



43 Faculté de Médecine

43

② Single Nucleotide Variant

■ Phénylcétonurie

- Défaut de métabolisation de la phénylalanine

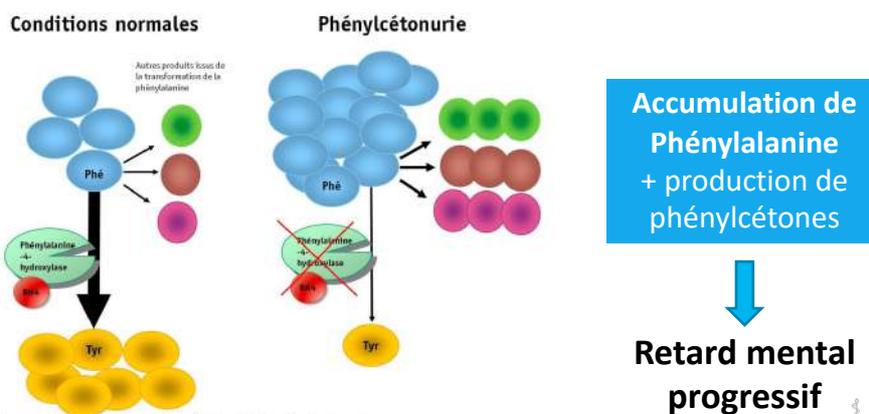


Figure 1 : Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme

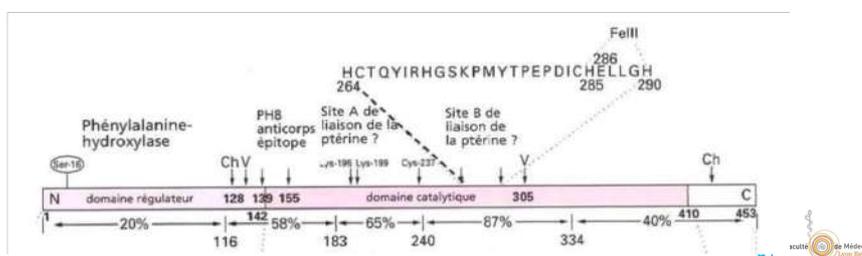
44 Faculté de Médecine

44

② 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



45

② Single Nucleotide Variant

■ Phénylcétonurie

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

Test de Guthrie



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



Régime alimentaire adapté

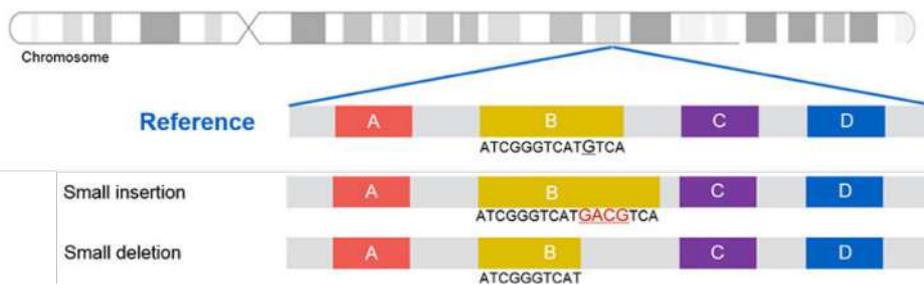
46

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)

47

3 Insertions délétions (Indels)



48

3 Insertions délétions (Indels)



	DNA Sequence	Amino Acid Sequence
Normal:	CAG _{Codon 1} CCC _{Codon 2} ACT _{Codon 3}	Gln-Pro-Thr
Insertion Mutation (Frameshift):	CAG _{Codon 1} TCC _{Codon 2} CAC _{Codon 3} T _{Codon 4}	Gln-Ser-His ?
Insertion Mutation (Non-frameshift):	CAG _{Codon 1} TTT _{Codon 2} CCC _{Codon 3} ACT _{Codon 4}	Gln-Phe-Pro-Thr

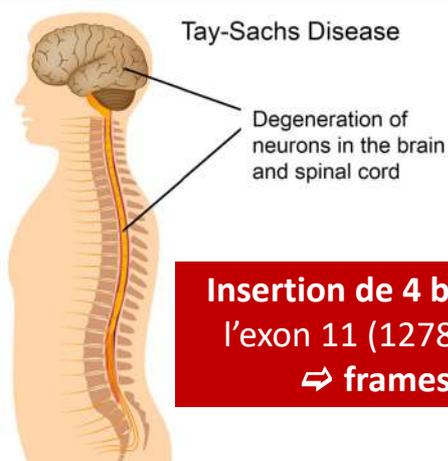
Insertions/délétions (≠ multiple de 3)
 ⇒ décalage du cadre de lecture ("frameshift")
 ⇒ codon STOP prématuré ⇒ protéine tronquée

49

3 Insertions délétions (Indels)

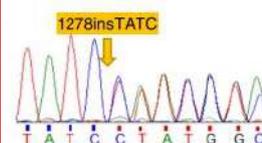
Transmission
 autosomique
 récessive

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



50

3 Insertions délétions (Indels)

CFTR et MUCOVISCIDOSE

500 505 510 515 520

Traitement < > 0

Identités < > 0 ***** * *****

CFTR normal < > 0 GCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTTGGTGTTCCTATGATGAATATAGATACAGAAGCGTCA

CFTR muté < > 0

Sélection : 0/4 lignes

500 505 510 515 520

Traitement < > 0

Pro-CFTR normal < > 0 ProGlyThrIleLysGluAsnIleIlePheGlyValSerTyrAspGluTyrArgTyrArgSerVal

Traitement < > 0

Pro-CFTR muté < > 0 ProGlyThrIleLysGluAsnIleIleGlyValSerTyrAspGluTyrArgTyrArgSerValIle

Sélection : 2/4 lignes

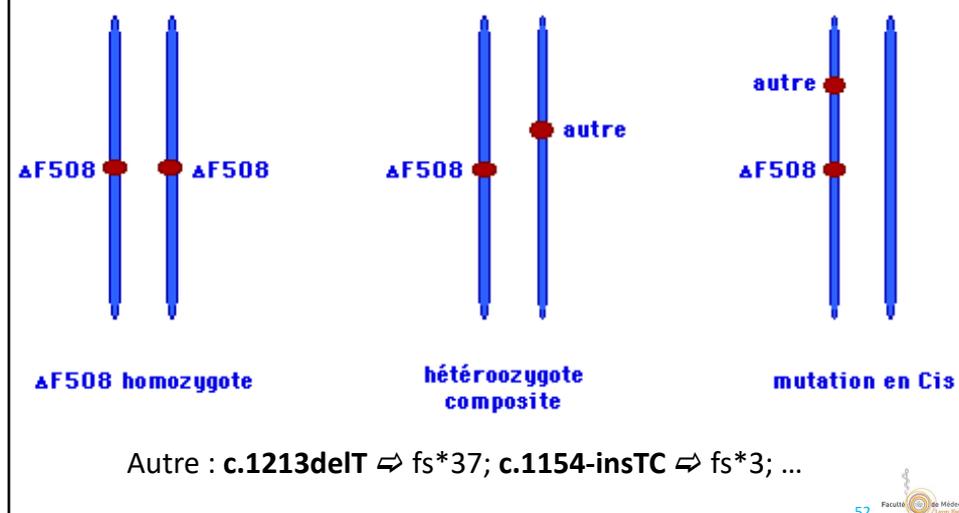
CFTR F508del

51 Faculté de Médecine

51

3 Insertions délétions (Indels)

Transmission autosomique récessive



52

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

53

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)

54

4 Délétions / Duplications

Chromosome

Reference

A B C D

ATCGGGTCATGTCA

Deletion

A C D

Duplication

A B B C D

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

55 Faculté de Médecine

55

4 Délétions / Duplications

The Holliday model of homologous recombination

(c) Strand exchange and ligation

5' A B C 3'

3' A B C 5'

3' a b c 5'

5' a b c 3'

(d) Branch migration

5' A B C 3'

3' A b C 5'

3' a B c 5'

5' a b c 3'

Heteroduplex

5' TTTAT 3'

3' AAGTA 5'

3' AAATA 5'

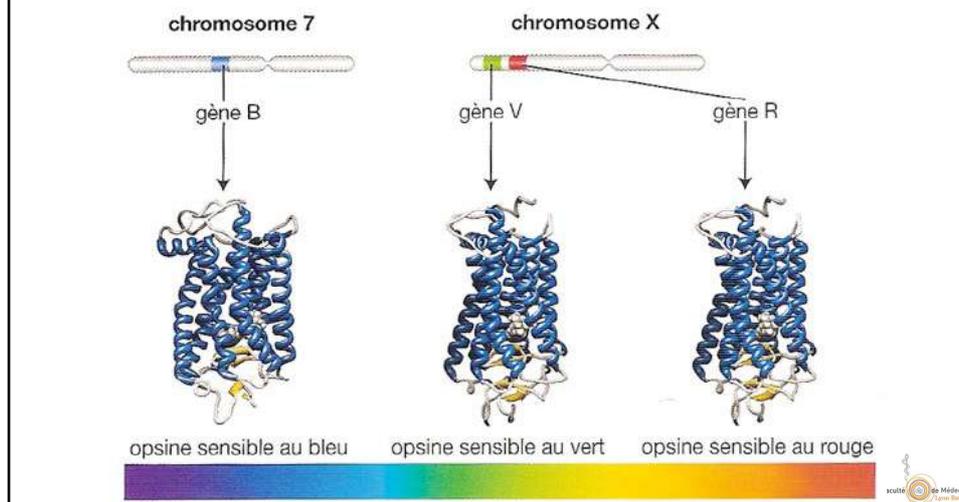
5' TTCAT 3'

56 Faculté de Médecine

56

4 Délétions / Duplications

■ Daltonisme : anomalie de la vision des couleurs



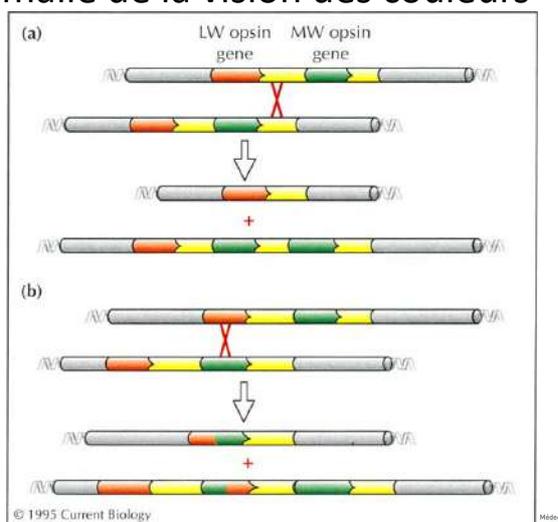
57

4 Délétions / Duplications

■ Daltonisme : anomalie de la vision des couleurs

Recombinaison
entre gènes

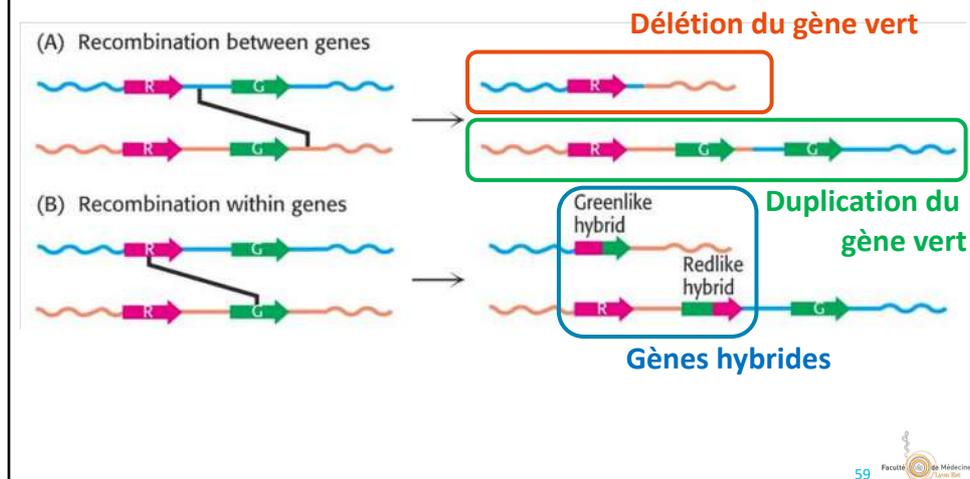
Recombinaison
intragènes



58

4 Délétions / Duplications

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



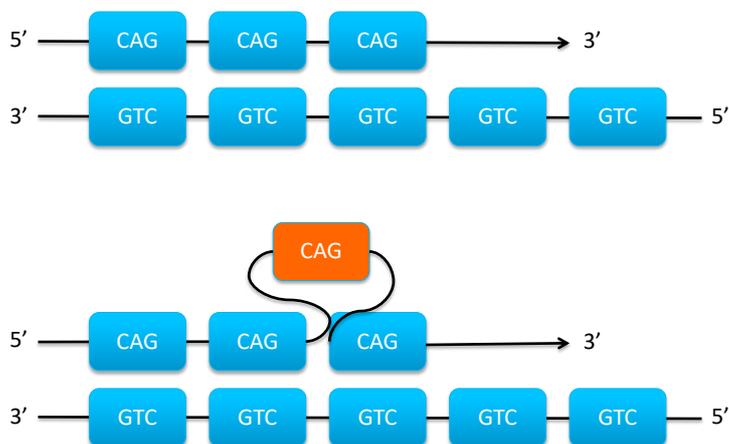
59

4 Délétions / Duplications

- **Dérageage répliatif = "Slippage"**
- Touche des séquences de type **microsatellites**: répétition de 2 à 6 nucléotides
- **Dérageage au cours de la répliation de ces séquences répétées**
 - ⇒ vers l'arrière ou vers l'avant
 - ⇒ **copie supplémentaire ou perte de copie sur le brin fils**

60

3 Génome : Délétions / Duplications

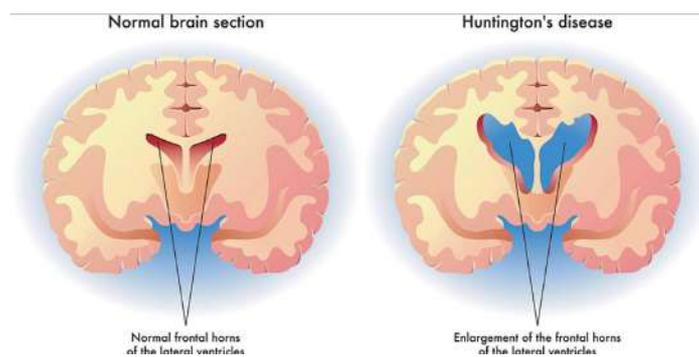


Ex: dérapage arrière

61

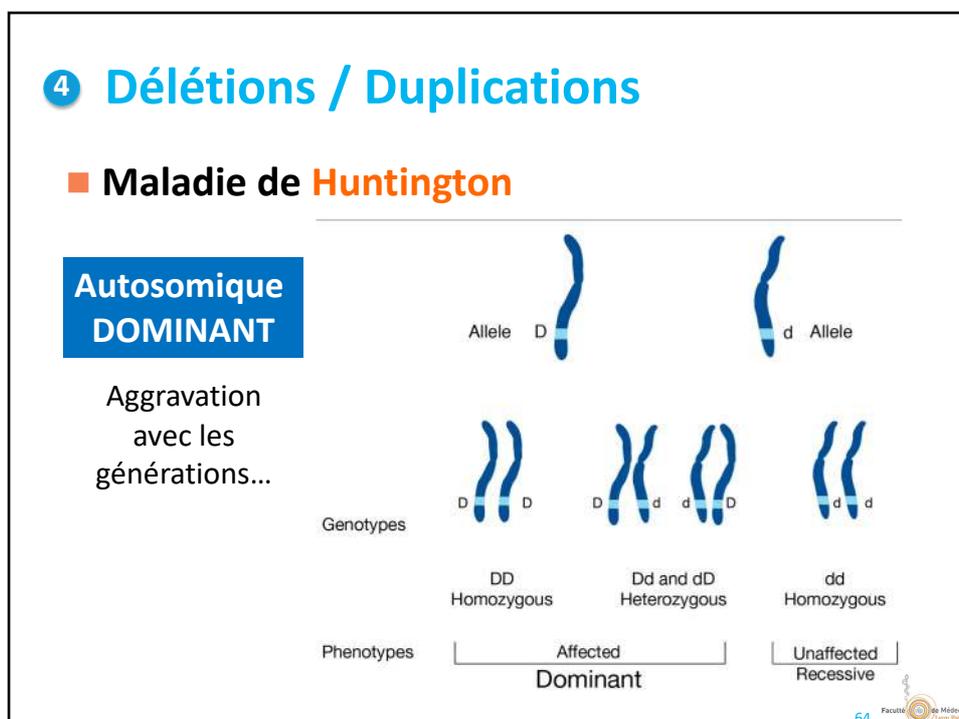
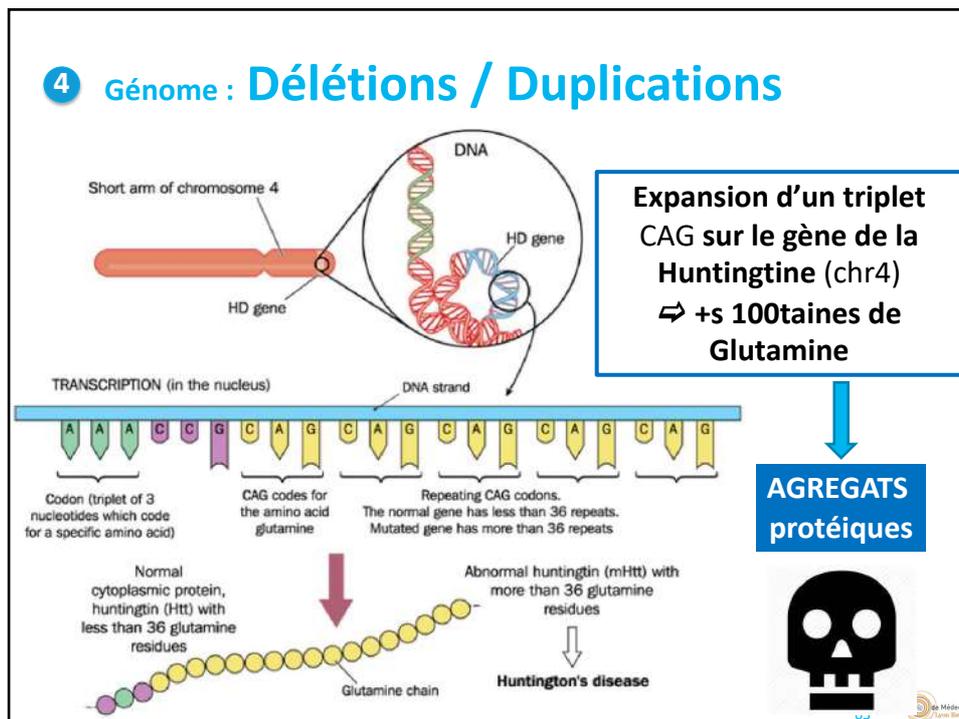
4 Délétions / Duplications

■ Maladie de Huntington



- ⇒ agrégats dans les neurones du striatum
- ⇒ mouvements anormaux, **démence**

62

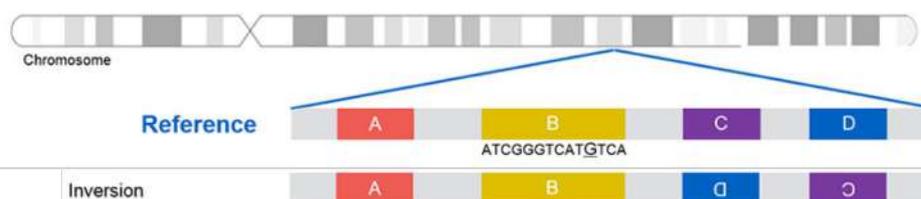


0 PLAN

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

65

5 Inversions



- **Recombinaison intrachromosomique +++**

66

5 Inversions

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

Inheritance of Hemophilia
"Carrier" Mother and Father Without Hemophilia

Parents
 Father (without hemophilia) XY + Mother (carrier for hemophilia gene) XX

Children
 Son (without hemophilia) XY, Daughter (carrier for hemophilia gene) XX, Son (has hemophilia) XY, Daughter (does not carry hemophilia gene) XX

3 Along with other substances, clotting factor VIII causes platelet plug to form

4 A stable fibrin clot over the platelet plug a final seal on the injury and the bleeding stops

67 Faculté de Médecine Université de Moncton

67

5 Inversions

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

A Factor VIII 1-22 23-26 tel cen

B 1-22 23-26 cen tel

C Factor VIII 22-1 23-26 tel cen

67 Faculté de Médecine Université de Moncton

68

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)

69

6 Translocations



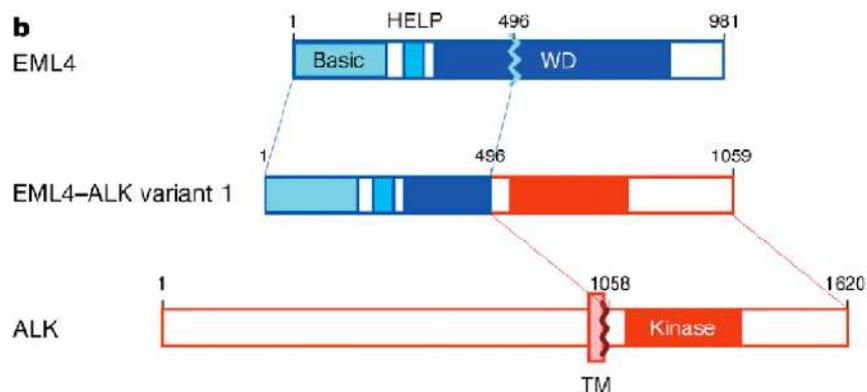
■ Recombinaison entre chromosomes NON homologues

- **Équilibrée : sans perte de matériel génétique** ⇨ souvent asymptomatique mais transmissible si portée par les gamètes
- **Déséquilibrée : perte ou gain de matériel chromosomique** ⇨ souvent pathologique

70

6 Translocations

Fusions EML4-ALK dans les cancers du poumon



⇒ Hyperactivation du domaine Tyrosine kinase de ALK

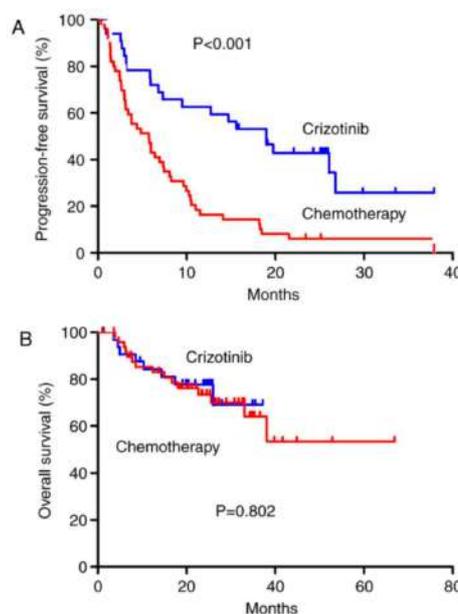
71

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



72

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

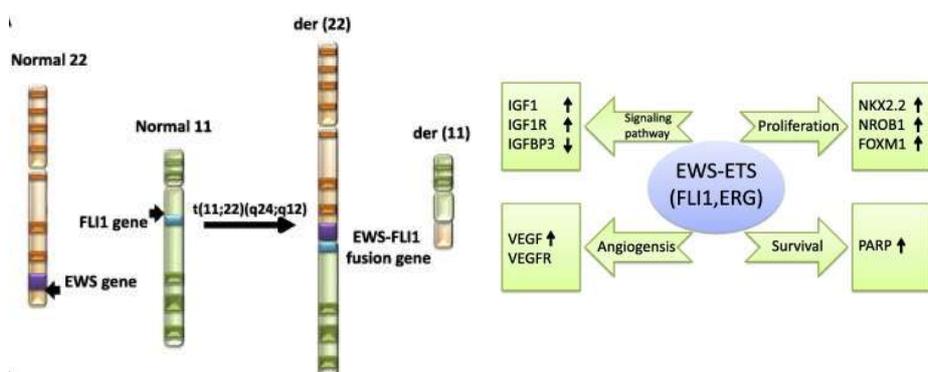


73

6 Translocations

Diagnostic de sarcomes

- Fusion EWS:FLI1 \Leftrightarrow sarcome d'Ewing



74

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)**

75

7 Anomalies de nombre

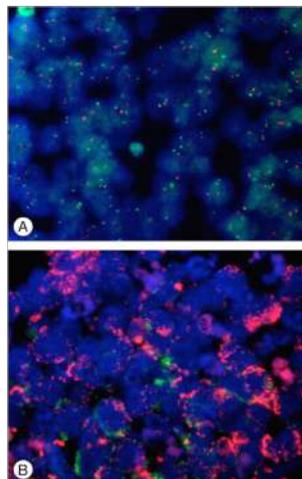
- Variation du nombre de copies d'un gène ou d'un segment chromosomique
- Liées à des recombinaisons inégales
- **Amplifications ou délétions** ⇔
modification de la quantité de protéines produites

76

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



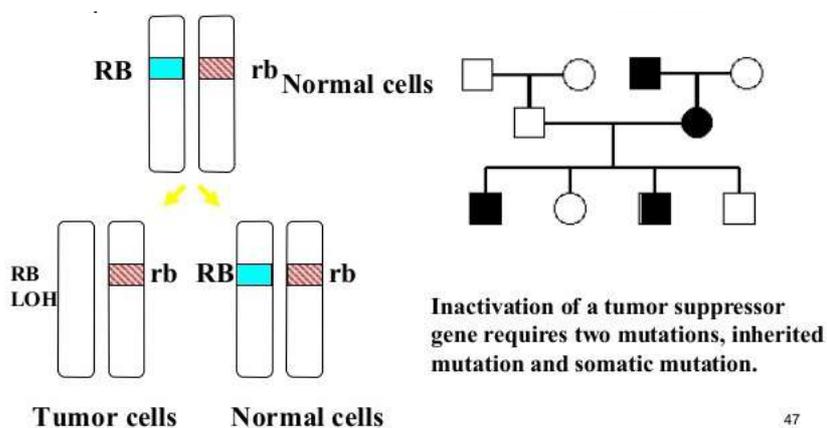
Neuroblastome : Amplification de MYC
Rouge: N-Myc ; Vert: chrom. 2

77 Faculté de Médecine
Université de Moncton

77

7 Anomalies de nombre

LOH = Loss of Heterozygosity = perte d'1/+s régions chromosomiques (ex: rétinoblastome familial)



47

78 Faculté de Médecine
Université de Moncton

78

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**

79

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

80

0 Évaluez-vous !



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
BPXFYE