ANOMALIES DU GÉNOME ET CONSÉQUENCES EN PATHOLOGIE

Pr Jonathan LOPEZ

PASS – UE2

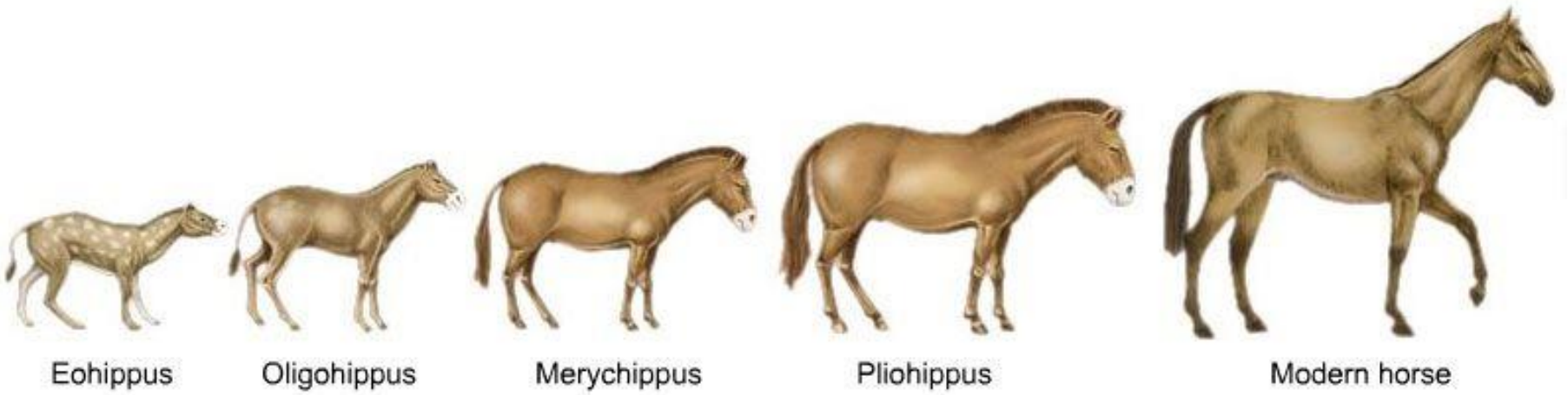
0 Posez vos questions pendant le cours

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

1/Mutation





2/Migration

3/Dérive





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)

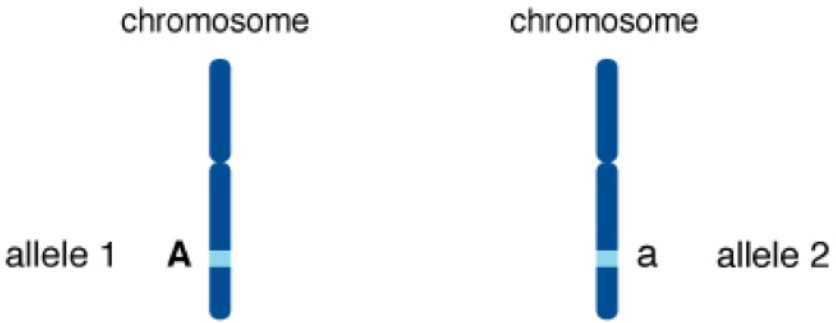
Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Génome diploïde

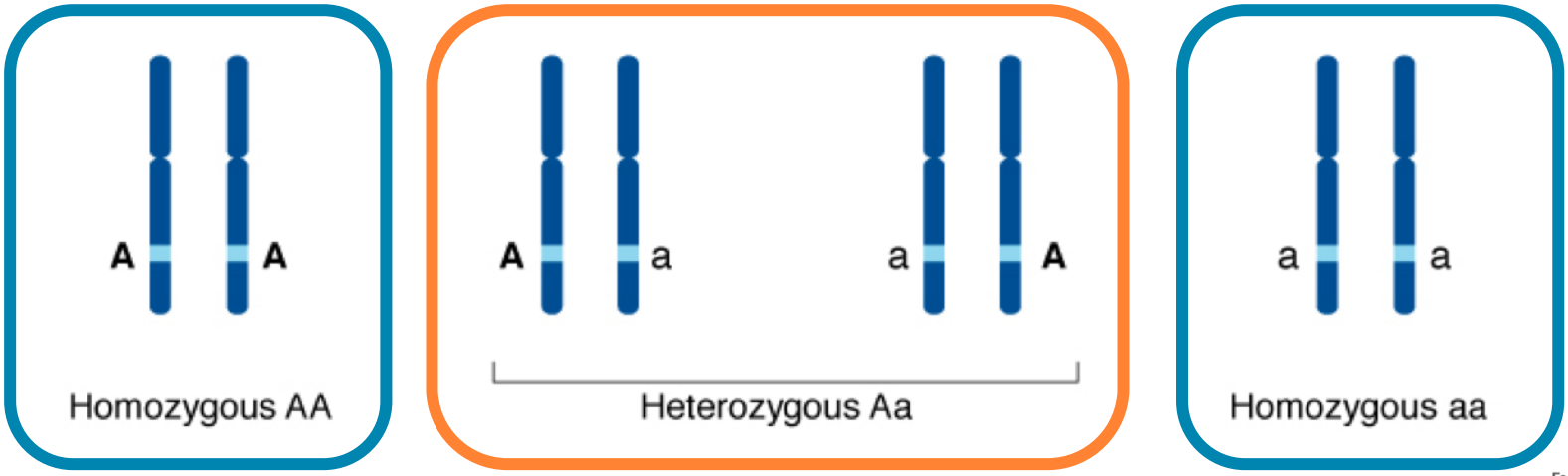
RAPPEL

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

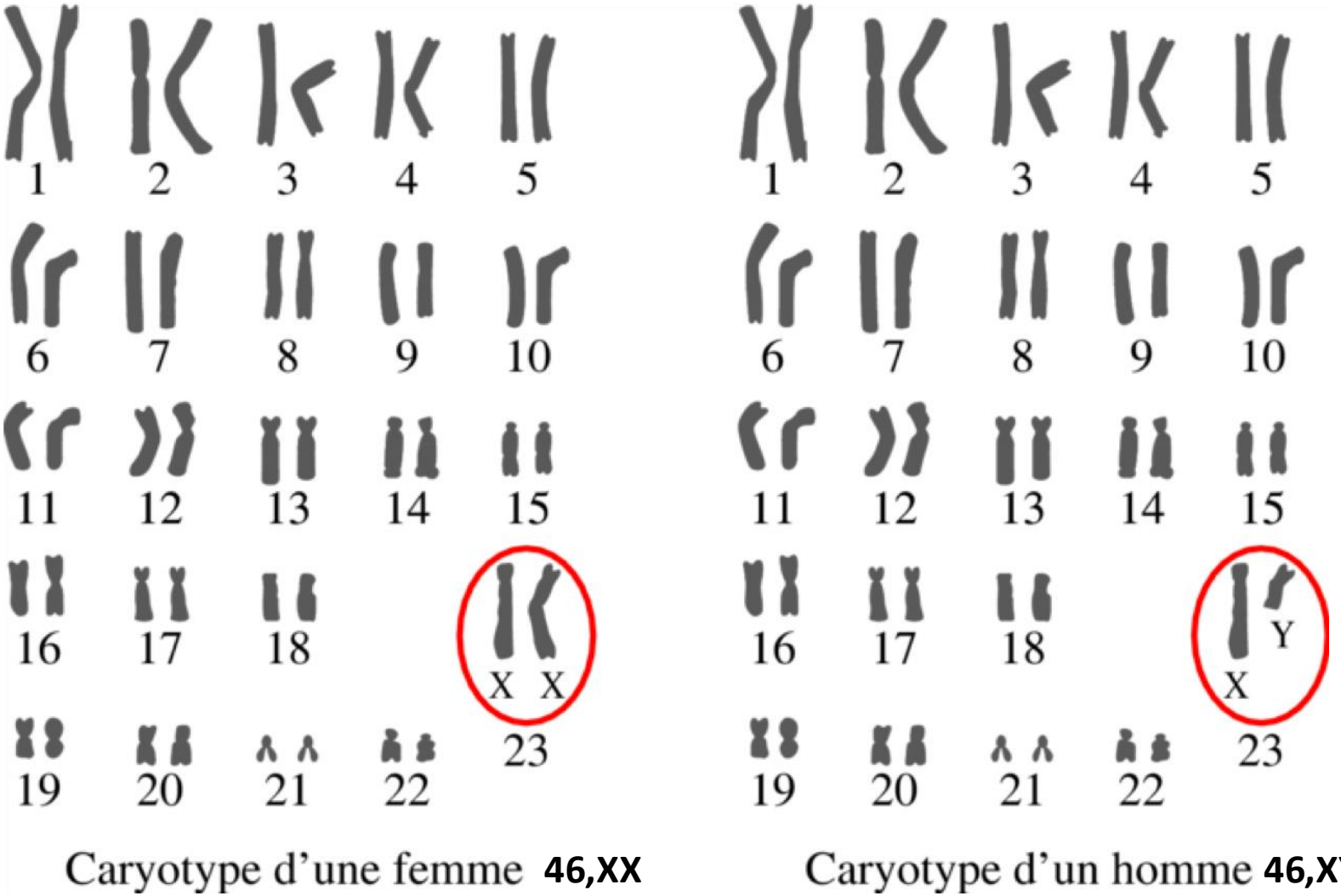
HOMOZYGOTE :
Le même allèle sur les 2 chromosomes



HETEROZYGOTE :
1 allèle différent sur chaque chrom.



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

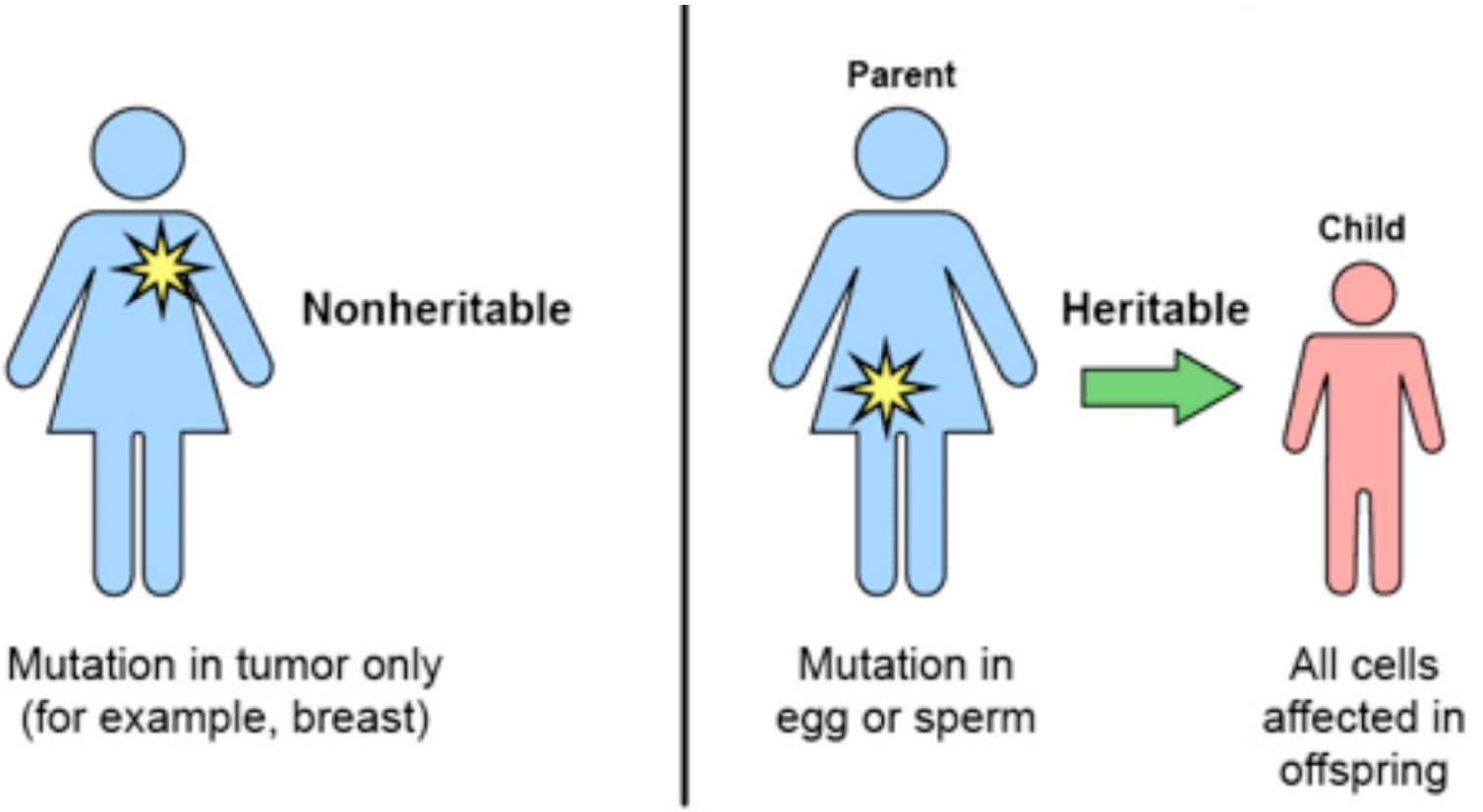
Faculté de Médecine Lyon Est

0 Génome : Germinal vs somatique

Important

CANCERS +++

MALADIES RARES



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

Faculté de Médecine Lyon Est

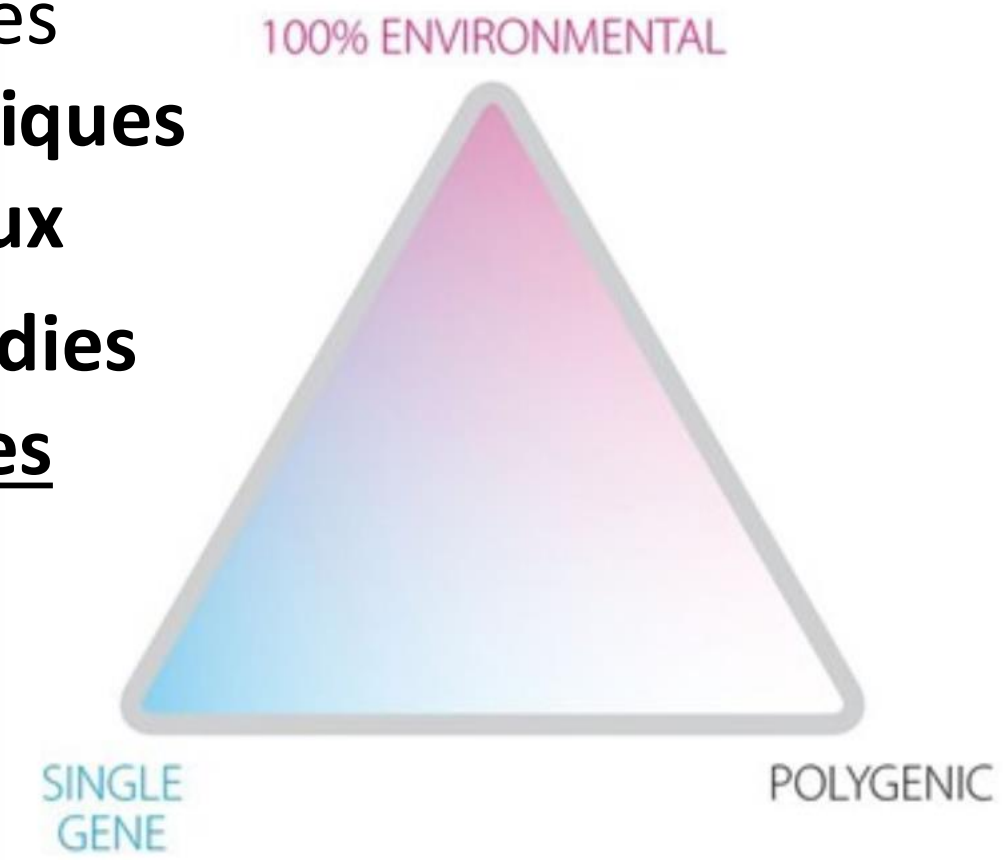
0 PLAN

- 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>**

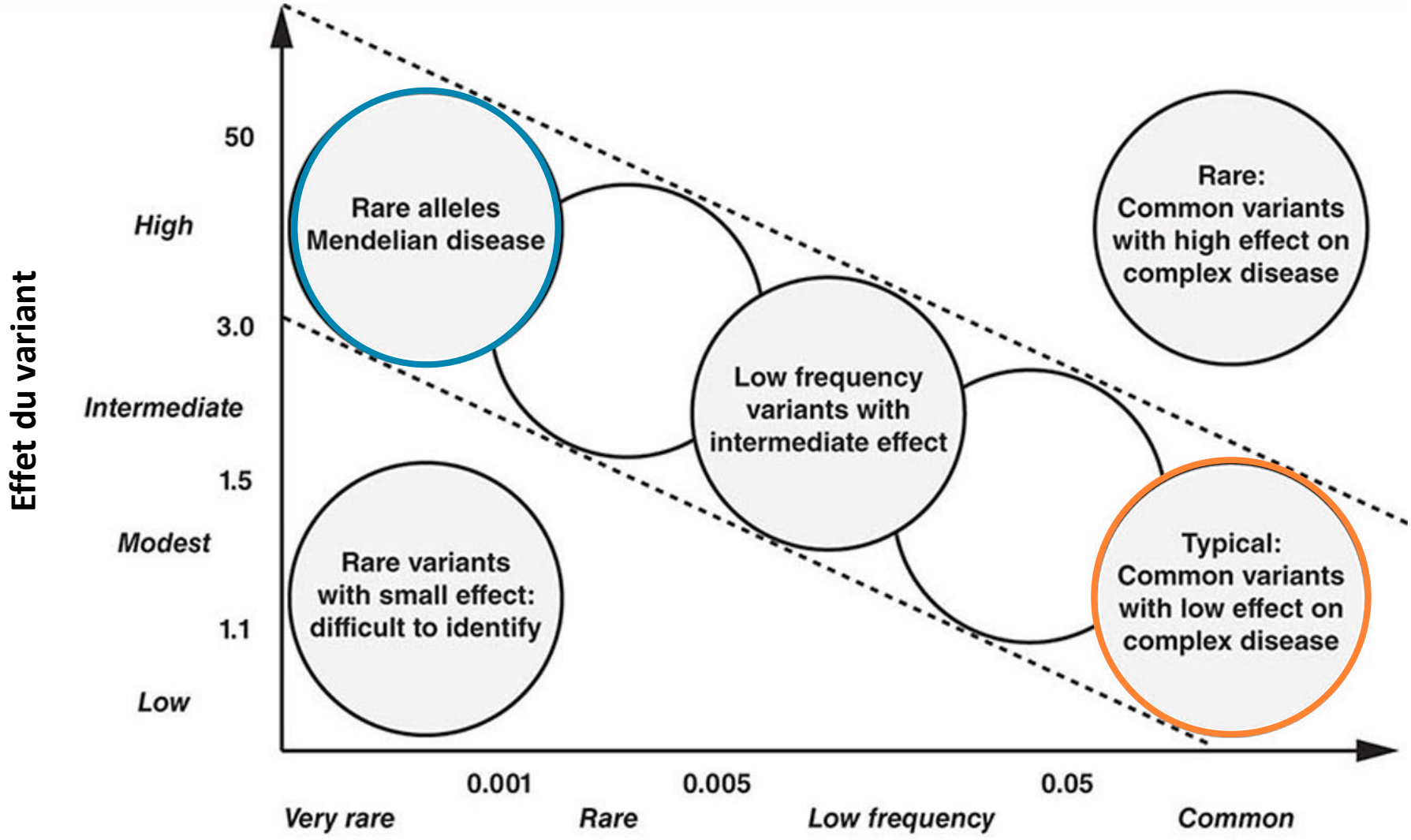


1 Classification : Pénétrance

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



1 Classification : Fréquence/Effet



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 1 cas isolé dans une famille, « sporadique »
  - Ex : sclérose en plaques

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

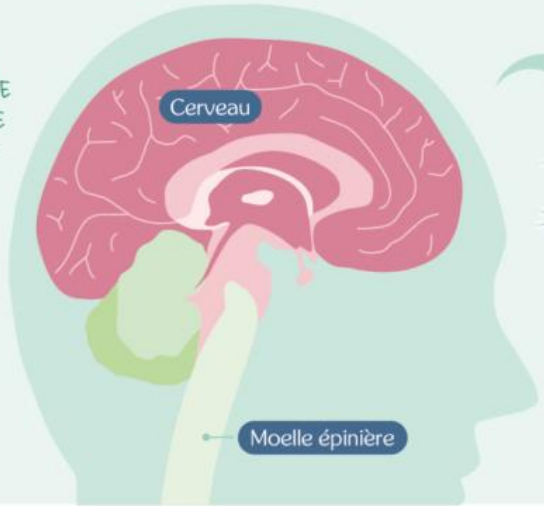


Traitements
Permettent seulement d'atténuer les symptômes

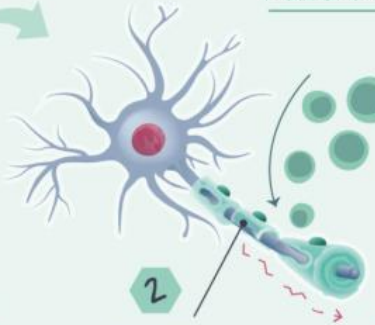
© Cherry for Life Science

Comprendre la maladie

MALADIE AUTO-IMMUNE QUI AFFECTE LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL



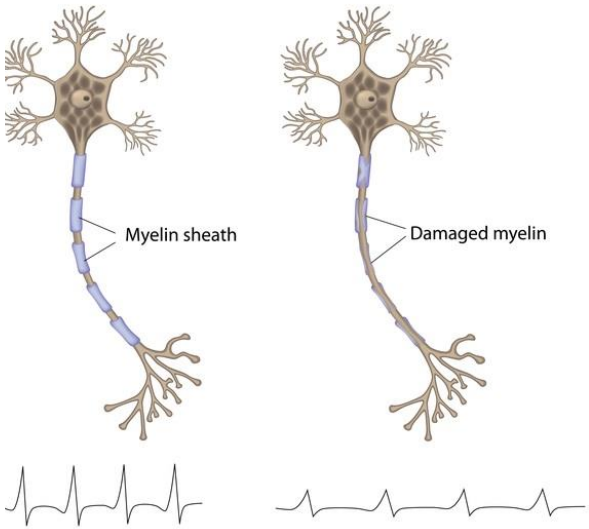
NEURONE DÉFECTUEUX



1 Lymphocytes attaquent les neurones

2 Myéline endommagée

3 Mauvaise circulation des informations

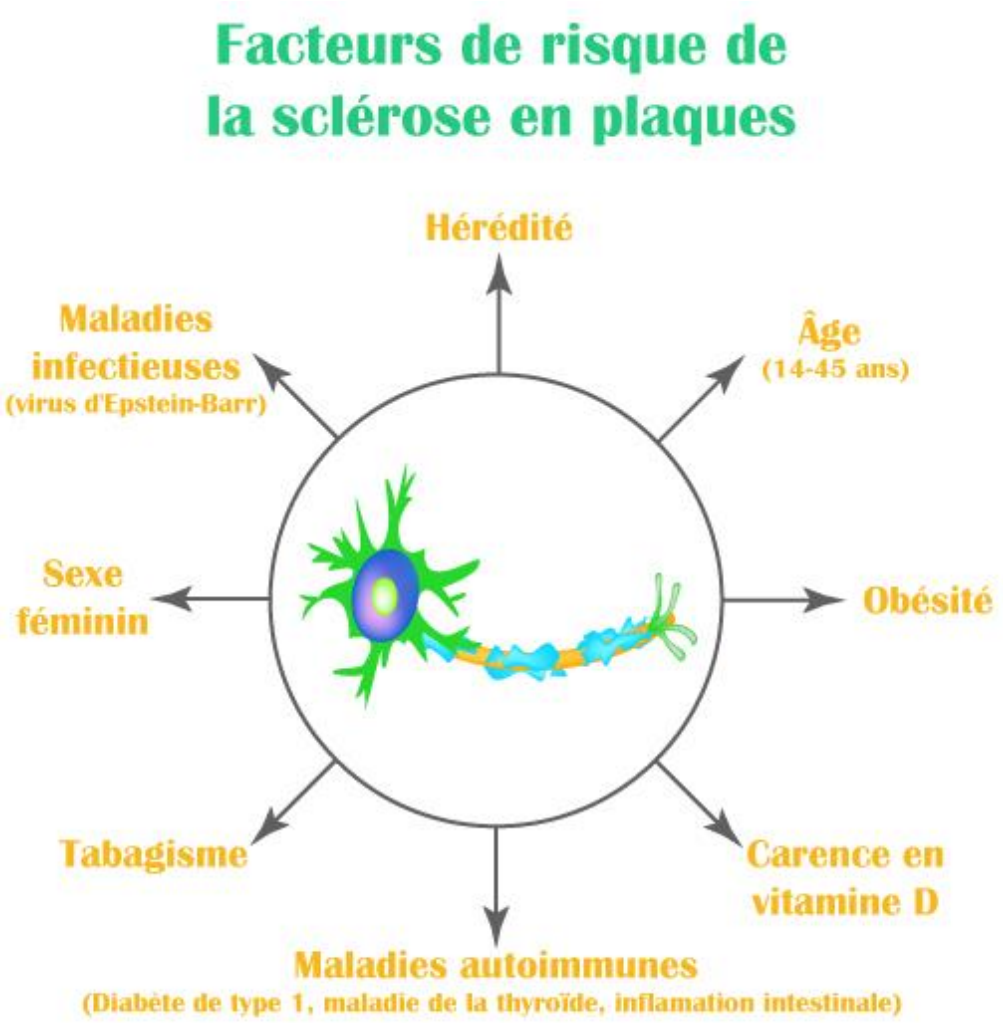


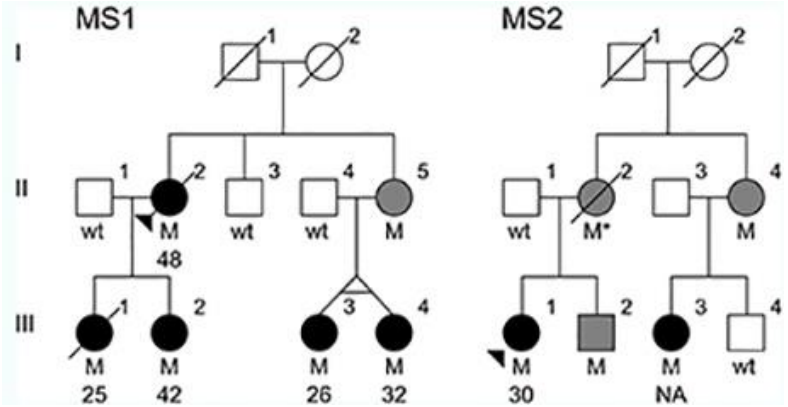
©2022 Cherry for Life science
Crédits : https://www.istockphoto.com/fr

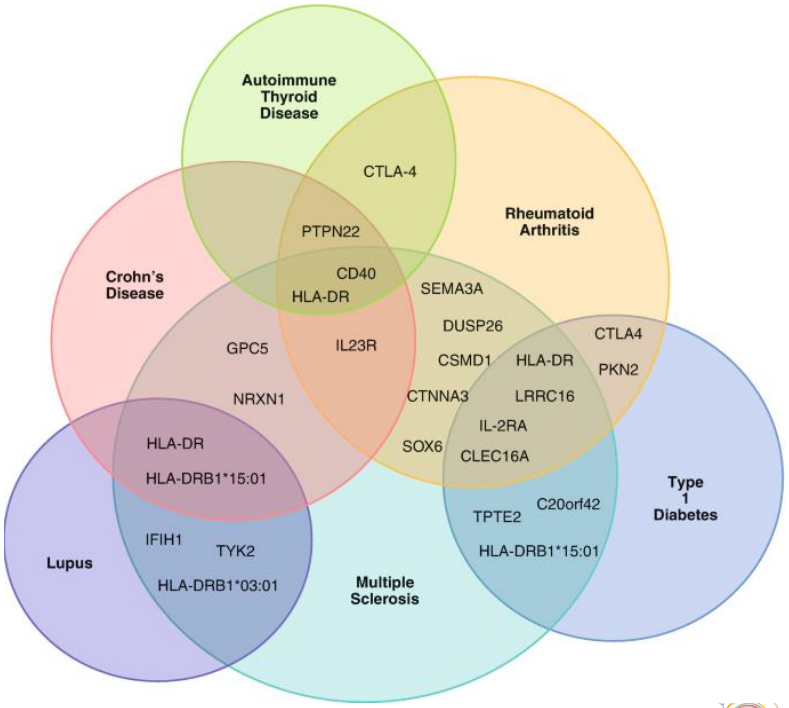
Cherry Digital health agency

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Maladies multifactorielles





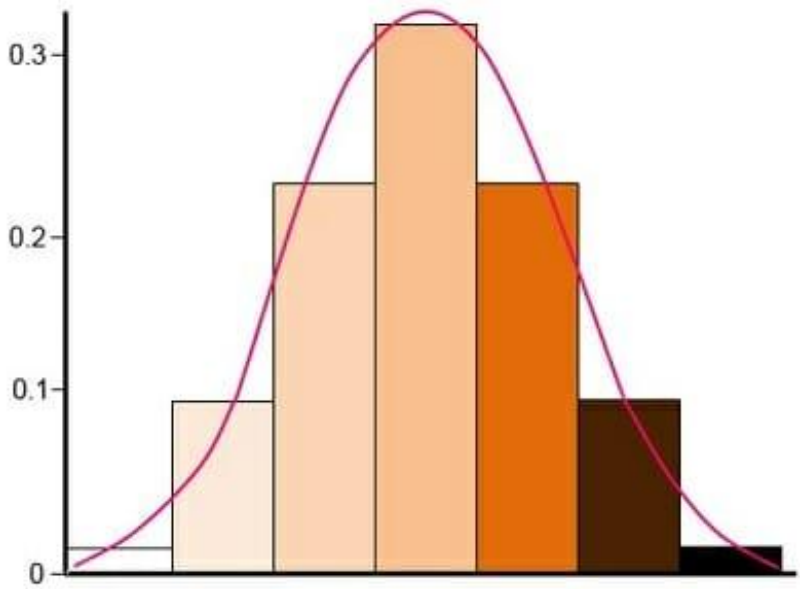


https://www.sistlib.org/la-sclerose-en-plaques/
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-61883-4_11

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

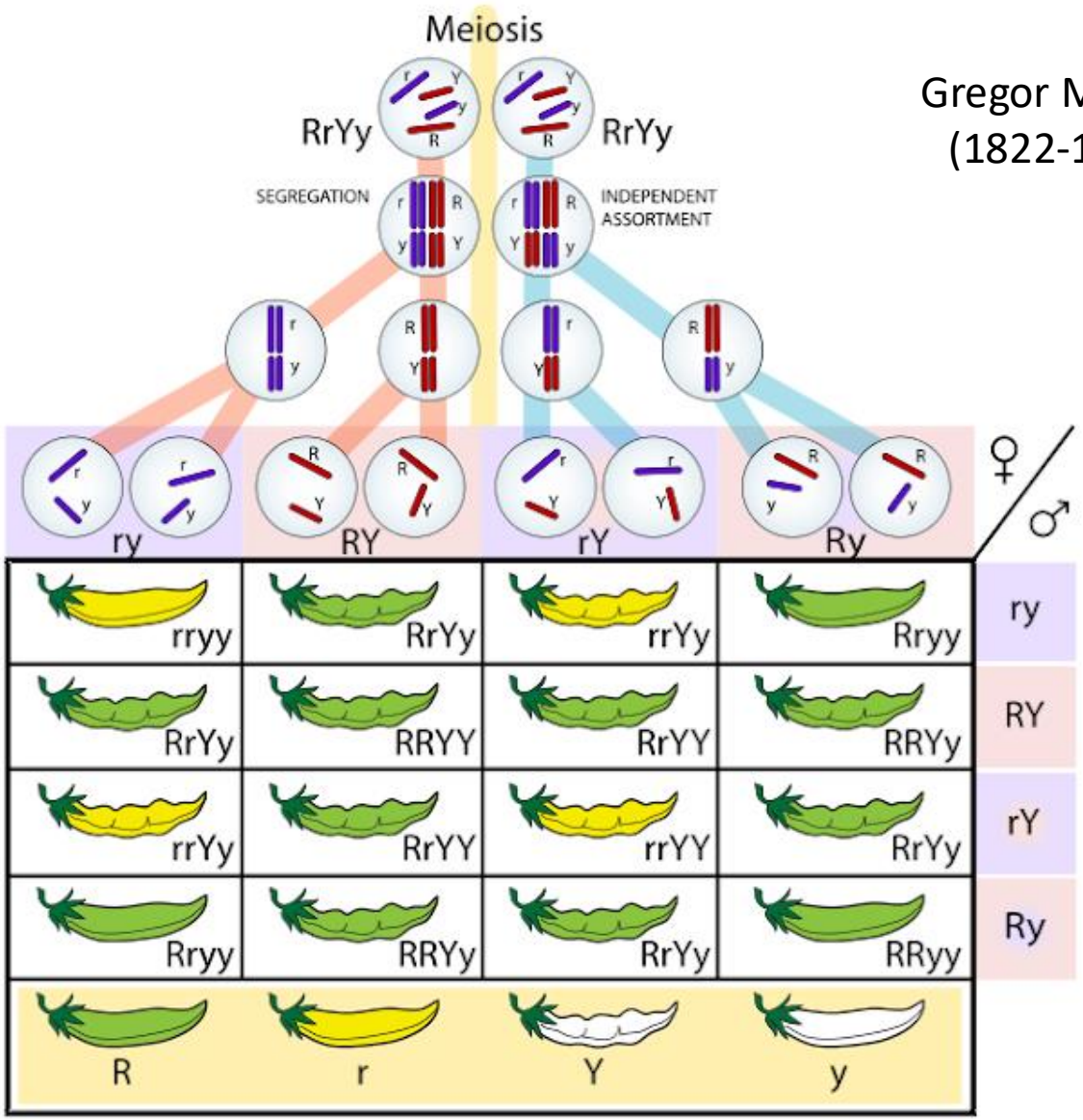
⇨ **distribution gaussienne des phénotypes**

1 Classification : Maladies monogéniques

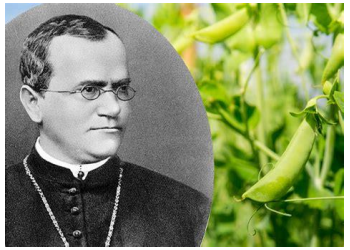
- **Maladies monogéniques**
  - **<u>Rares</u>** : 1%
  - Causée par l'altération d'**1 gène unique**
  - **« panels de gènes » = différents gènes dont les altérations causent la même maladie**
  - **En général effets confinés à 1/quelques tissus ou organes dans le(s)quel(s) expression de ce gène**
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

Faculté de Médecine Lyon Est

1 Classification : Transmission mendélienne



Gregor Mendel
(1822-1884)



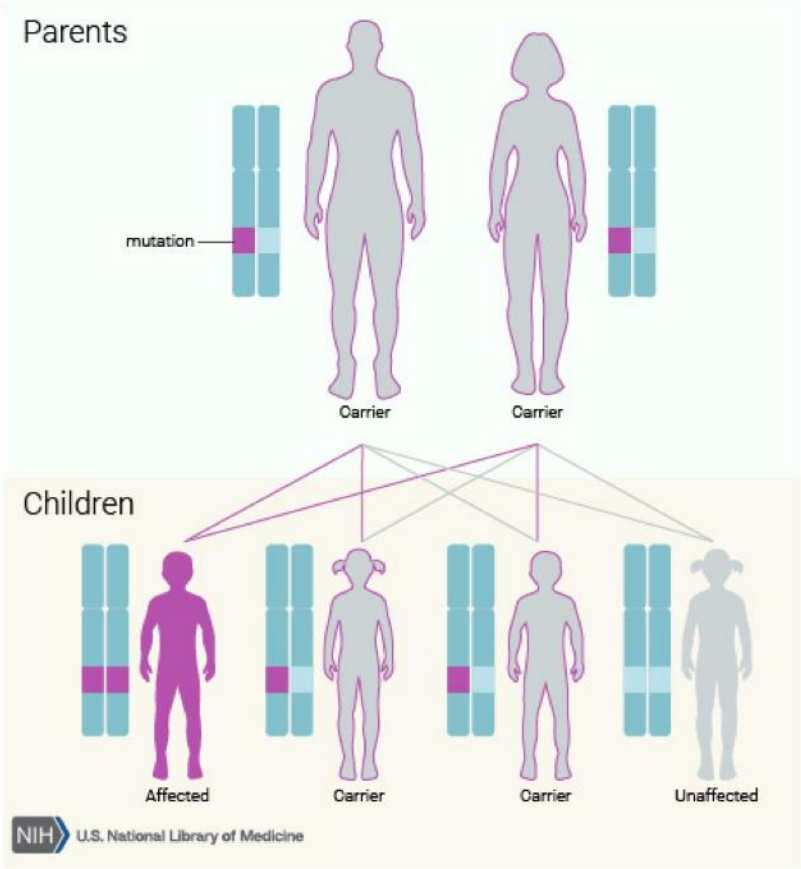
1 gène "couleur" : R/r
si R présent > vert
si r homozygote > jaune

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

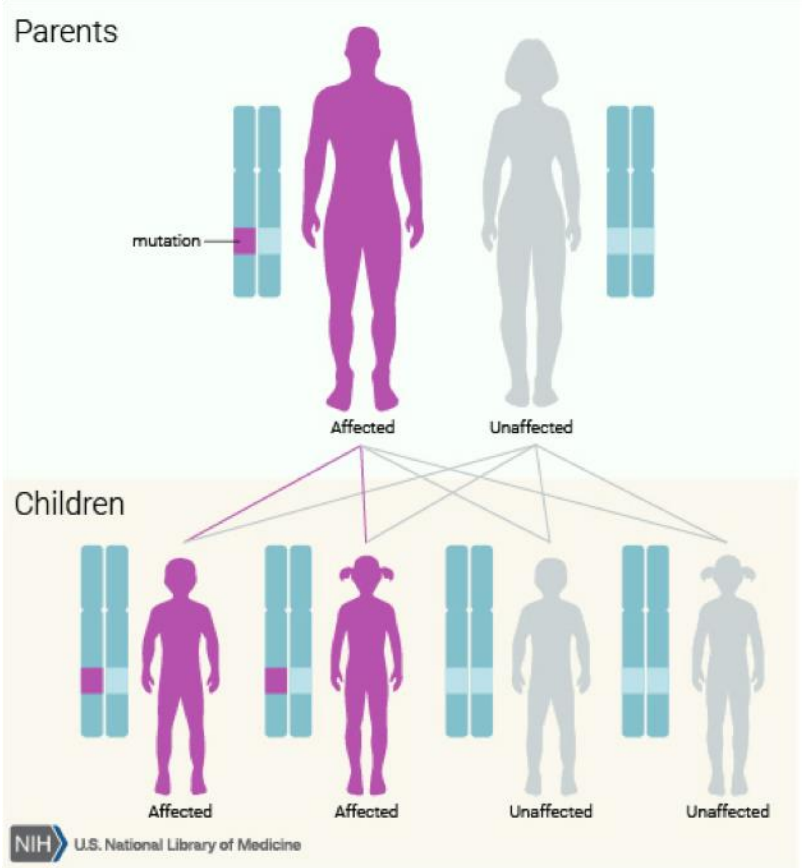
- 2 allèles pathogéniques pour être malade
  ⇨ **homozygote muté**
- **Parents : porteurs sains**
  ⇨ **hétérozygotes mutés**
- **Fréquence : 25% de la fratrie**
- **Sex ratio : 1**
- **“horizontale”**
- Ex: Mucoviscidose

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

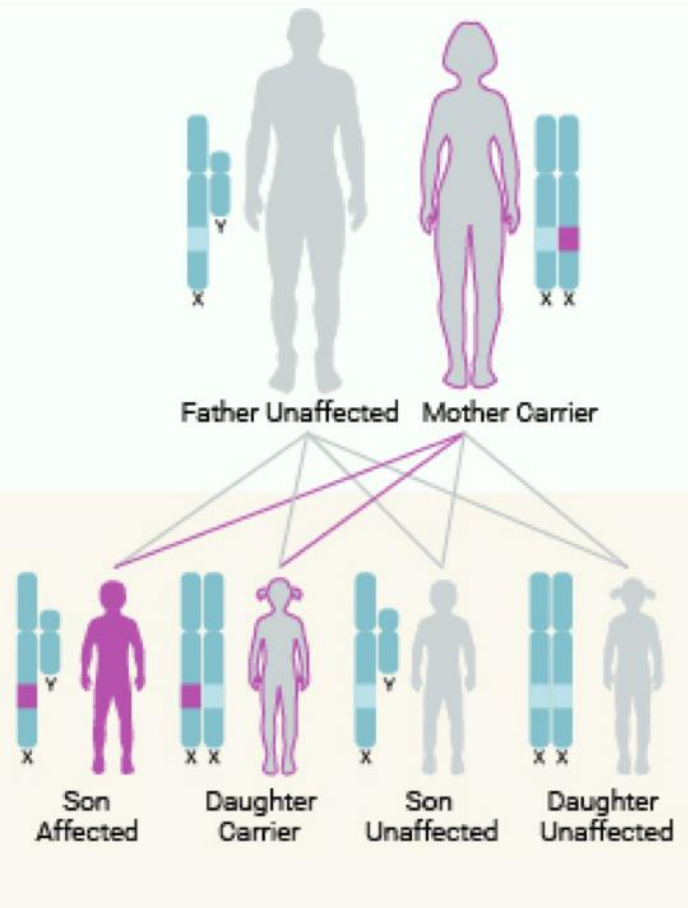


Autosomique DOMINANTE

Faculté de Médecine Lyon Est

2 Maladies monogéniques : Transmission

RAPPEL



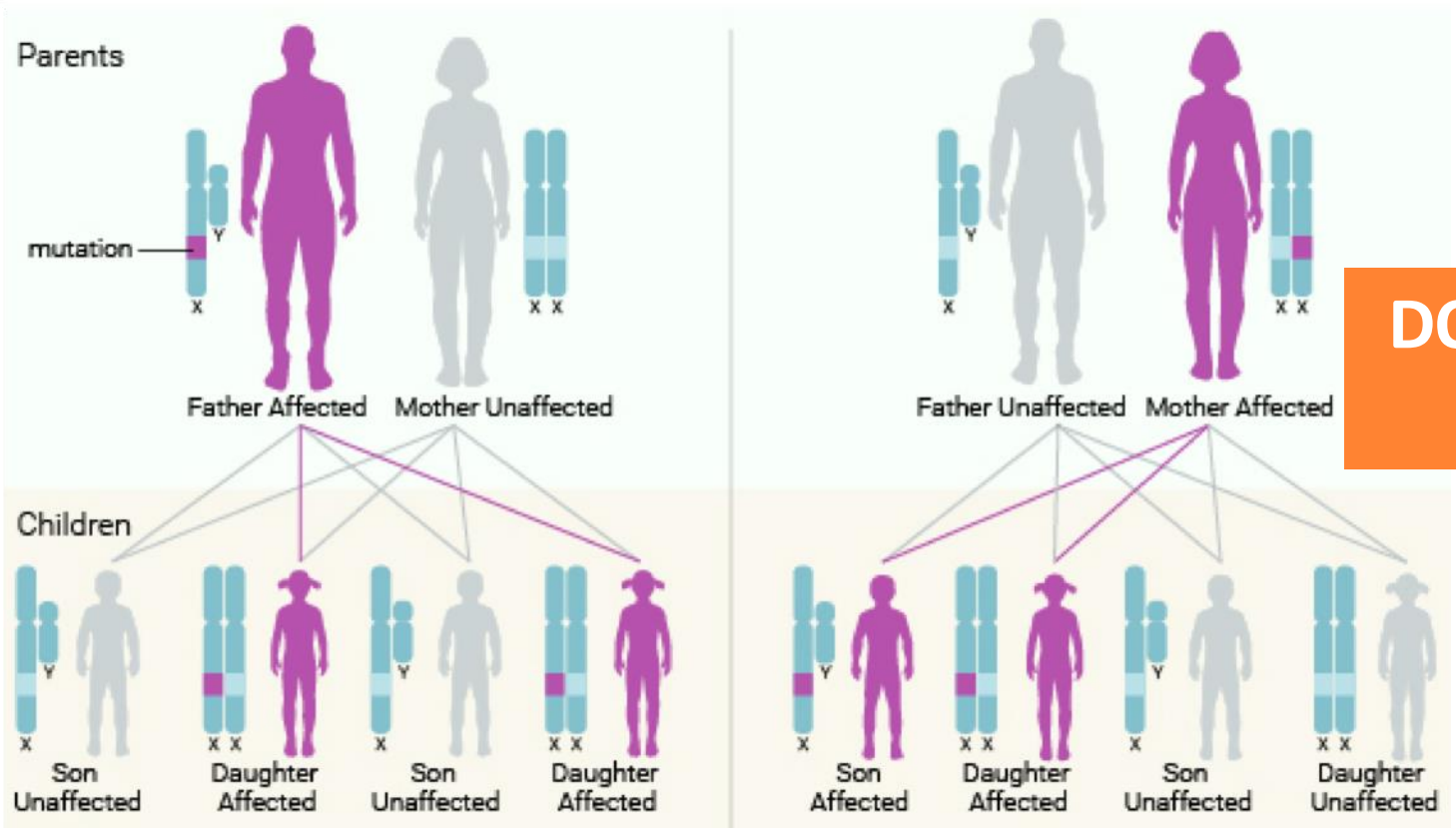
RECESSIVE liée à l'X

- **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** (hémizygotes pour X)
- 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

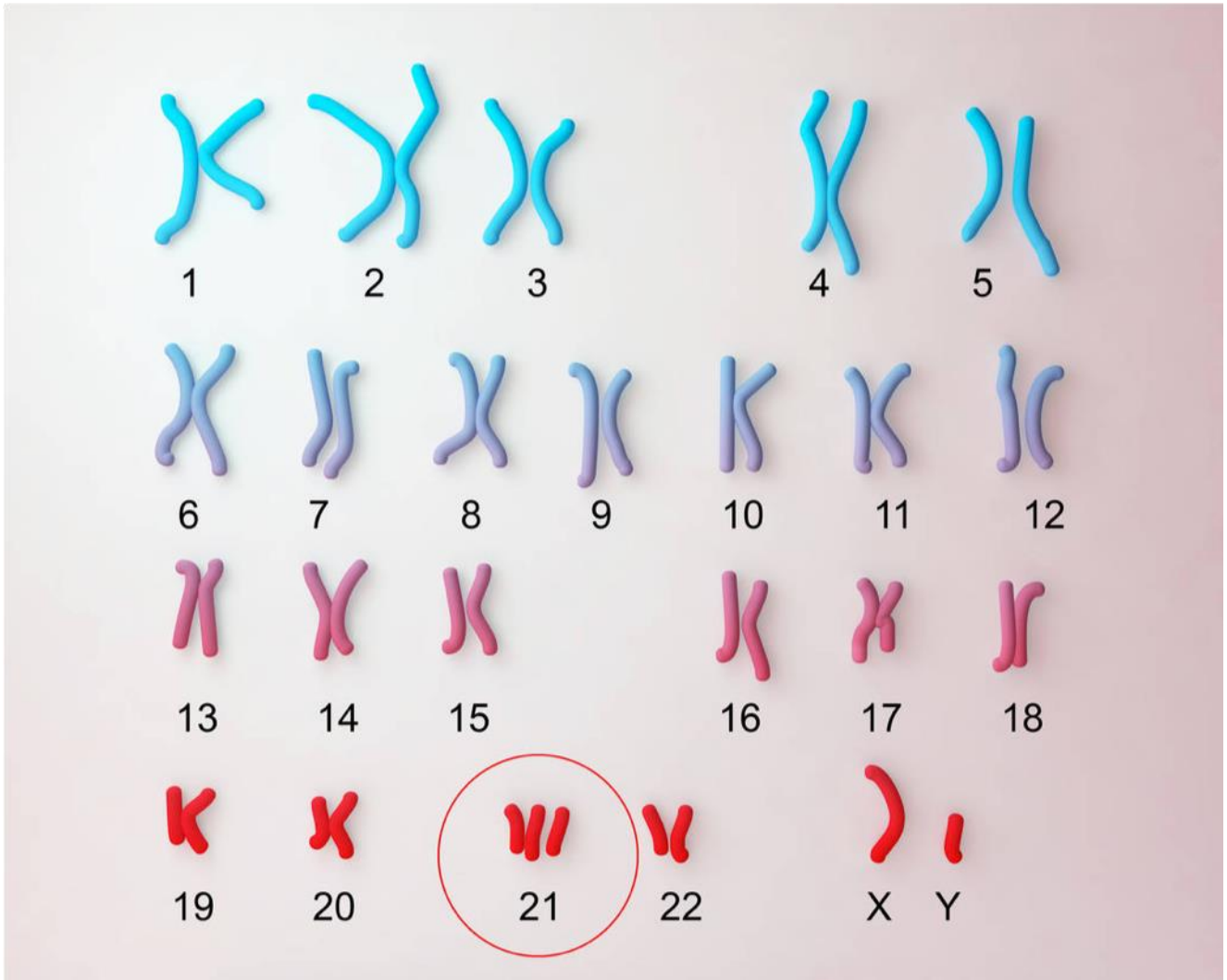
- Un **père atteint ne transmet qu'à ses filles**
- Une **mère hétérozygote mutée est atteinte**
- Une **mère atteinte peut transmettre à ses filles**

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***

1 Classification : Maladies chromosomiques





Trisomie 21
47,XY,+21

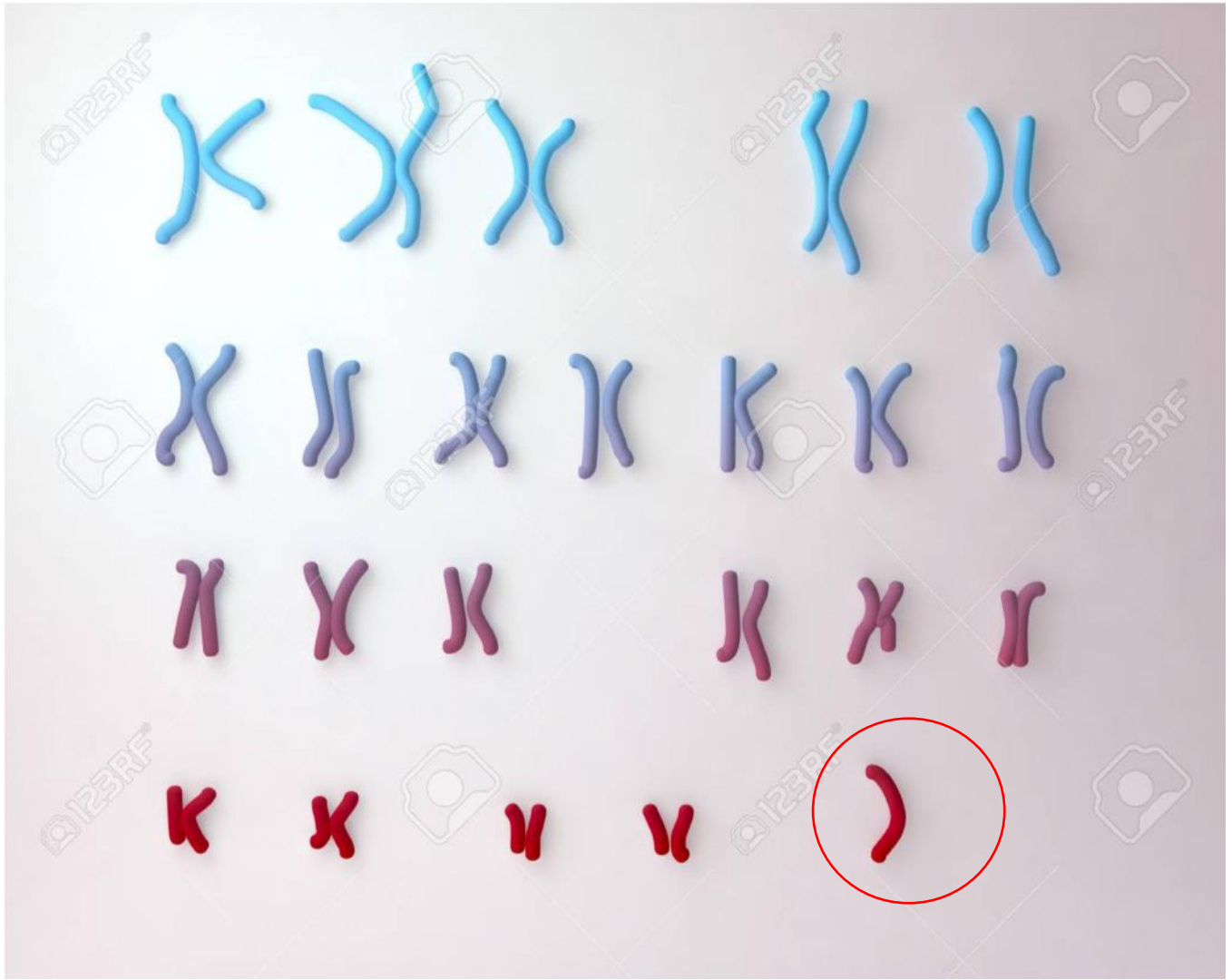
Voir MEAG
"Cytogénétique"
de N CHATRON

1 Classification : Maladies chromosomiques

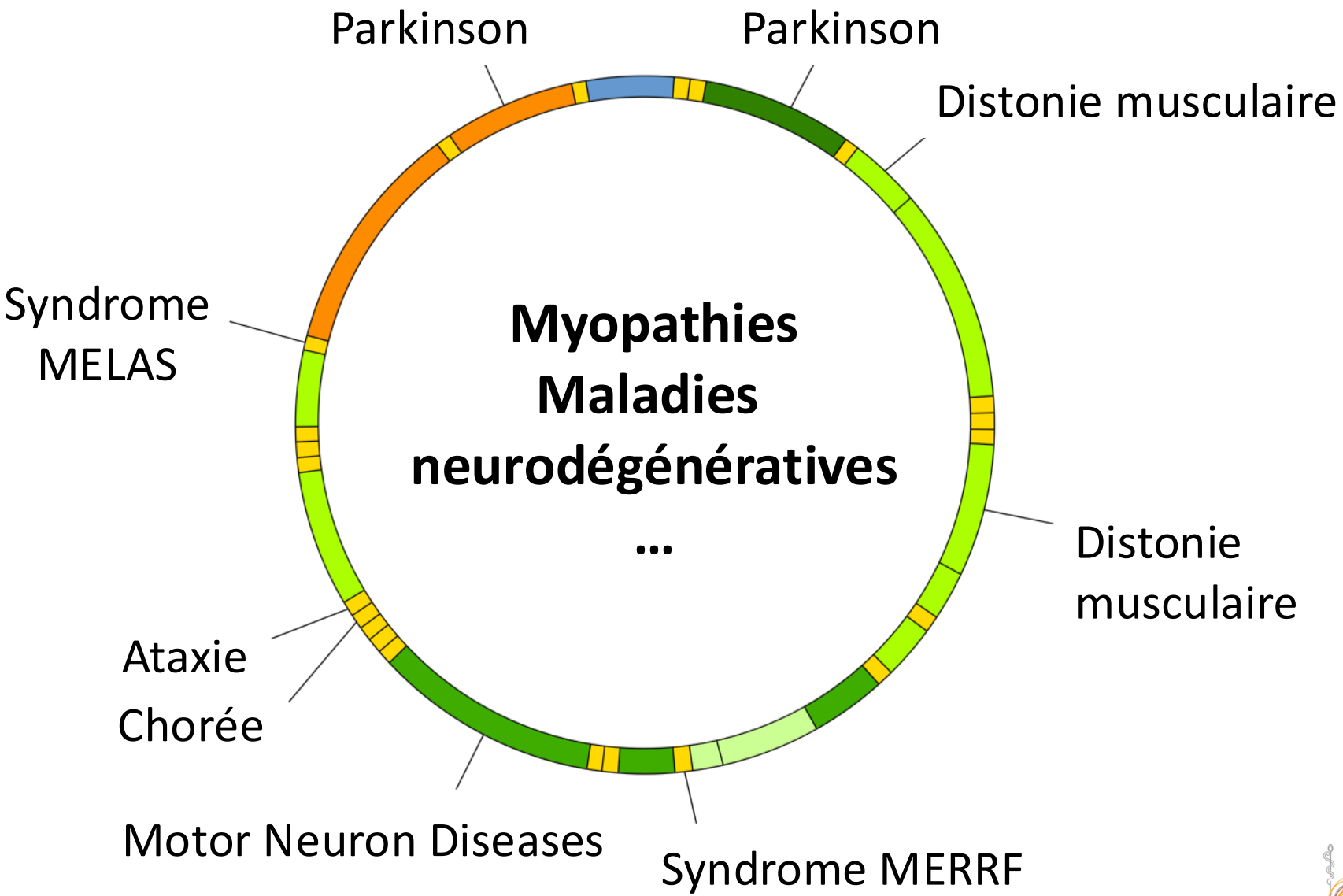


Monosomie X
(Sd de Turner)
45,X

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

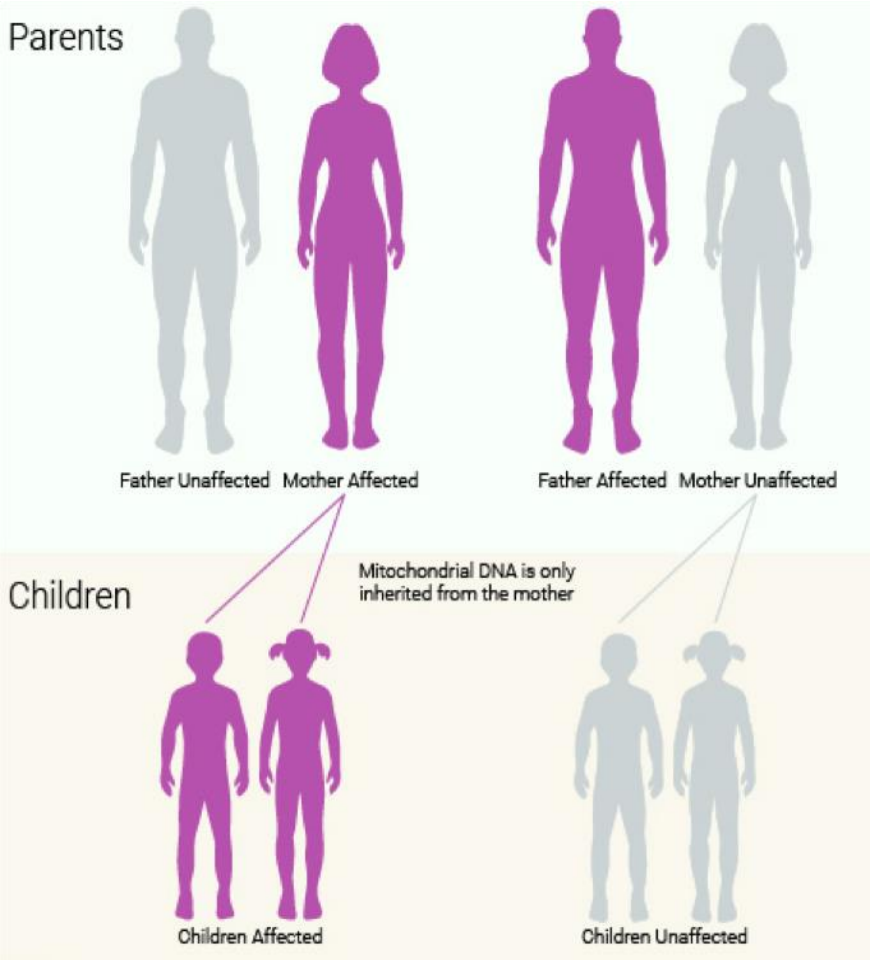


1 Classification : Maladies mitochondriales



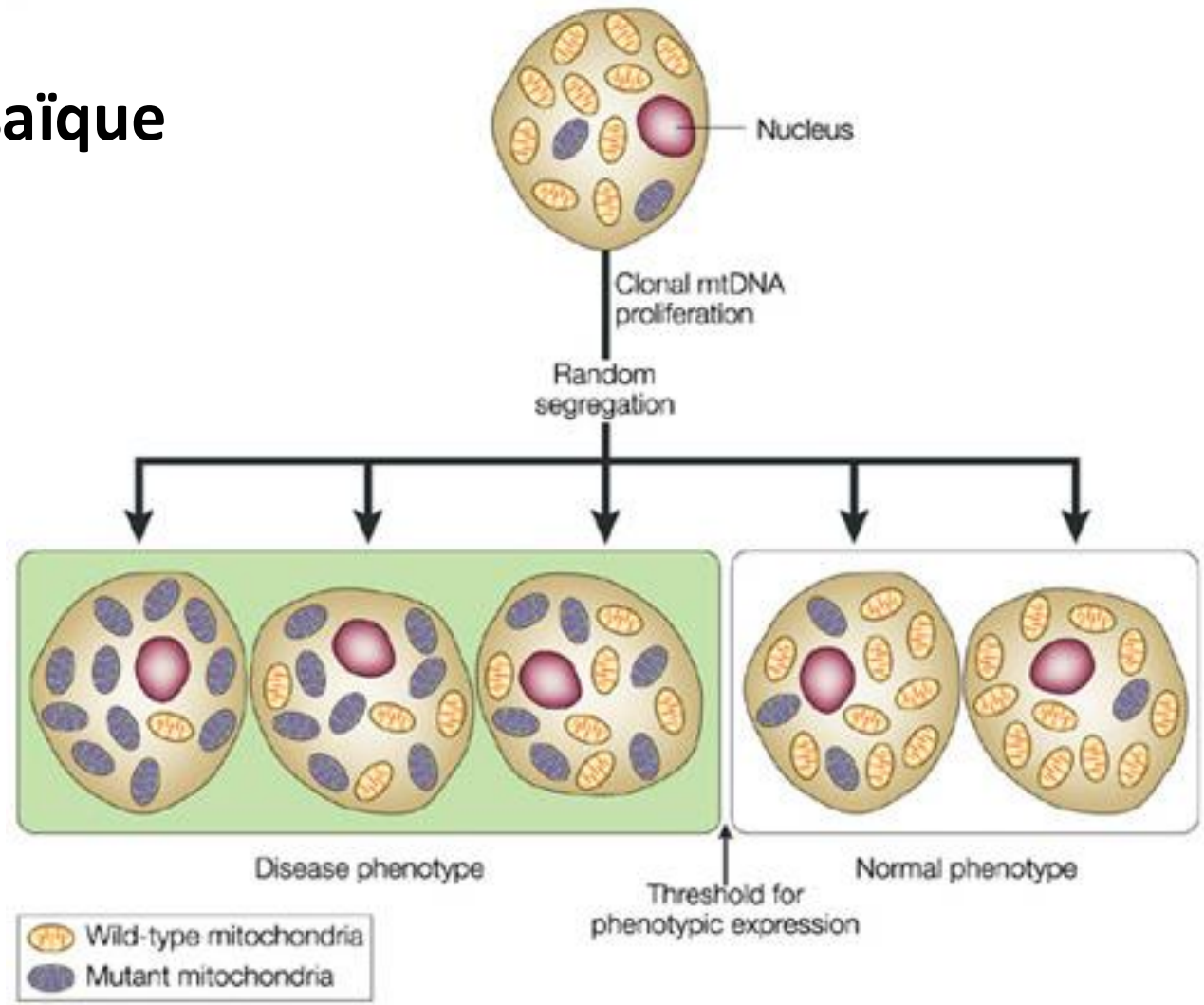
1 Classification : Maladies mitochondriales

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



1 Classification : Maladies mitochondriales

- **Mosaïque**

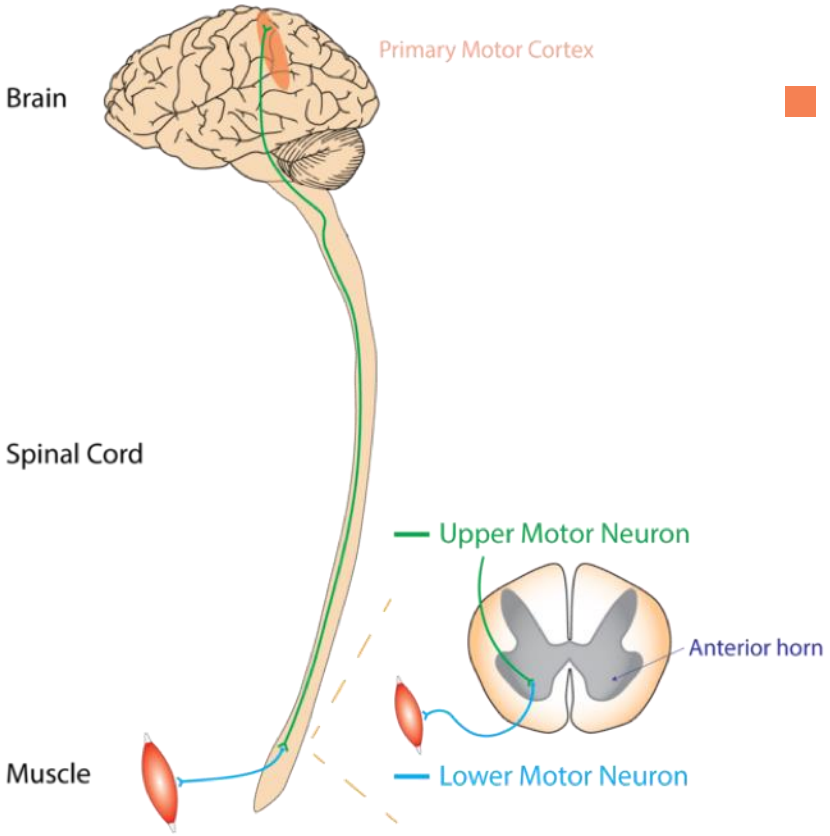


Nature Reviews | Genetics

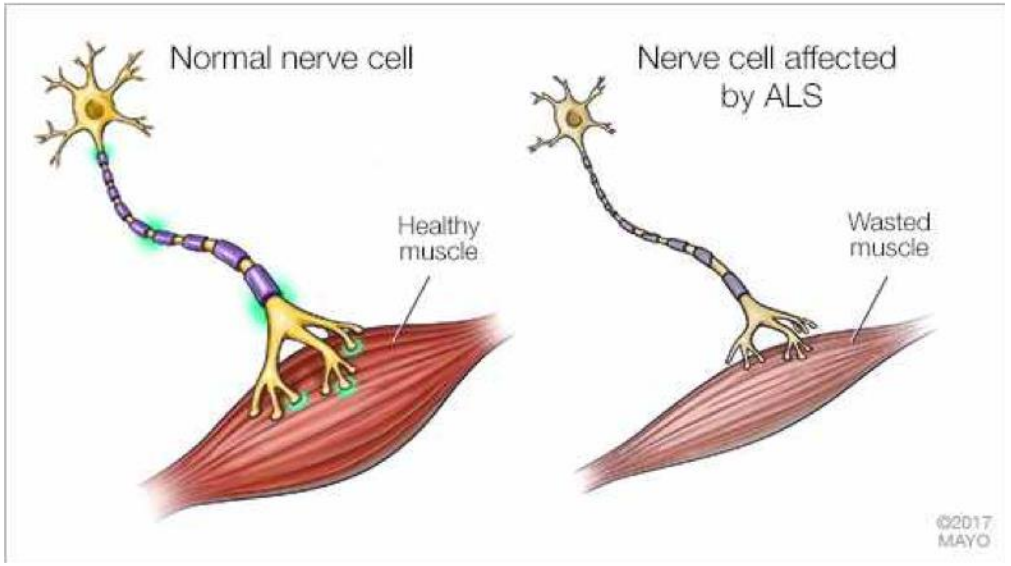
Faculté de Médecine Lyon Est

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 -- v 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

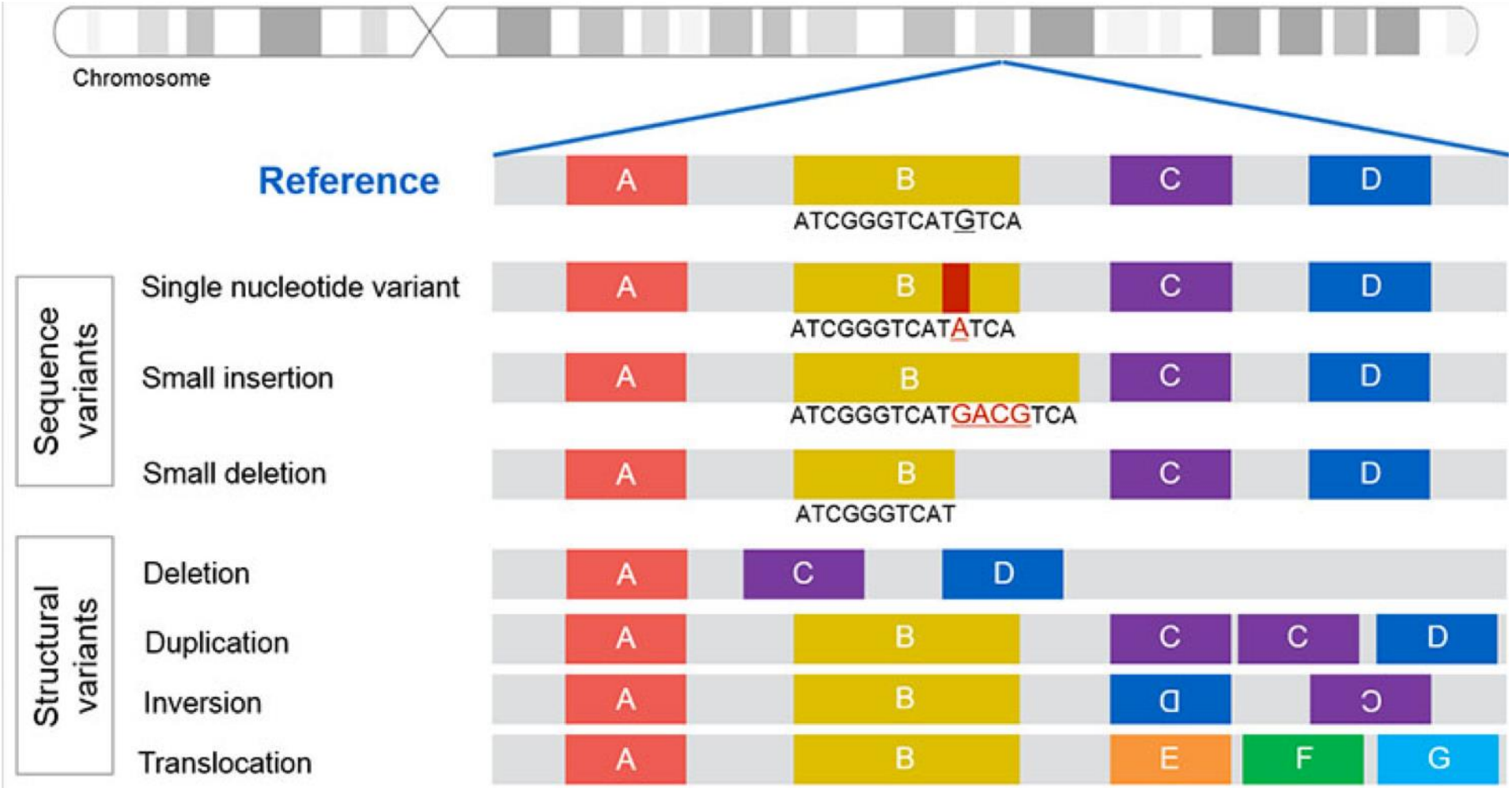
Code d'événement
BPXFYE

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)**

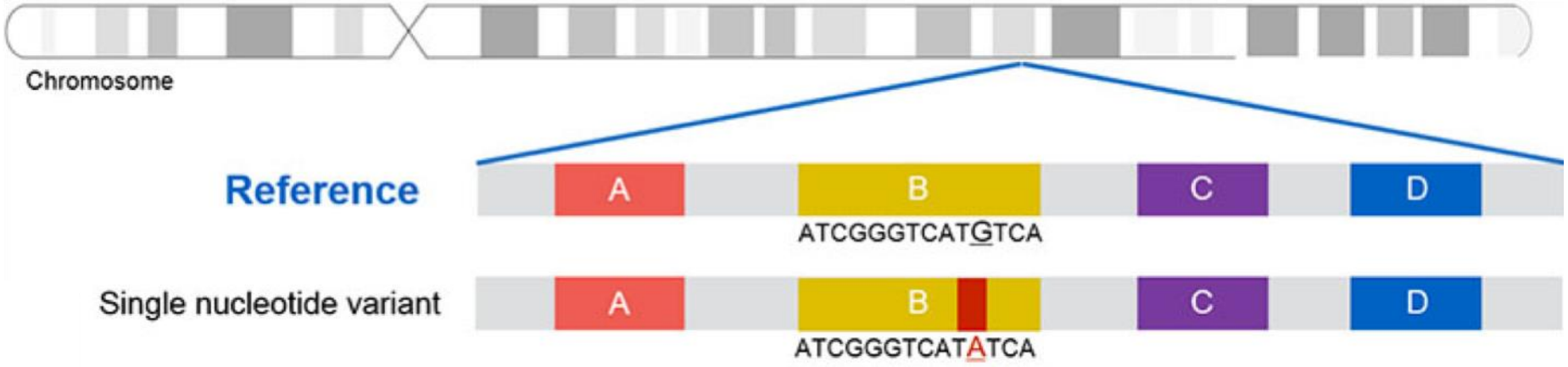
0 Génome : Modifications

Mécanismes moléculaires variés



2 Single Nucleotide Variant

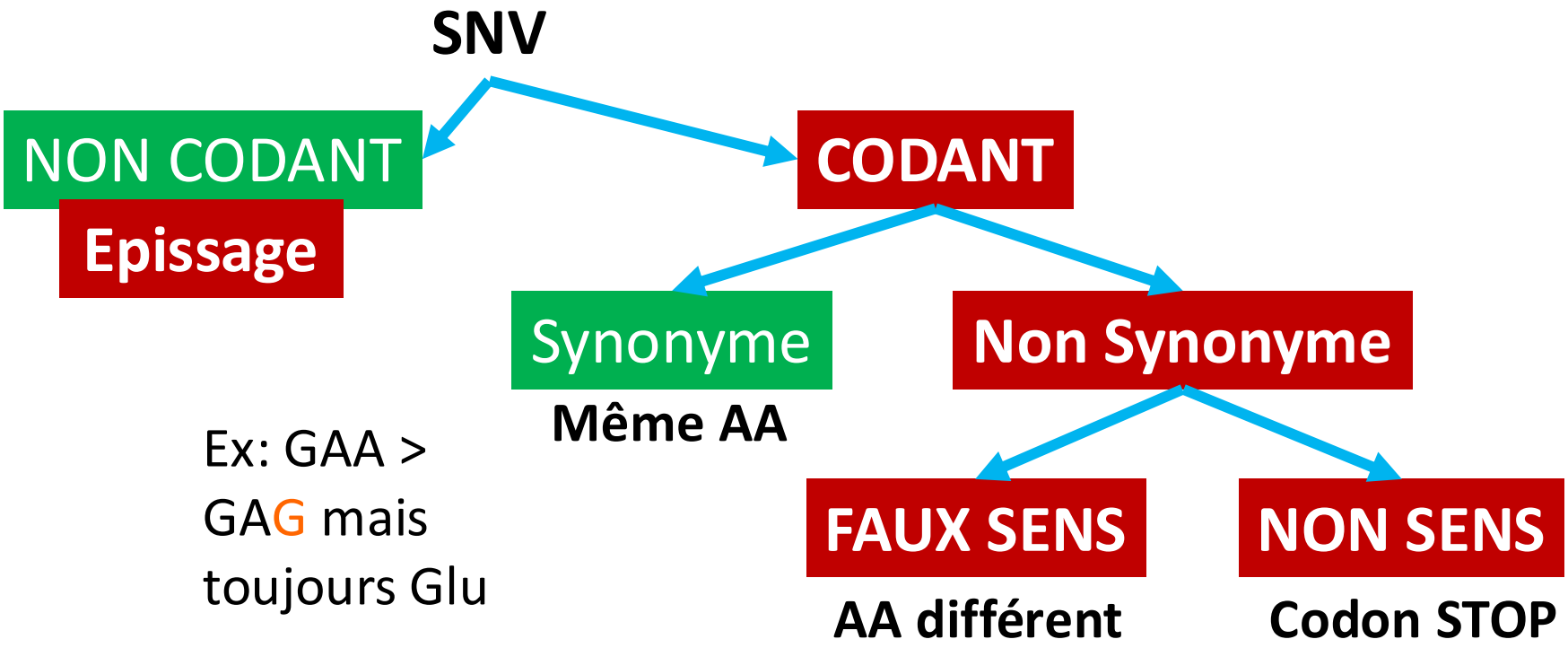
- variant génétique portant **sur 1 nucléotide**



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

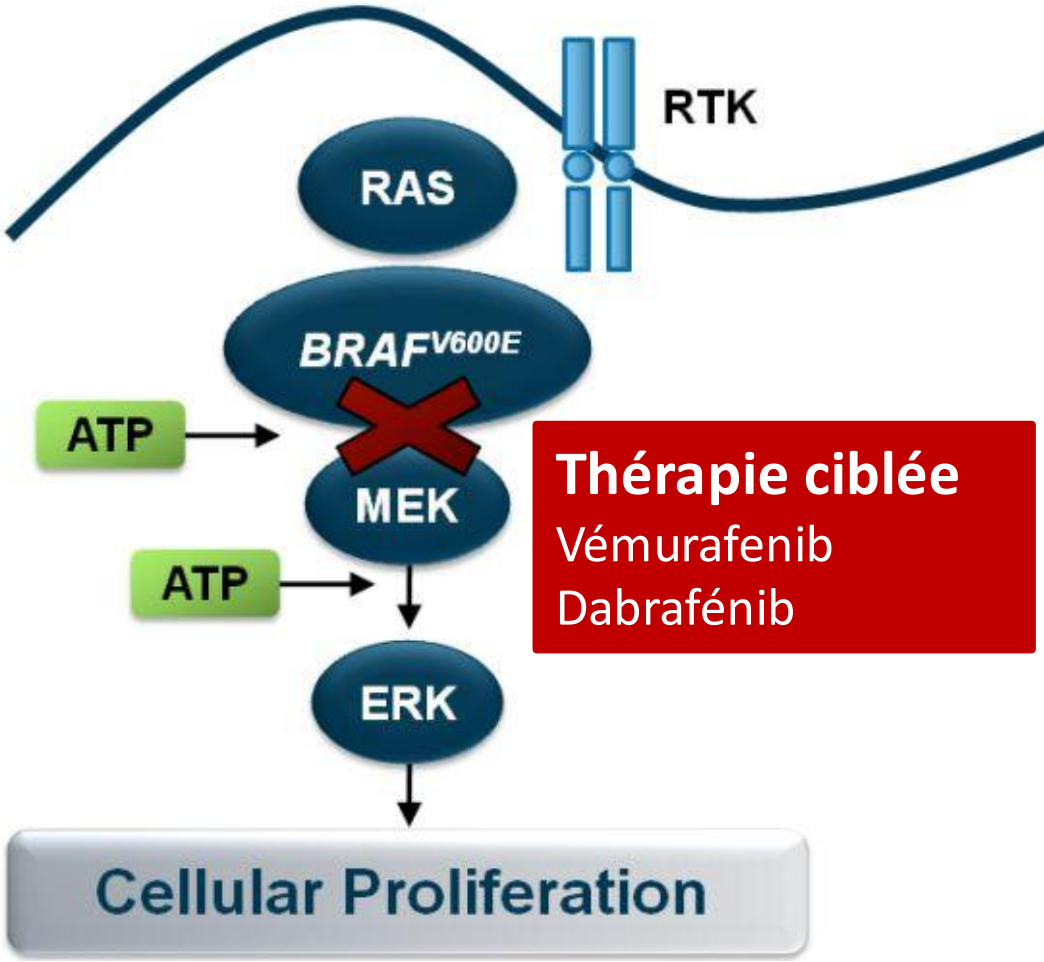
2 Single Nucleotide Variant

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



En rouge = POSSIBLEMENT pathogène

2 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

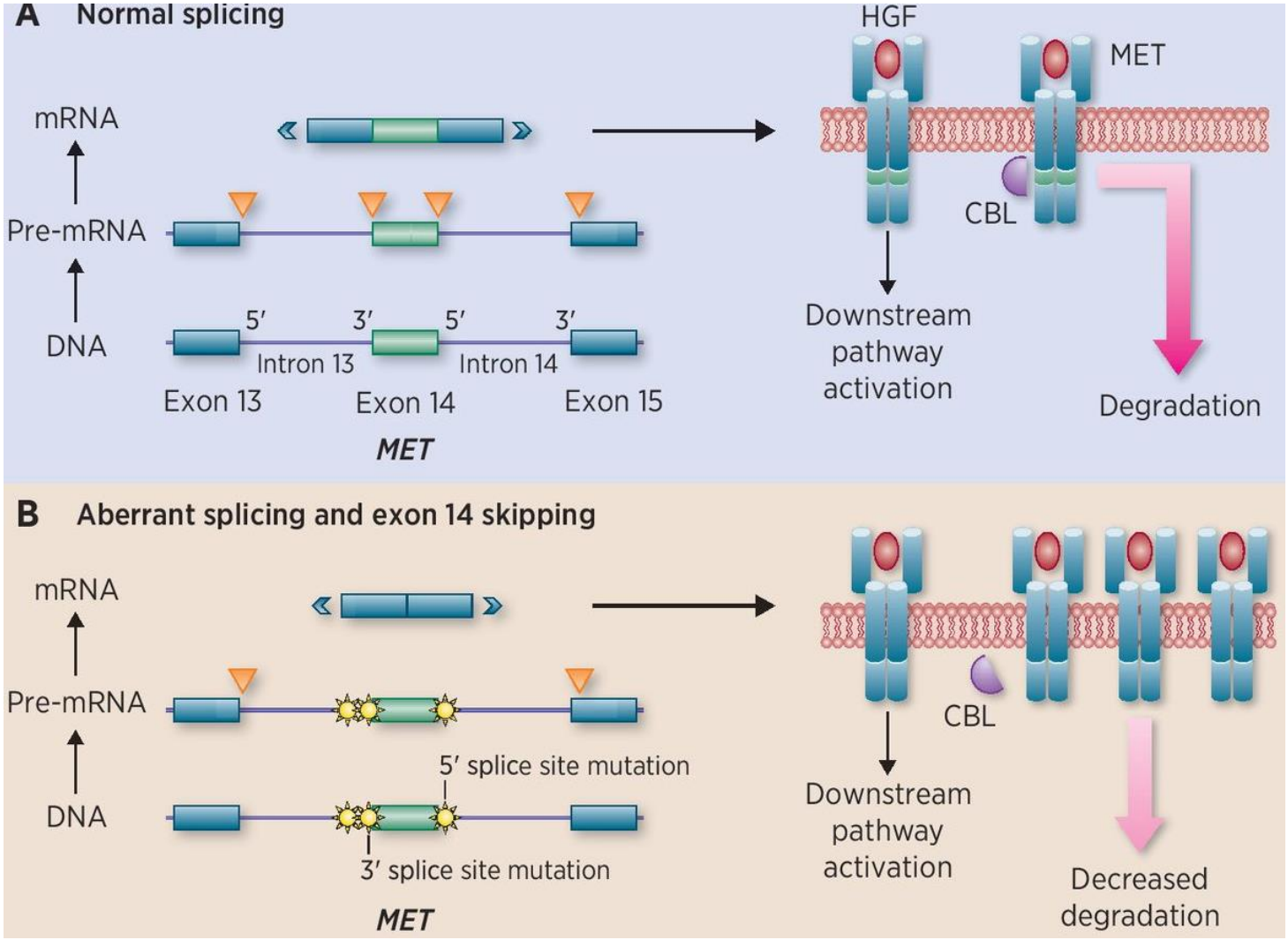


2 Single Nucleotide Variant



2 Single Nucleotide Variant

Mutation FAUX SENS sur un site d'EPISSAGE

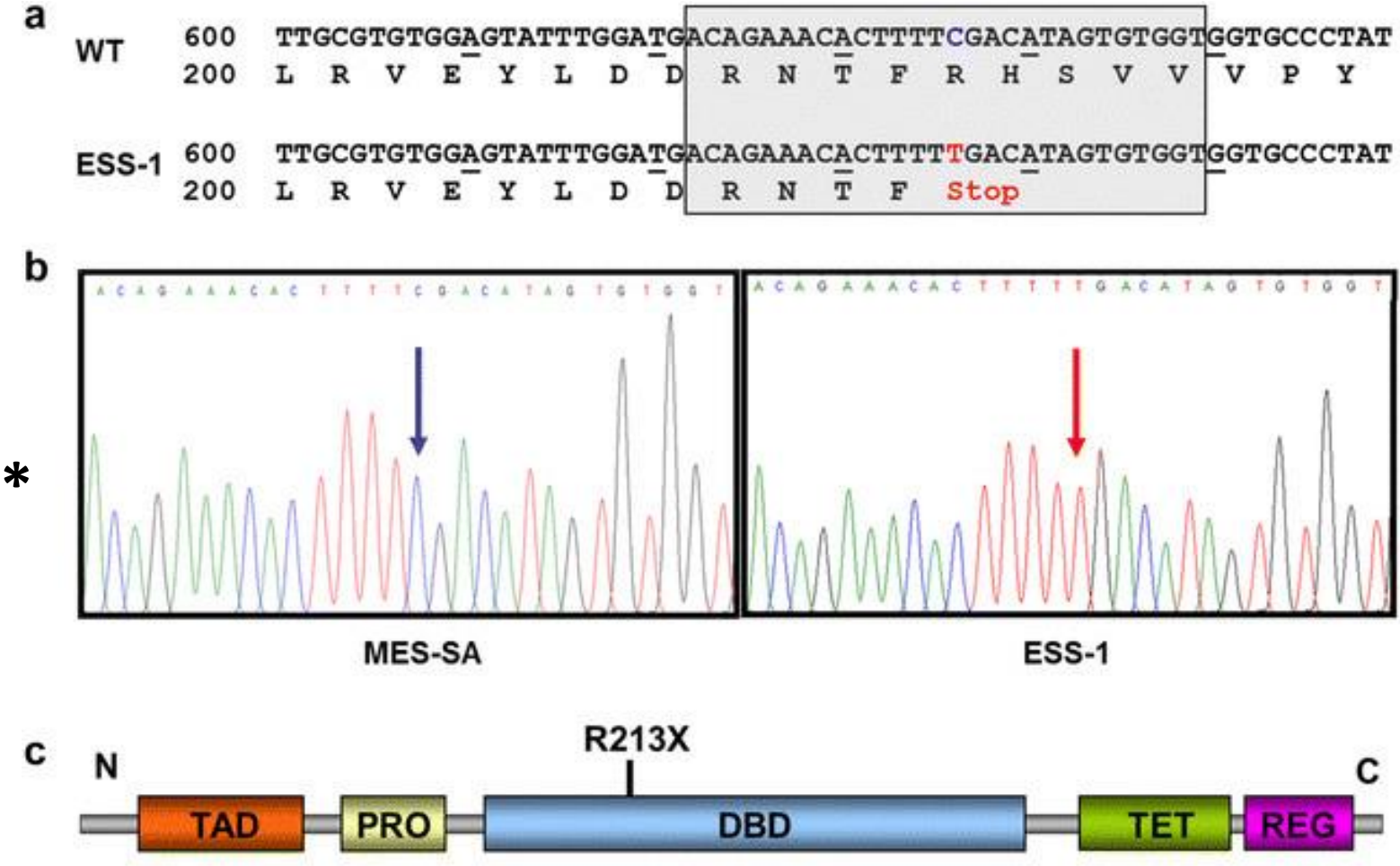


Voir cours A Janin sur épissage

Skipping de l'exon 14 de MET

2 Single Nucleotide Variant

TP53
p.213Arg>*



Mutation NON SENS ⇨ STOP
⇨ protéine tronquée

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

2 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

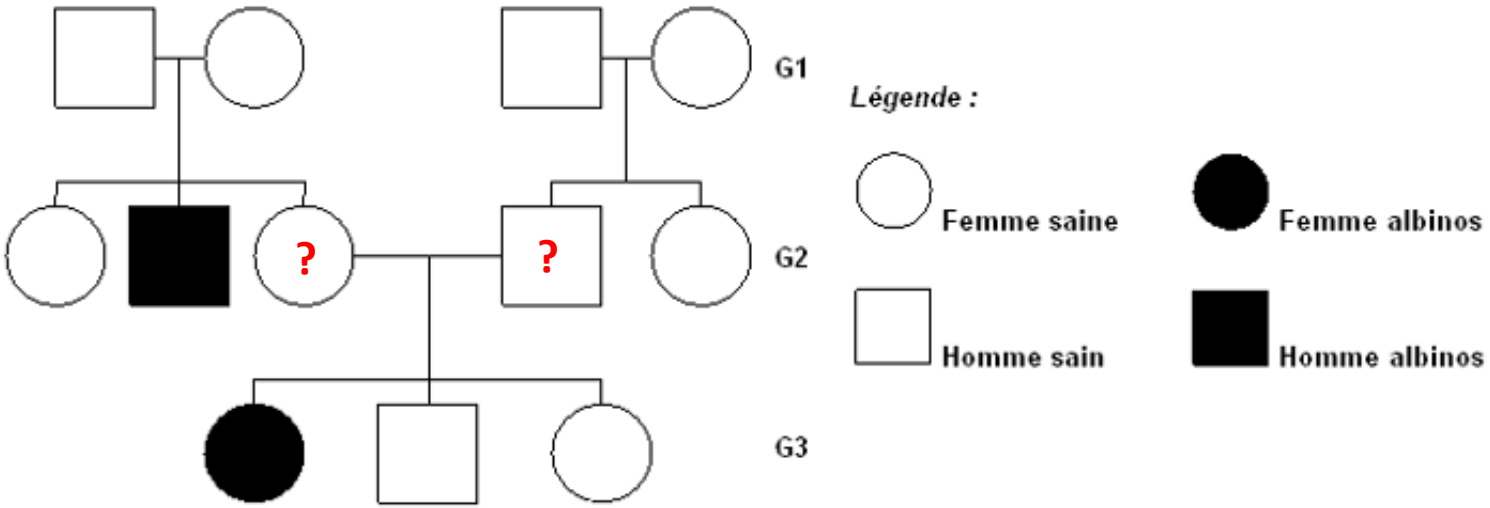




2 Single Nucleotide Variant

Albinisme oculo-cutané

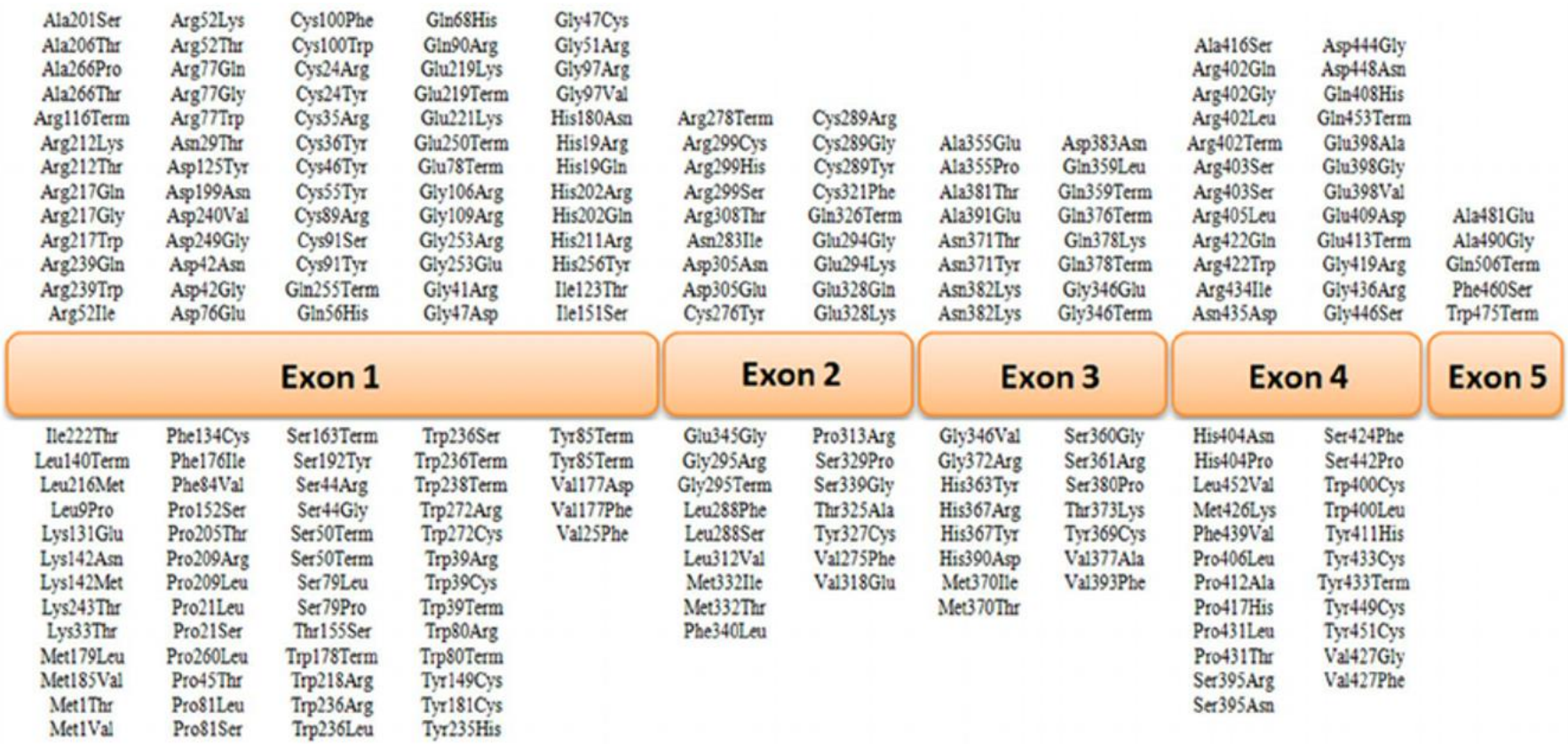
Arbre généalogique d'une famille touchée par l'albinisme :



Transmission **autosomique récessive**

2 Single Nucleotide Variant

Albinisme oculo-cutané

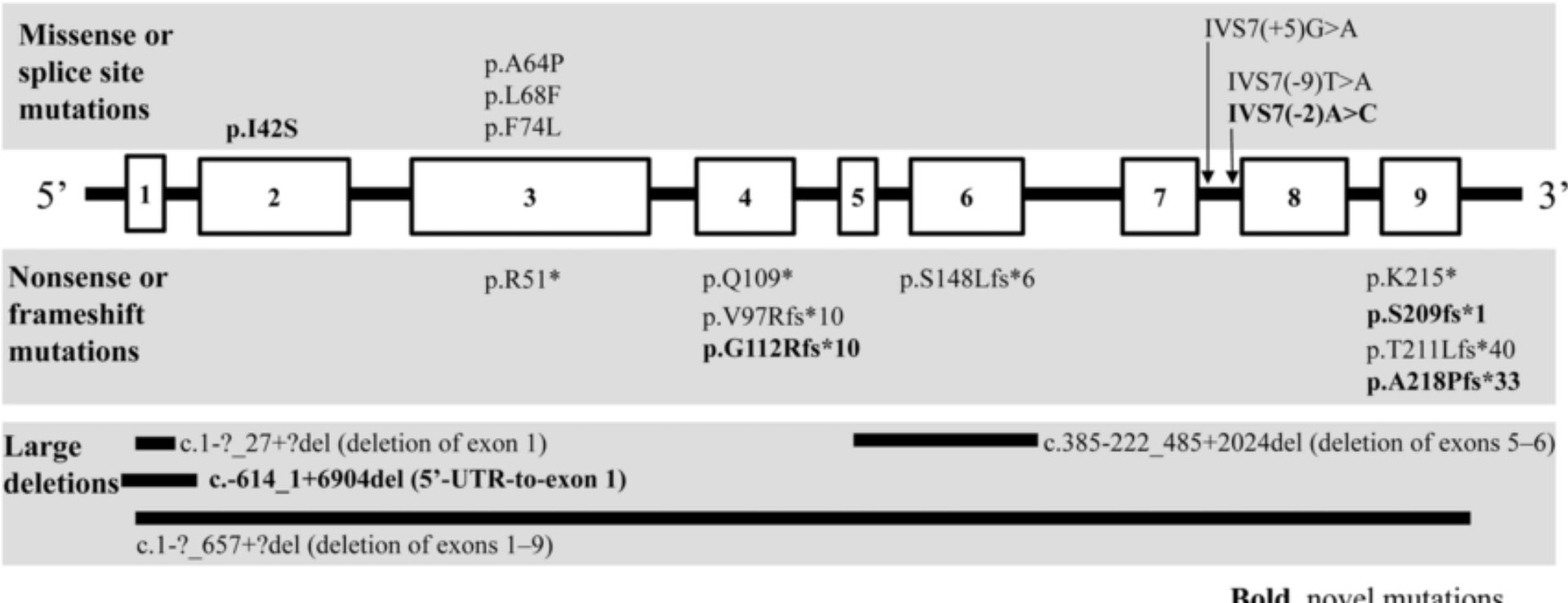


Mutations ponctuelles du **gène *TYR*** codant pour la tyrosinase

Faculté de Médecine Lyon Est

❷ Single Nucleotide Variant

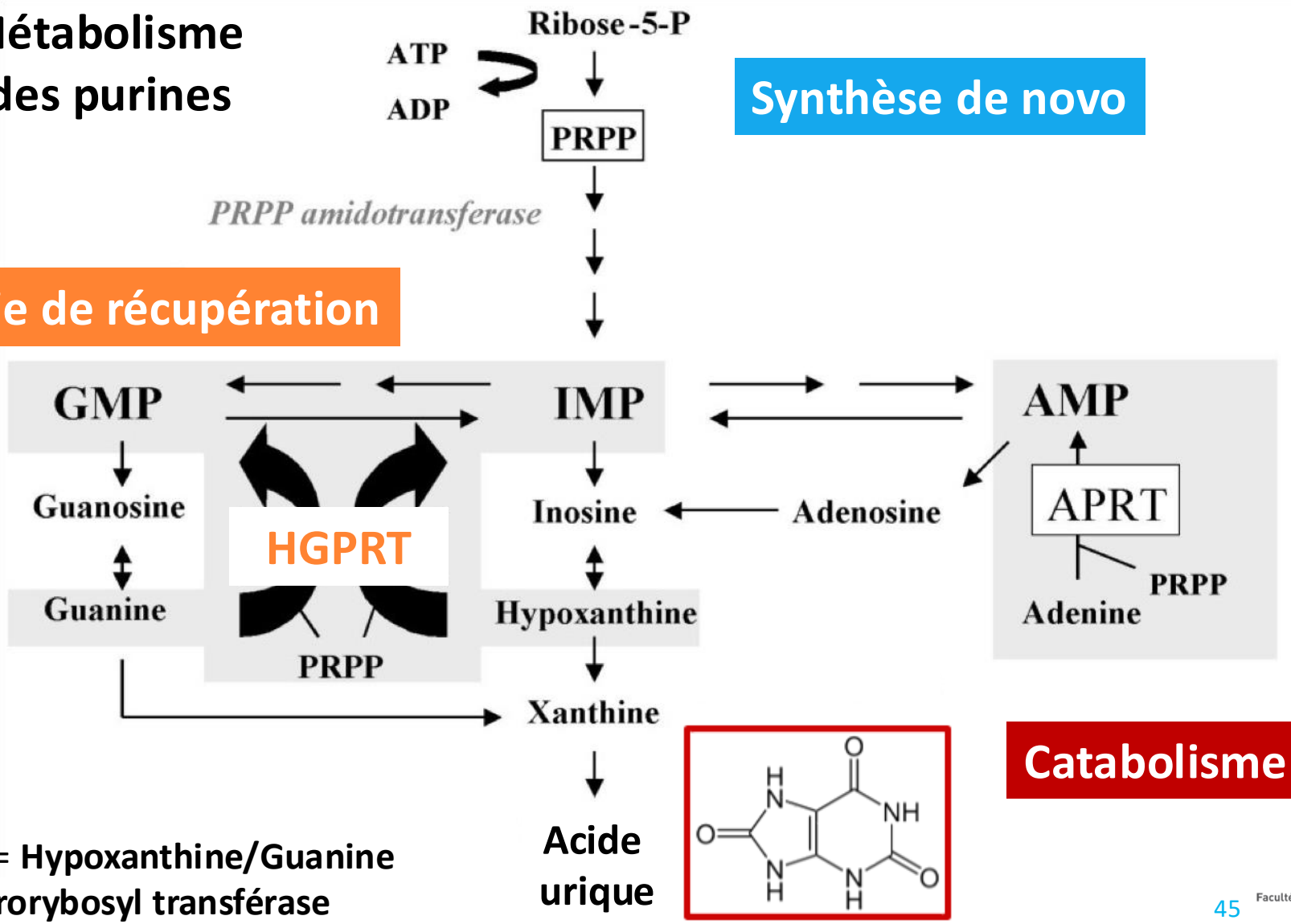
- **Syndrome de Lesch-Nyhan** (hyperuricémie primitive)
  - **déficit total en HGPRT par mutations du gène *HPRT1***
  - Locus Xq26 ⇨ maladie **récessive liée à l'X**



Bold, novel mutations

2 Single Nucleotide Variant

Métabolisme des purines

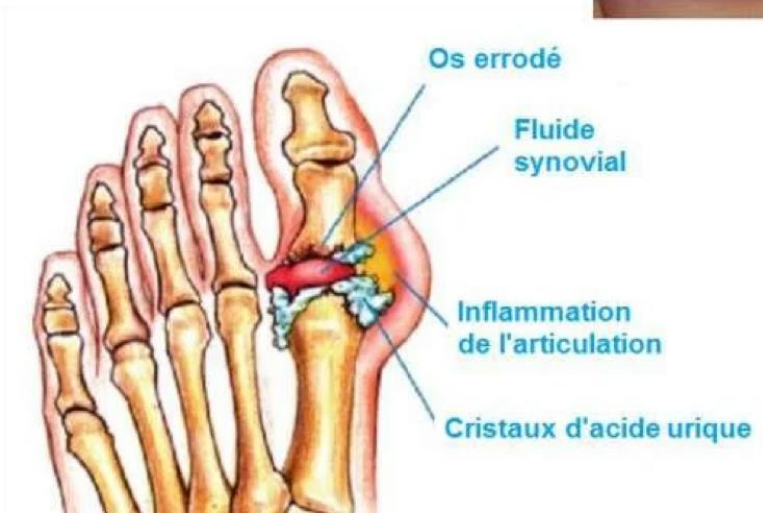


HGPRT = **Hypoxanthine/Guanine phosphrorybosyl transférase**

2 Single Nucleotide Variant

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





2 Single Nucleotide Variant

Voir cours
J Lopez
Acides aminés

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

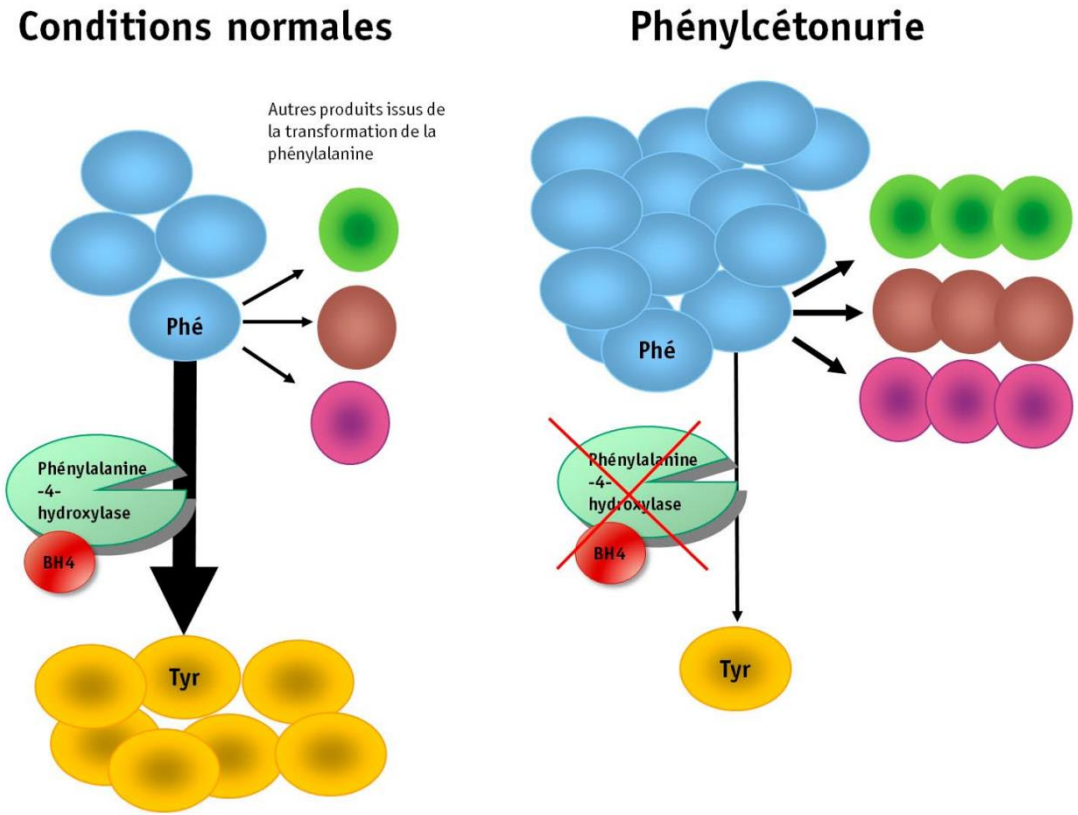


Figure 1 : Transformation (métabolisme) de la phénylalanine dans l'organisme

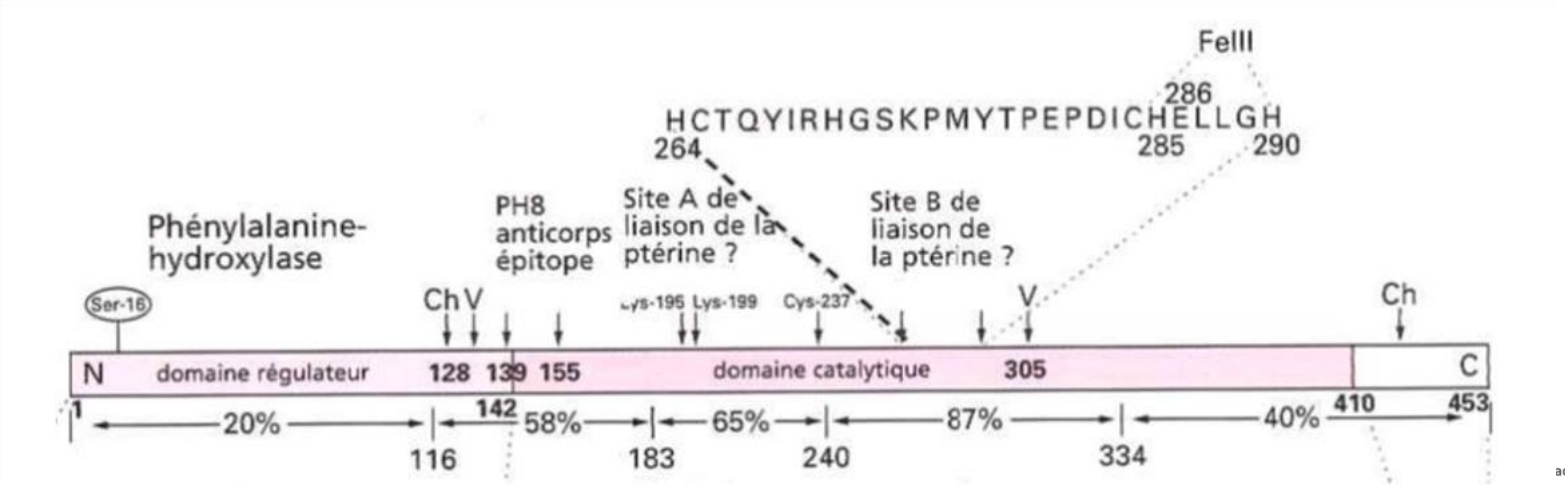
Accumulation de Phénylalanine
+ production de phénylcétones

Retard mental progressif

2 Single Nucleotide Variant

Voir cours
J Lopez
Acides aminés

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



2 Single Nucleotide Variant

Voir cours
J Lopez
Acides aminés

- **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)

⇓

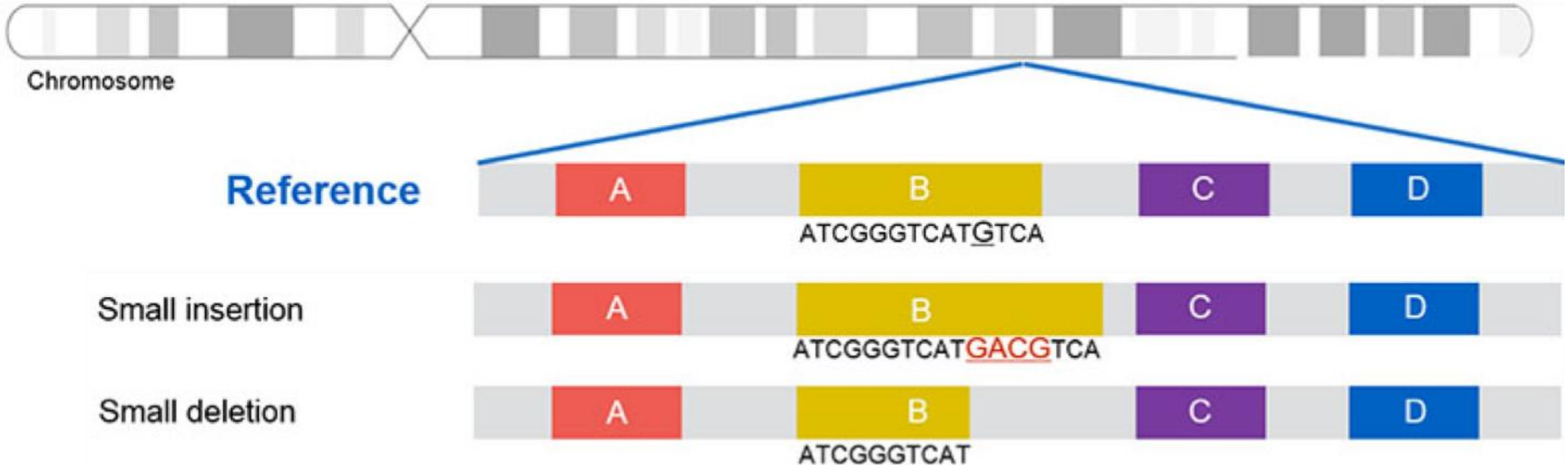
Régime alimentaire adapté

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)

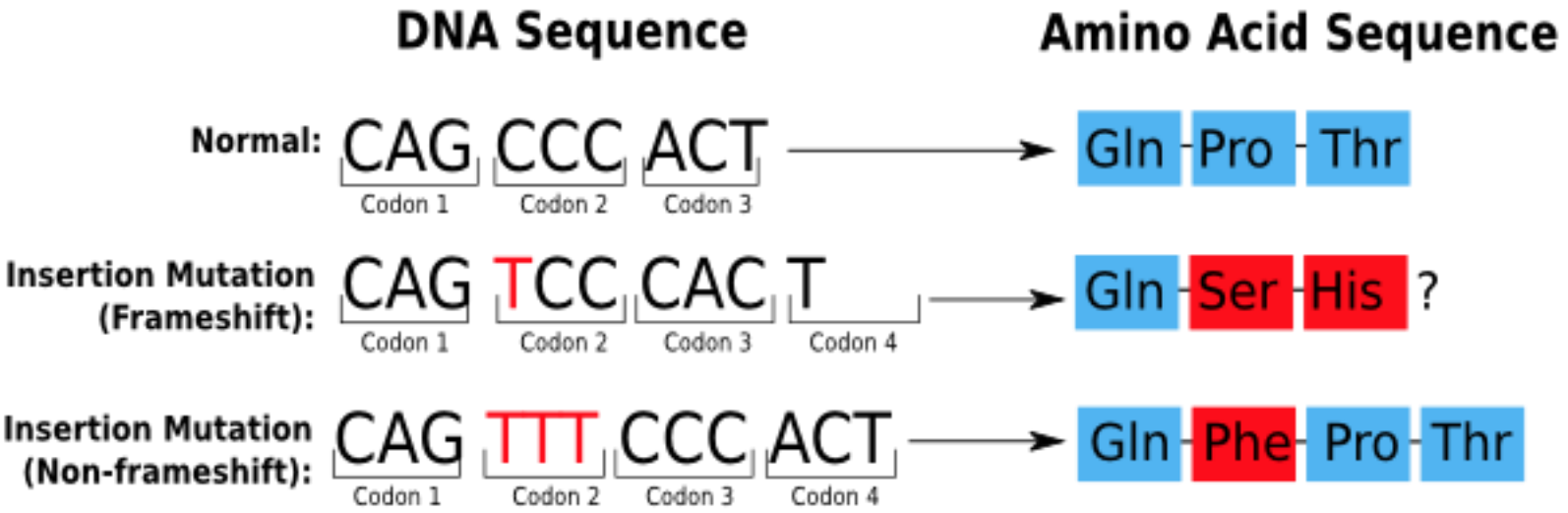
Faculté de Médecine Lyon Est

3 Insertions délétions (Indels)



3 Insertions délétions (Indels)



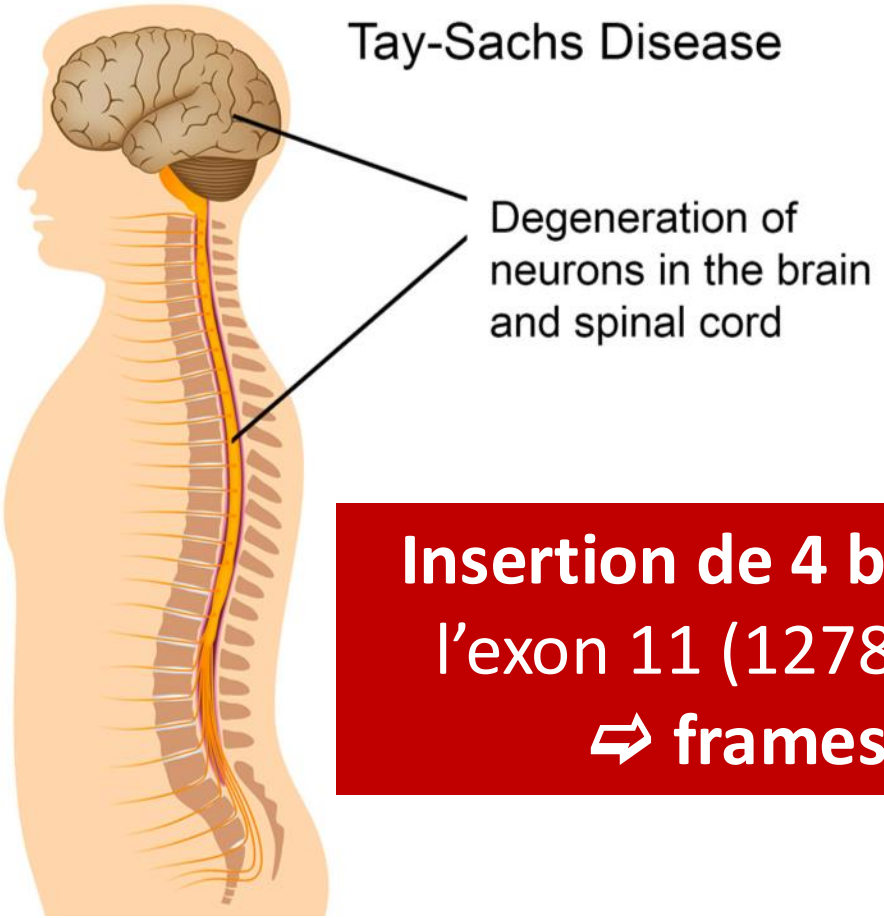


Insertions/délétions (≠ multiple de 3)
⇨ décalage du cadre de lecture (“frameshift”)
⇨ codon STOP prématuré ⇨ protéine tronquée

3 Insertions délétions (Indels)

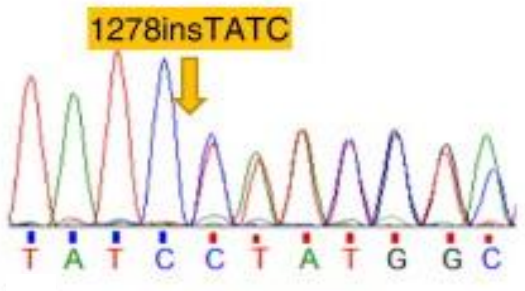
Transmission **autosomique récessive**

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**



❸ Insertions délétions (Indels)

CFTR et MUCOVISCIDOSE



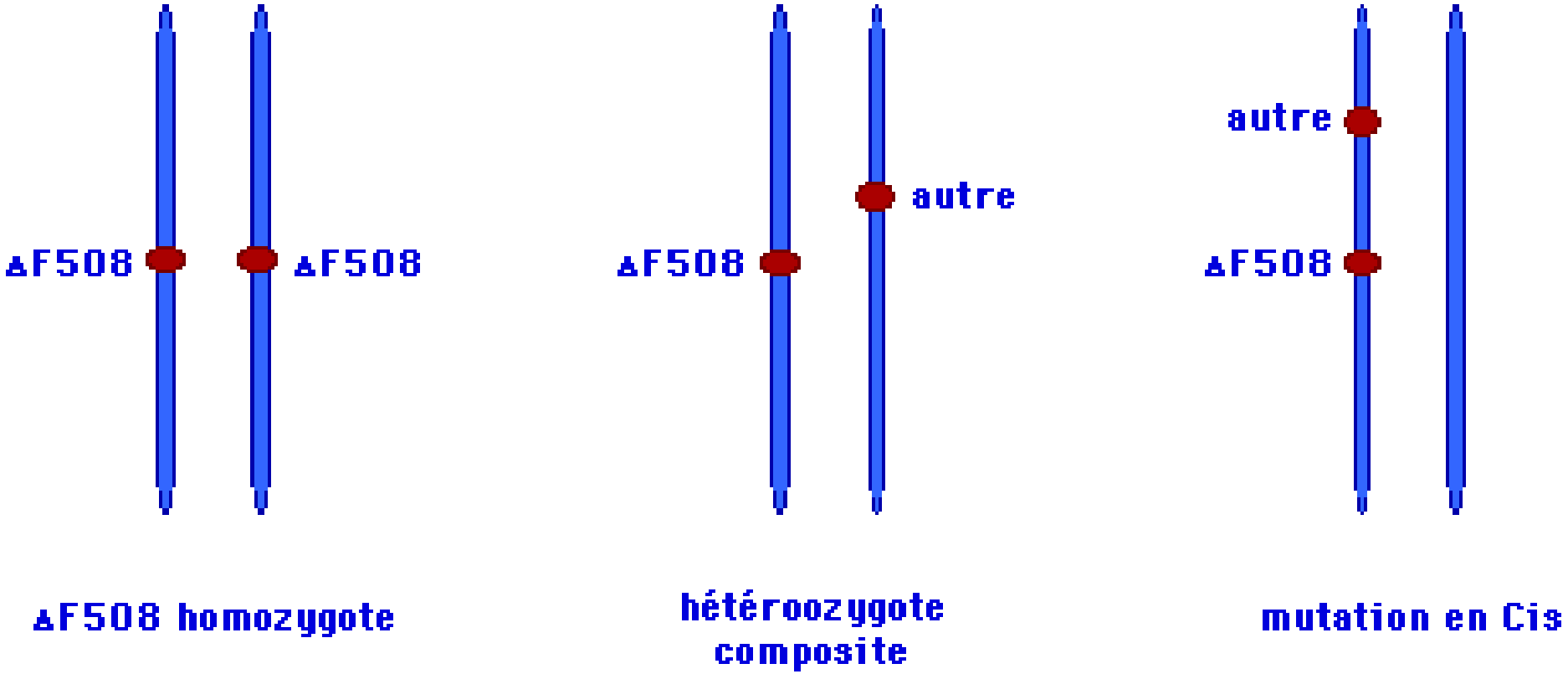
CFTR F508del

Des Indels « in frame » peuvent être pathogènes

❸ Insertions délétions (Indels)

Voir cours
MEAG J Lopez
haplotypage

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

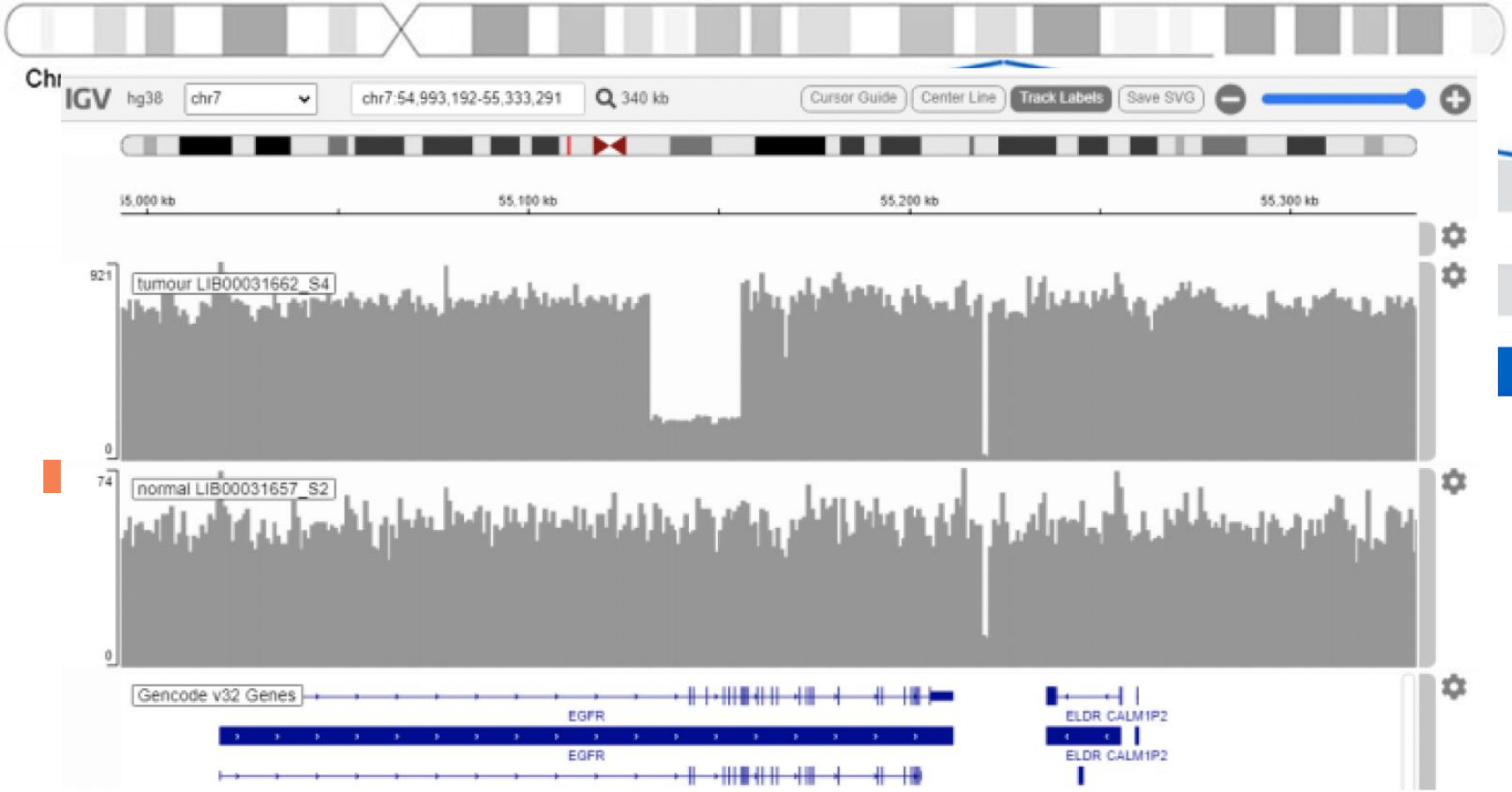
Code d'événement

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)

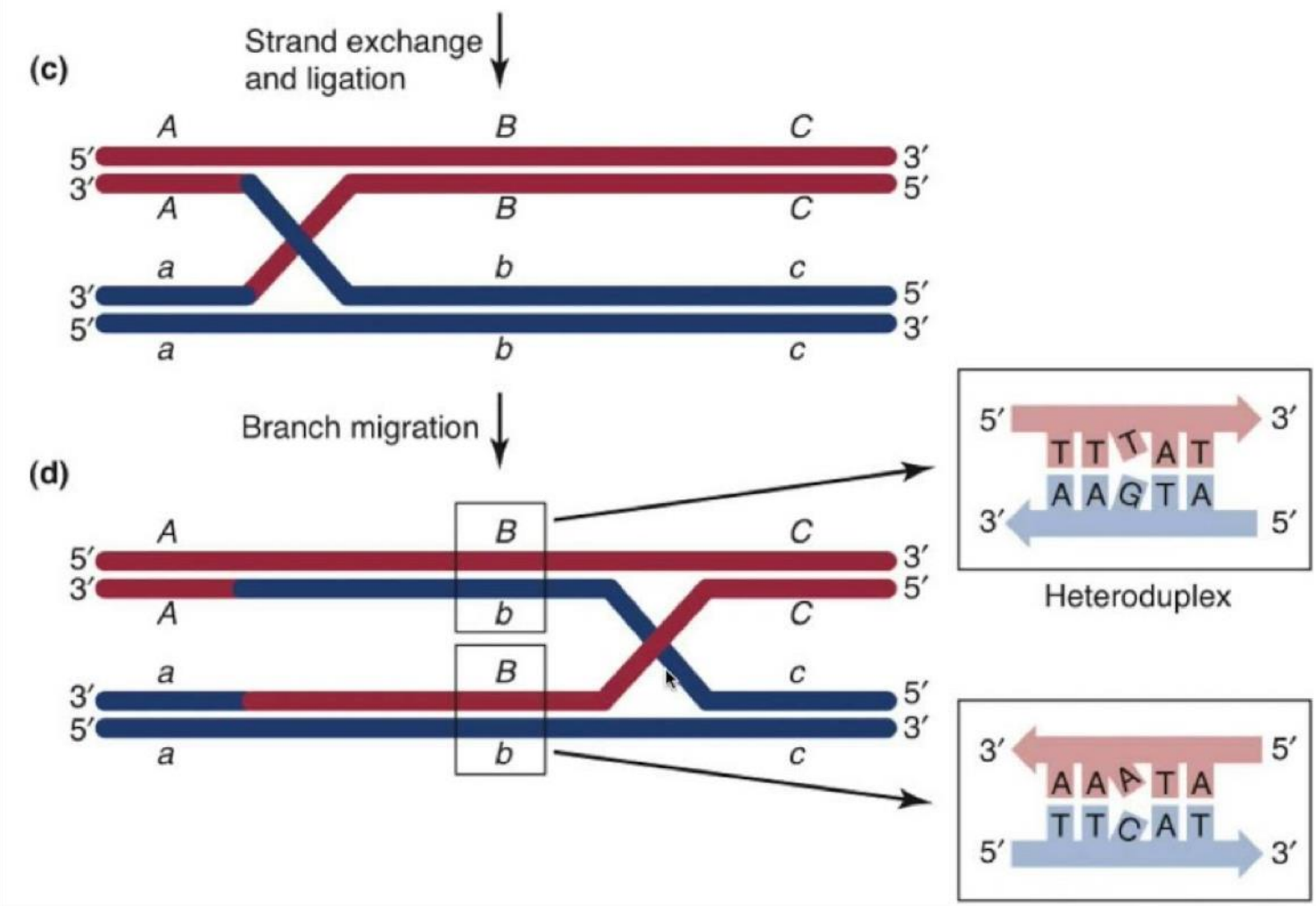
4 Délétions / Duplications



EGFR vIII = délétions des exons 2 à 7 ➔ activation

4 Délétions / Duplications

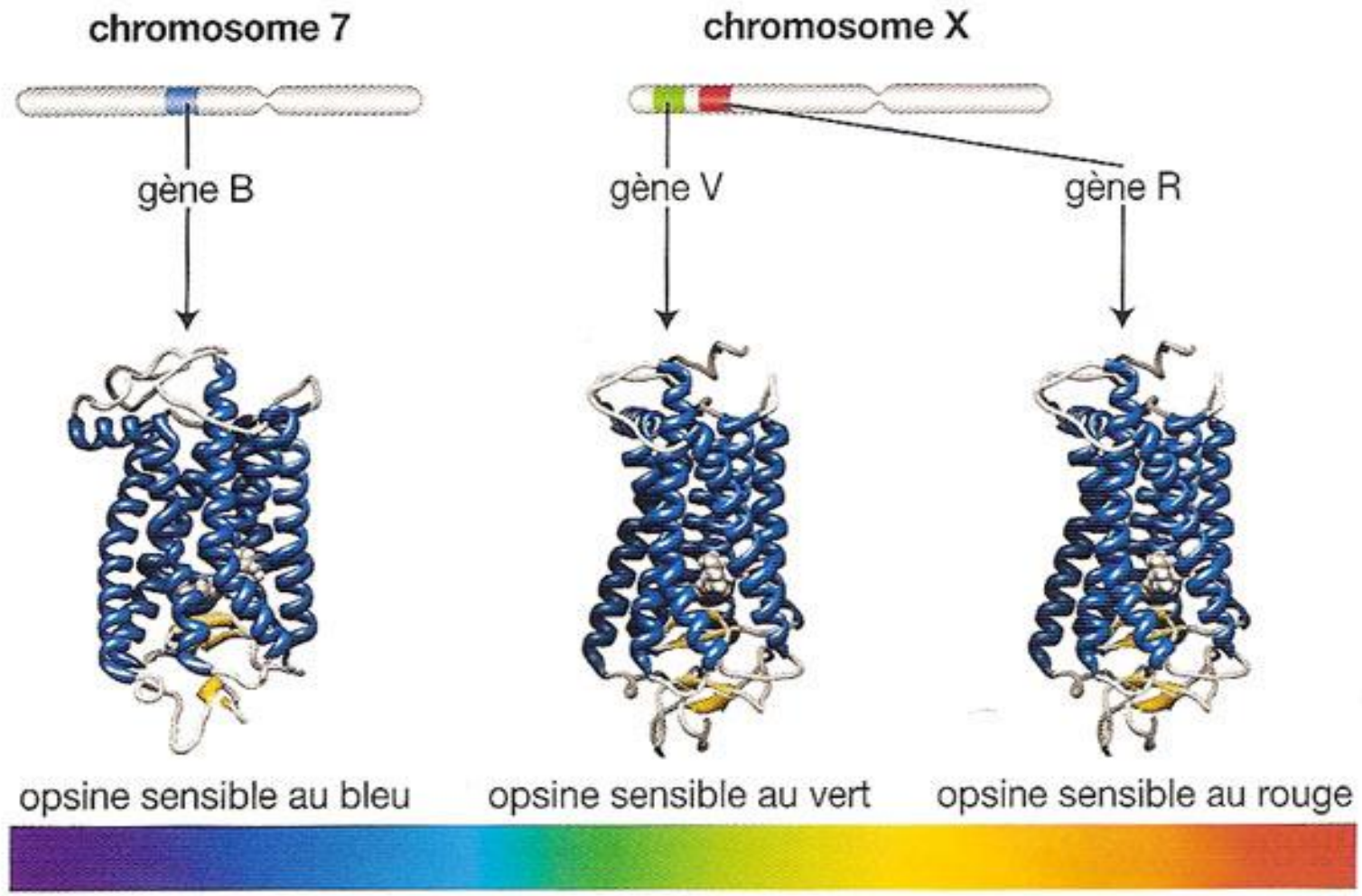
Recombinaison entre chromosomes homologues



Faculté de Médecine Lyon Est

4 Délétions / Duplications

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

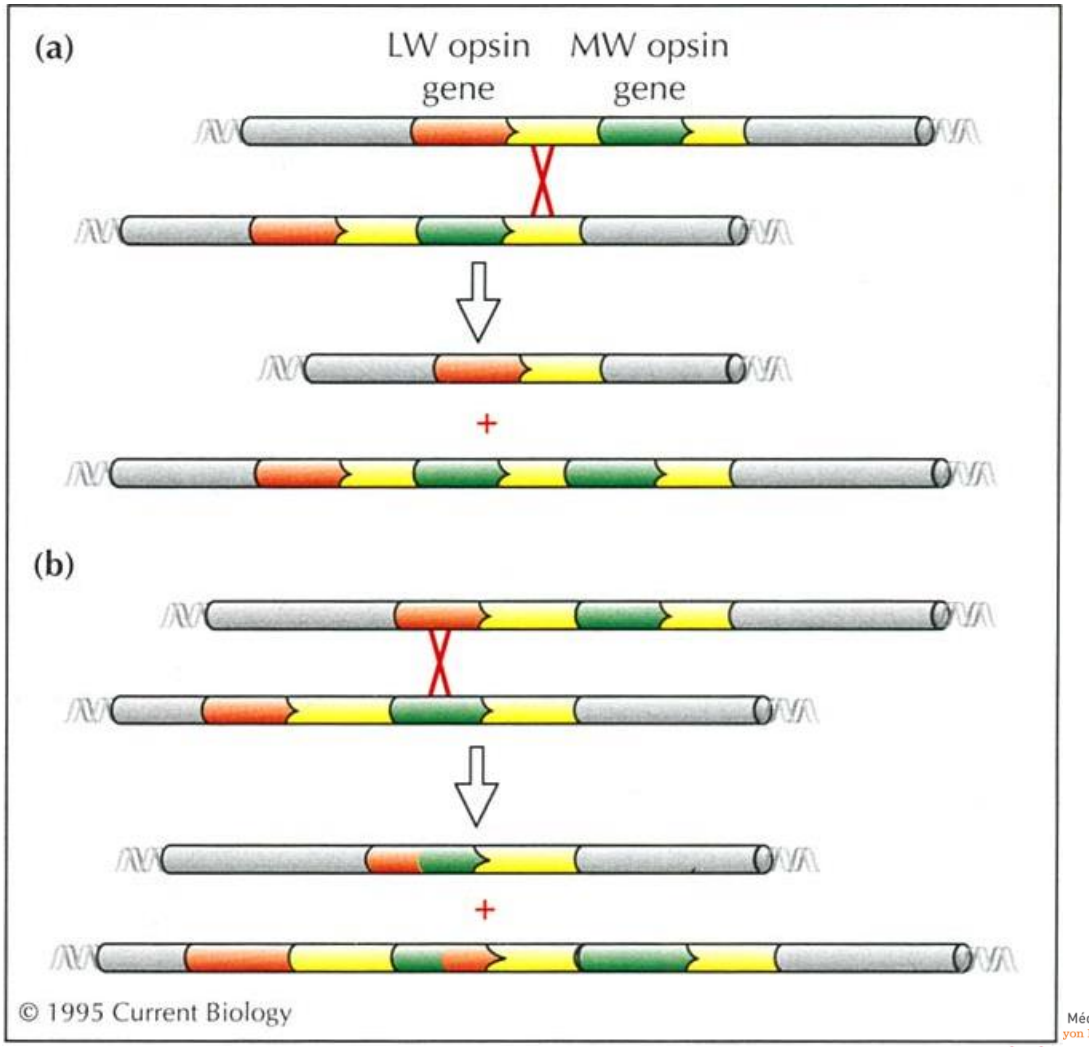


4 Délétions / Duplications

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

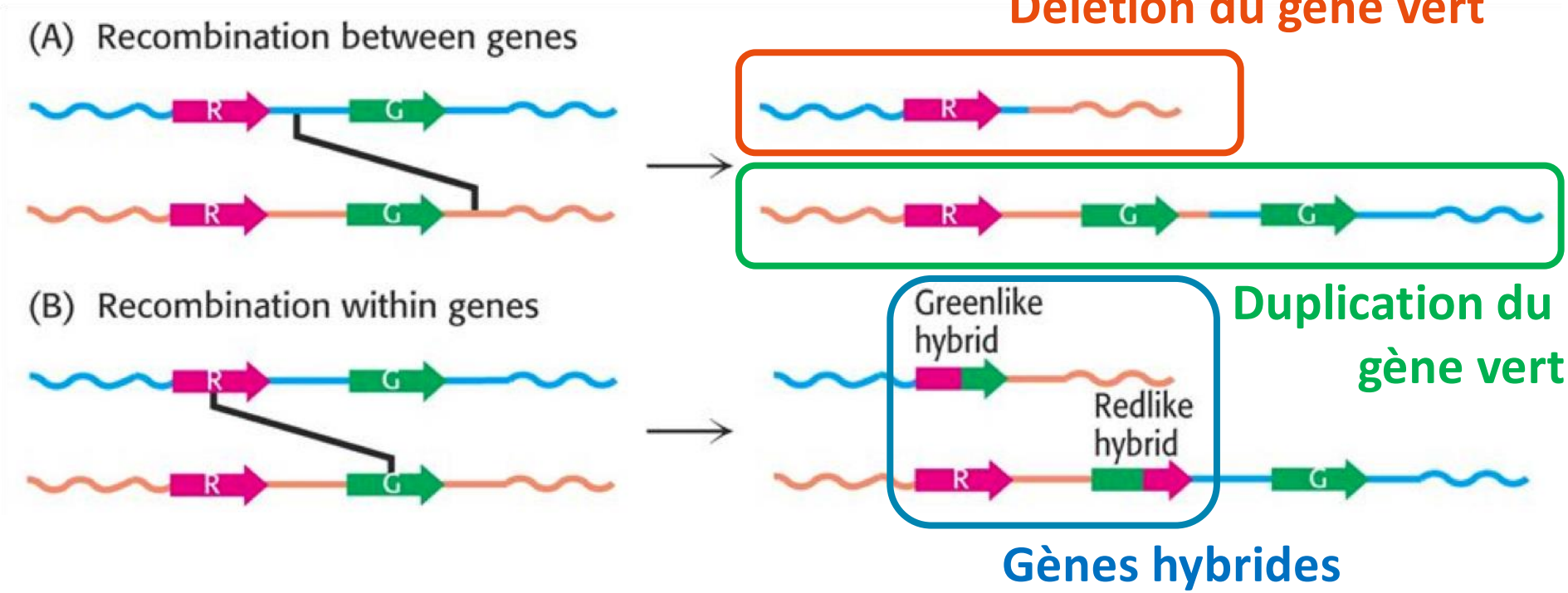
Recombinaison **entre gènes**

Recombinaison **intragènes**

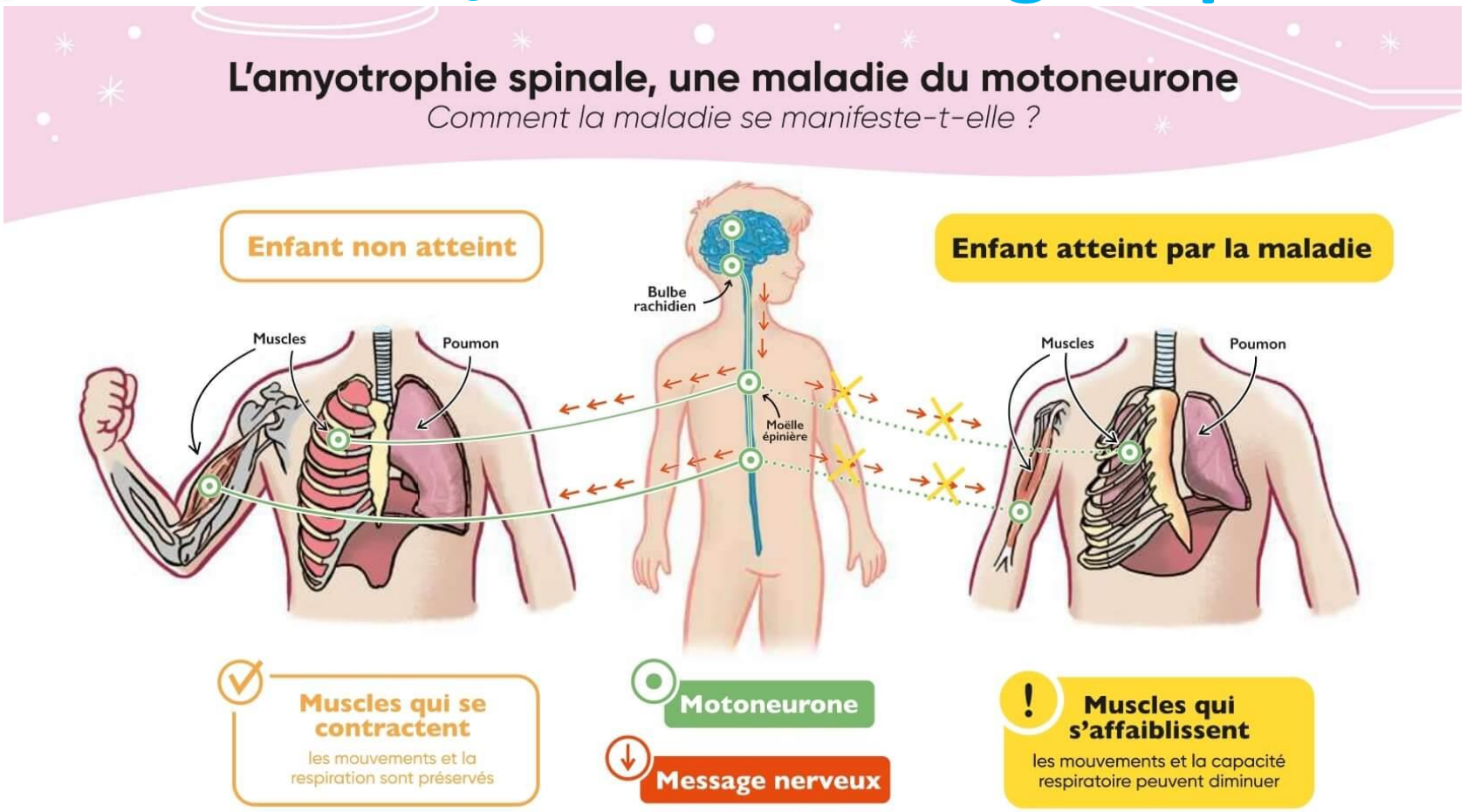


4 Délétions / Duplications

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



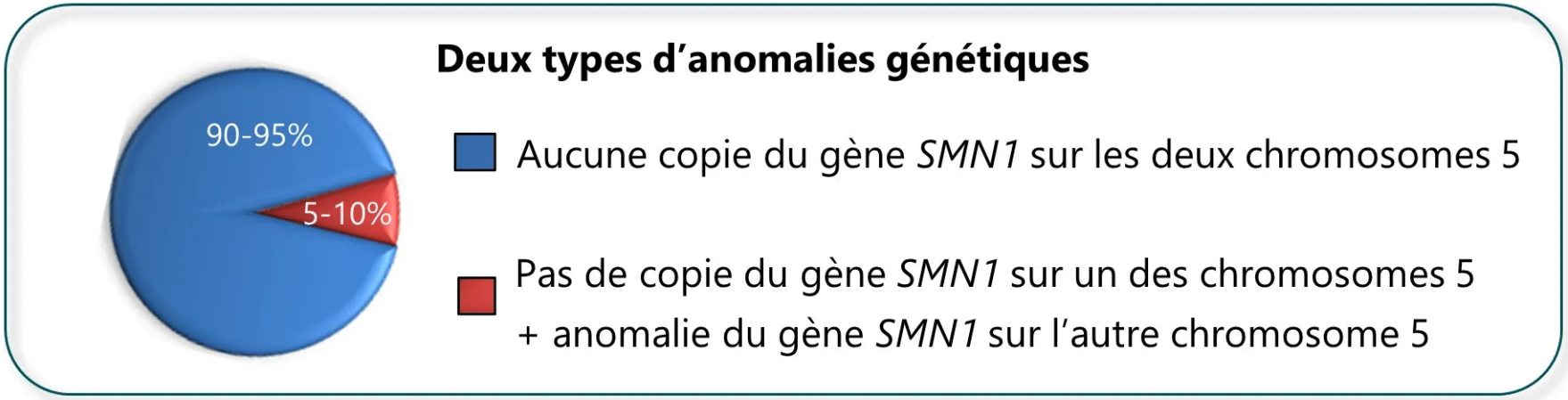
4 Délétions / conversions géniques



- 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

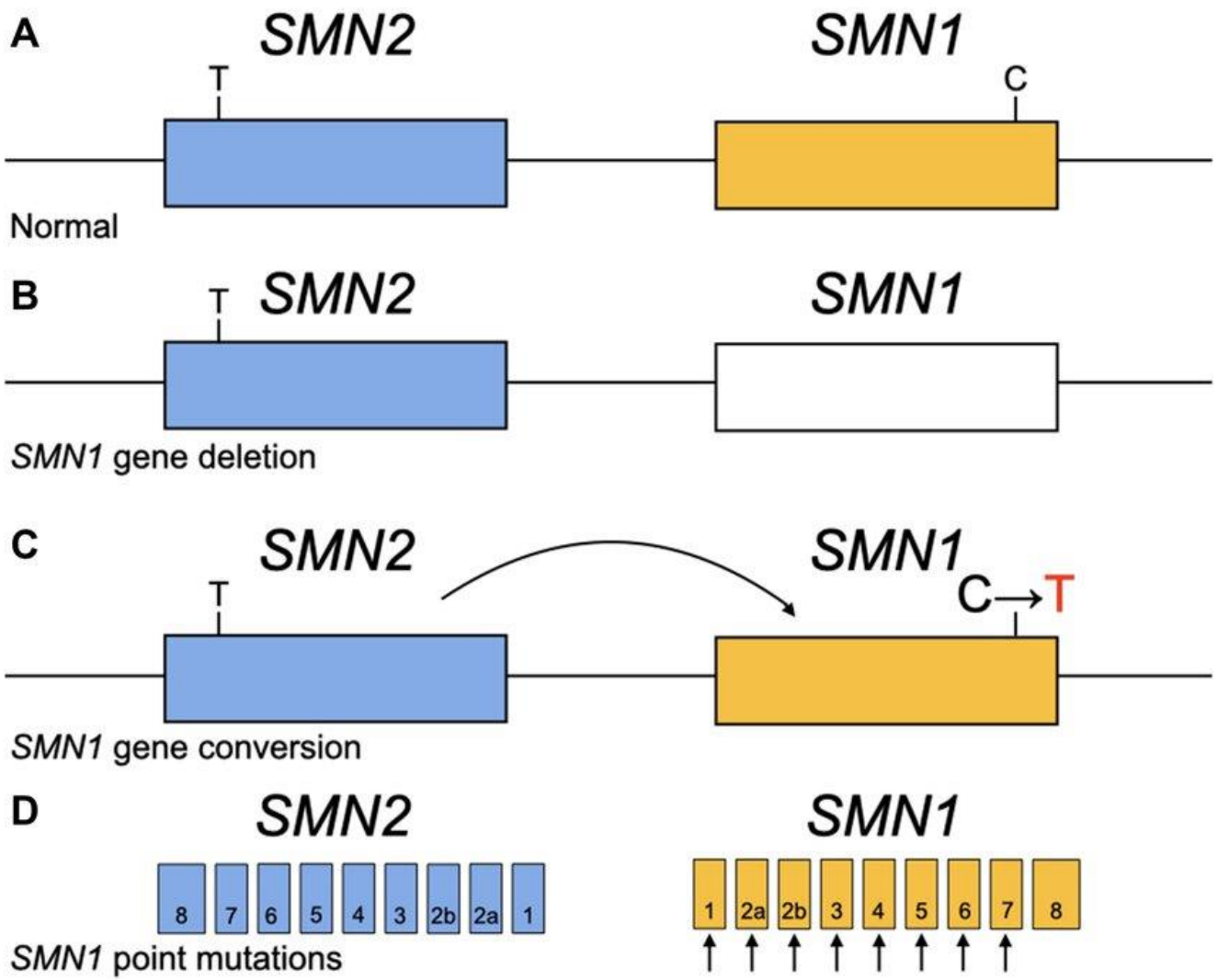
- Dans + de 90 % des cas, la SMA est due à une **perte complète du gène *SMN1*** ➔ Dépistage néonatal généralisé depuis septembre 2025



Compensation partielle par *SMN2*

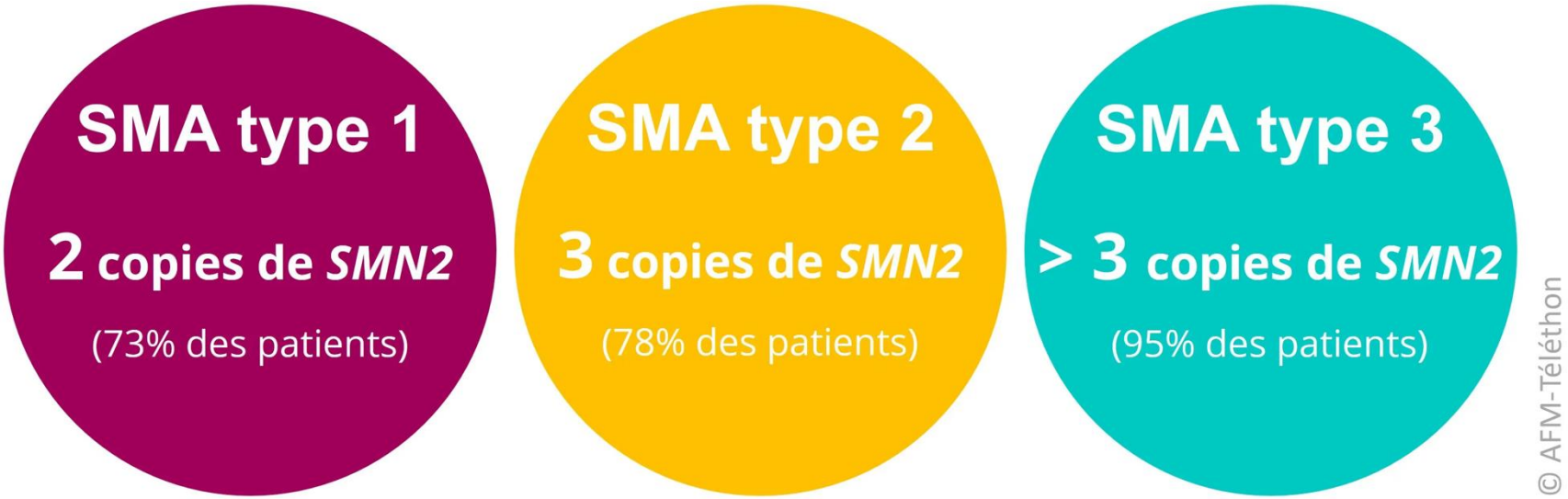
https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

4 Délétions / conversions géniques



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

4 Délétions / conversions géniques



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

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

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

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



© AFM-Téléthon

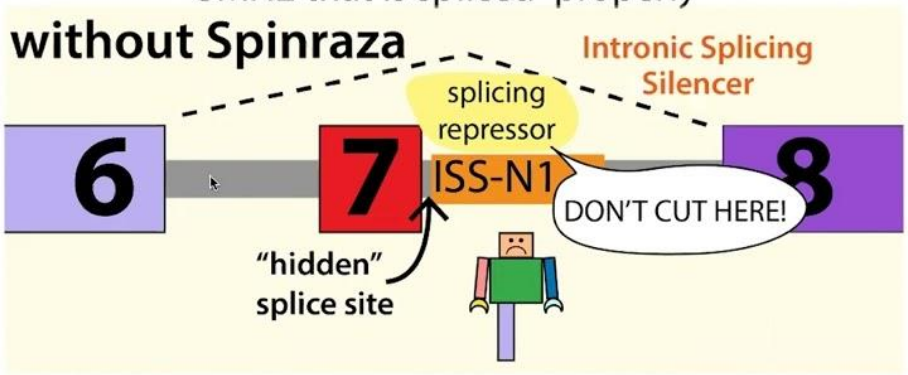
Dépister au plus tôt pour traiter au plus tôt

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

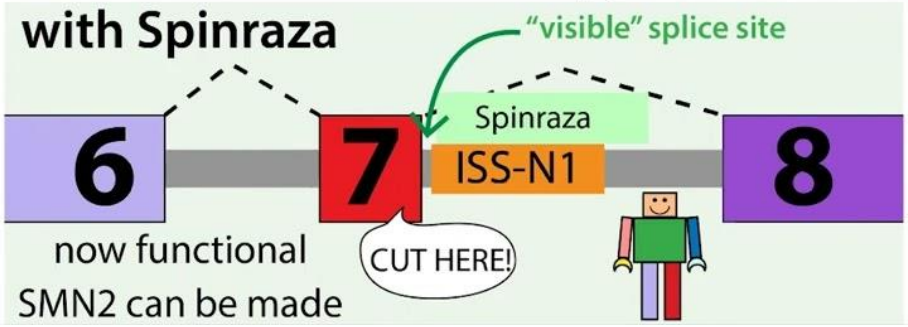
https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/amyotrophie-spinale-proximale-liee-smn1

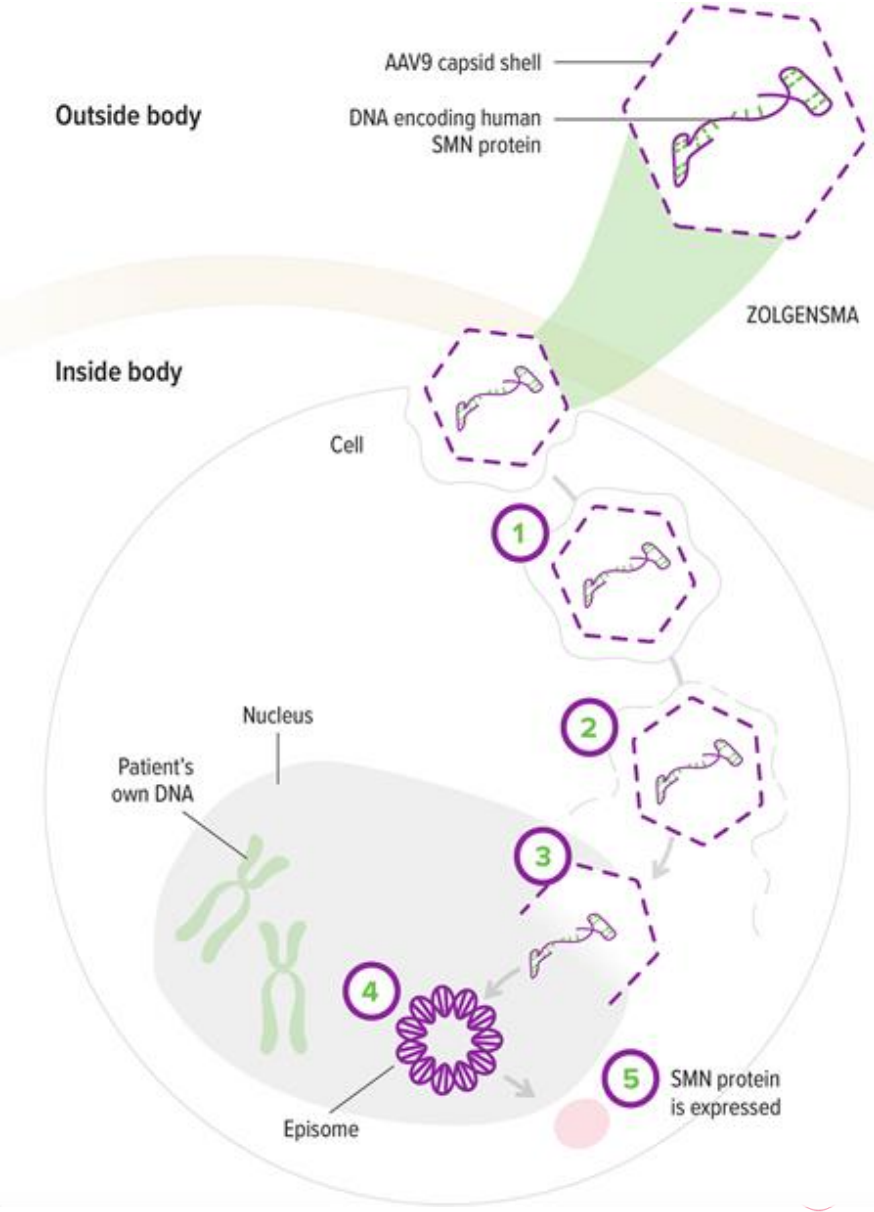
4 Thérapies géniques

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

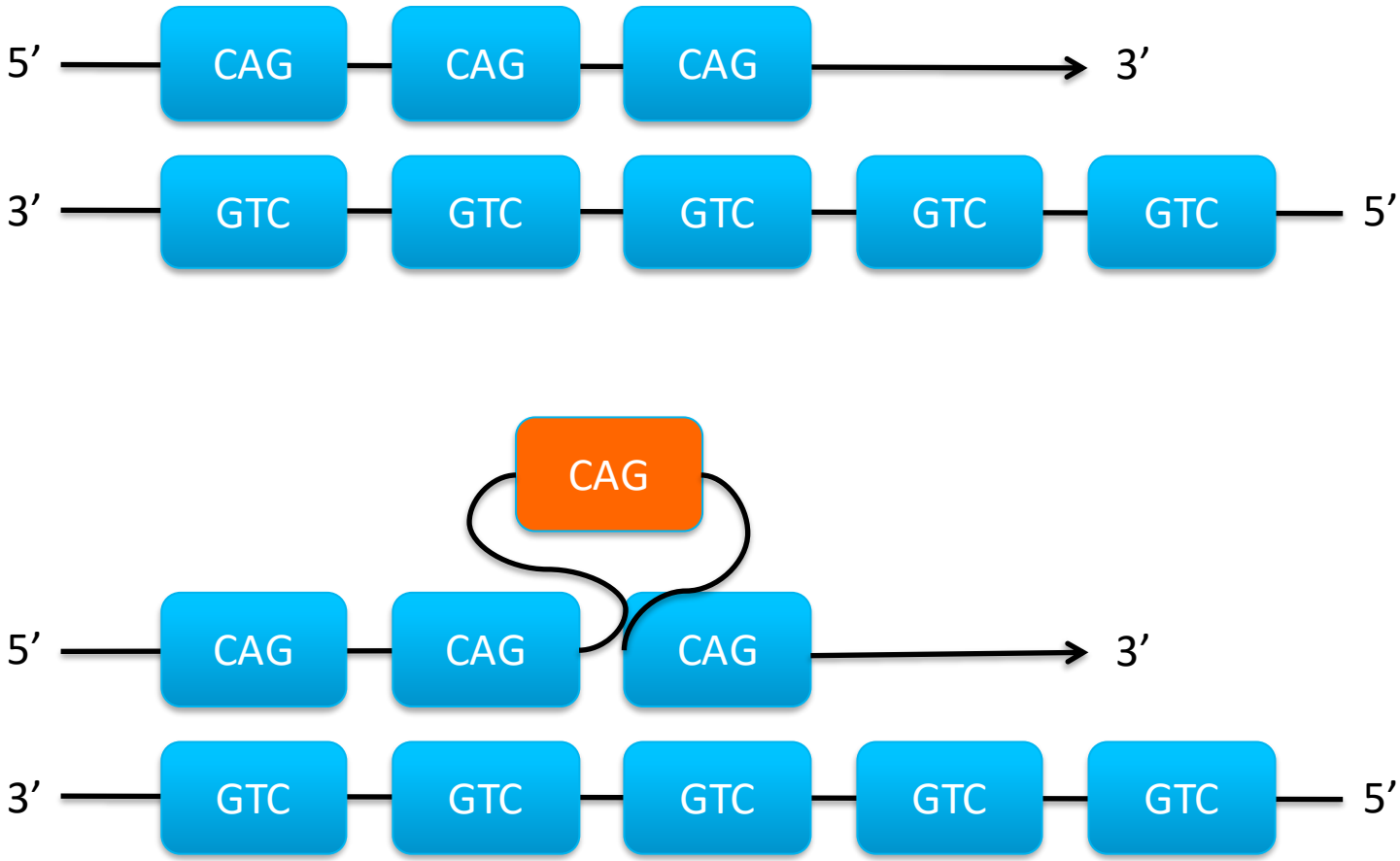
- **Dérapage réplicatif = “Slippage”**
- Touche des séquences de type **microsatellites:** répétition de 2 à 6 nucléotides
- **Dérapage au cours de la réplication de ces séquences répétées**

  ⇨ vers l’arrière ou vers l’avant

  ⇨ **copie supplémentaire ou perte de copie sur le brin fils**

Faculté de Médecine Lyon Est

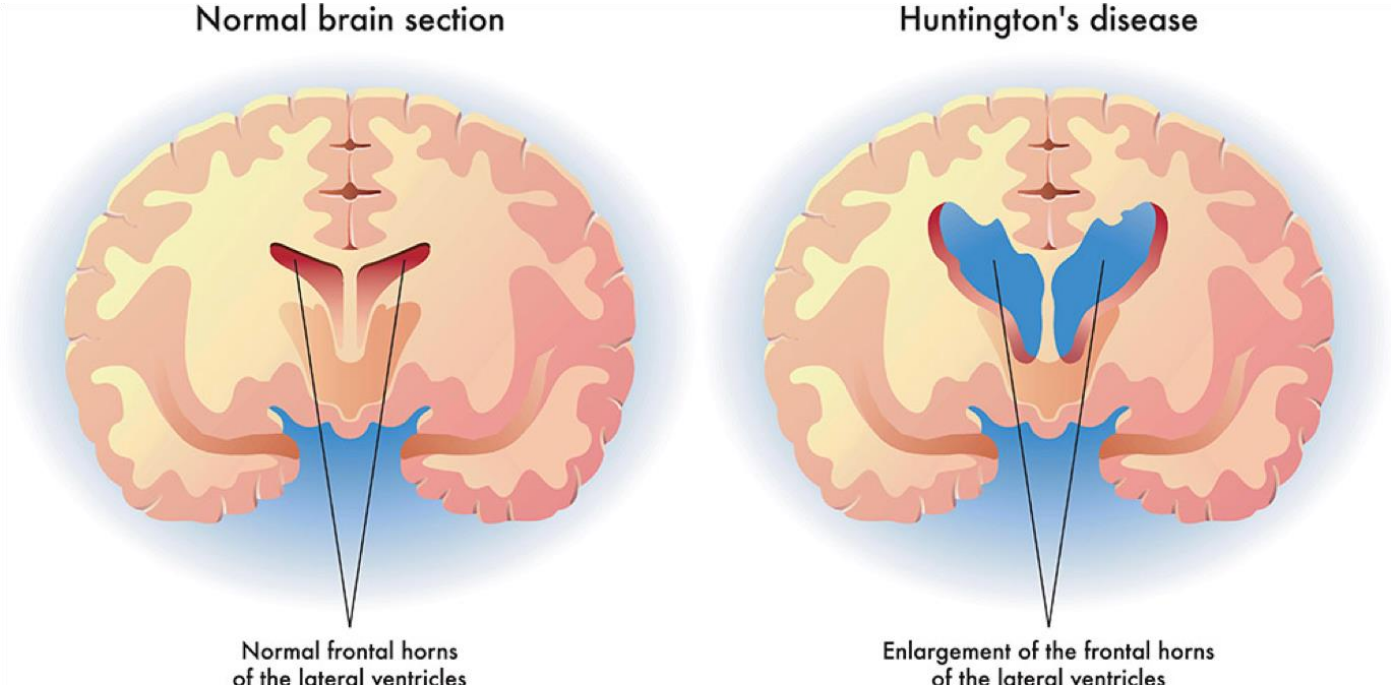
3 Génome : Délétions / Duplications



Ex: dérapage arrière

4 Délétions / Duplications

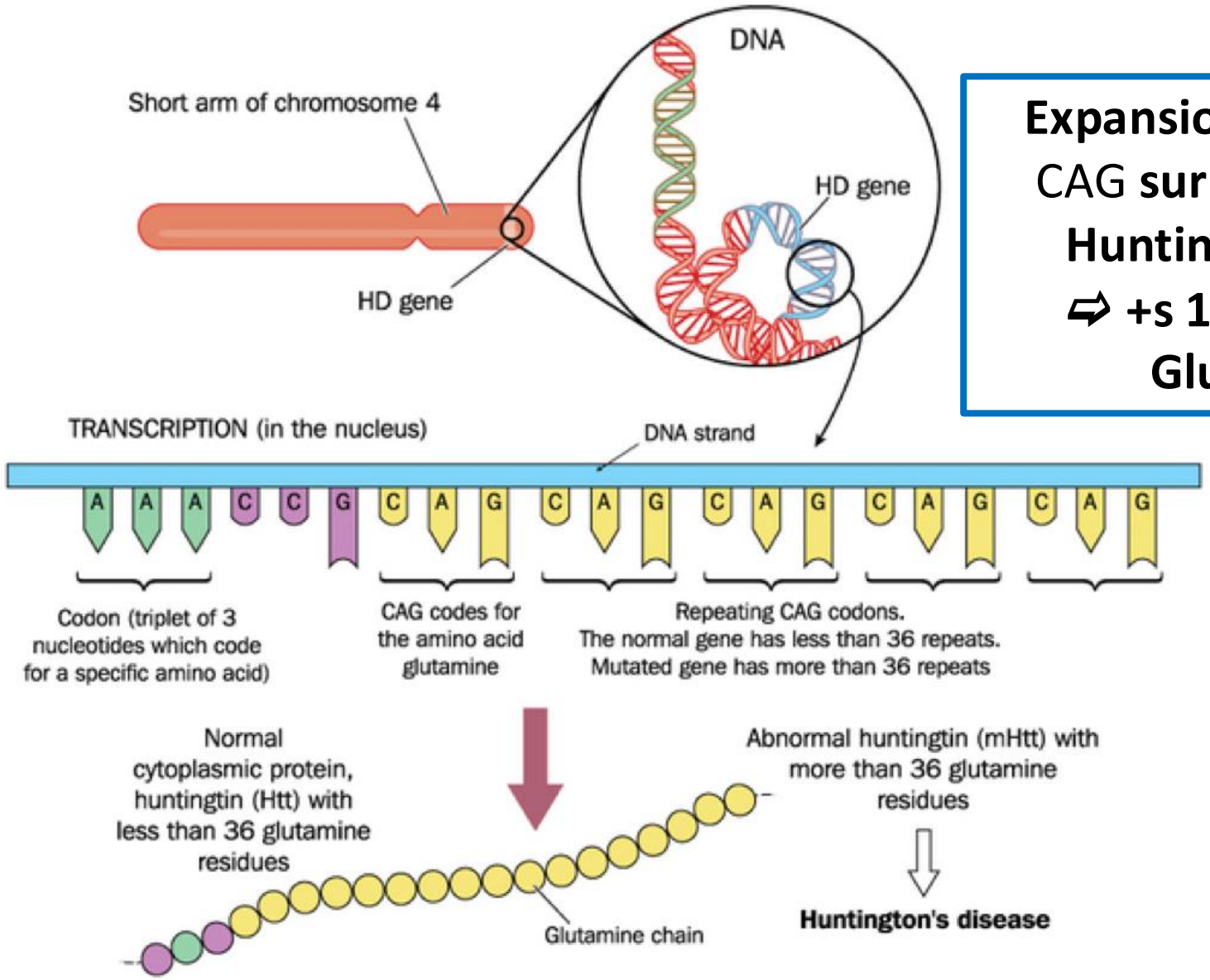
- **Maladie de Huntington**



⇨ **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

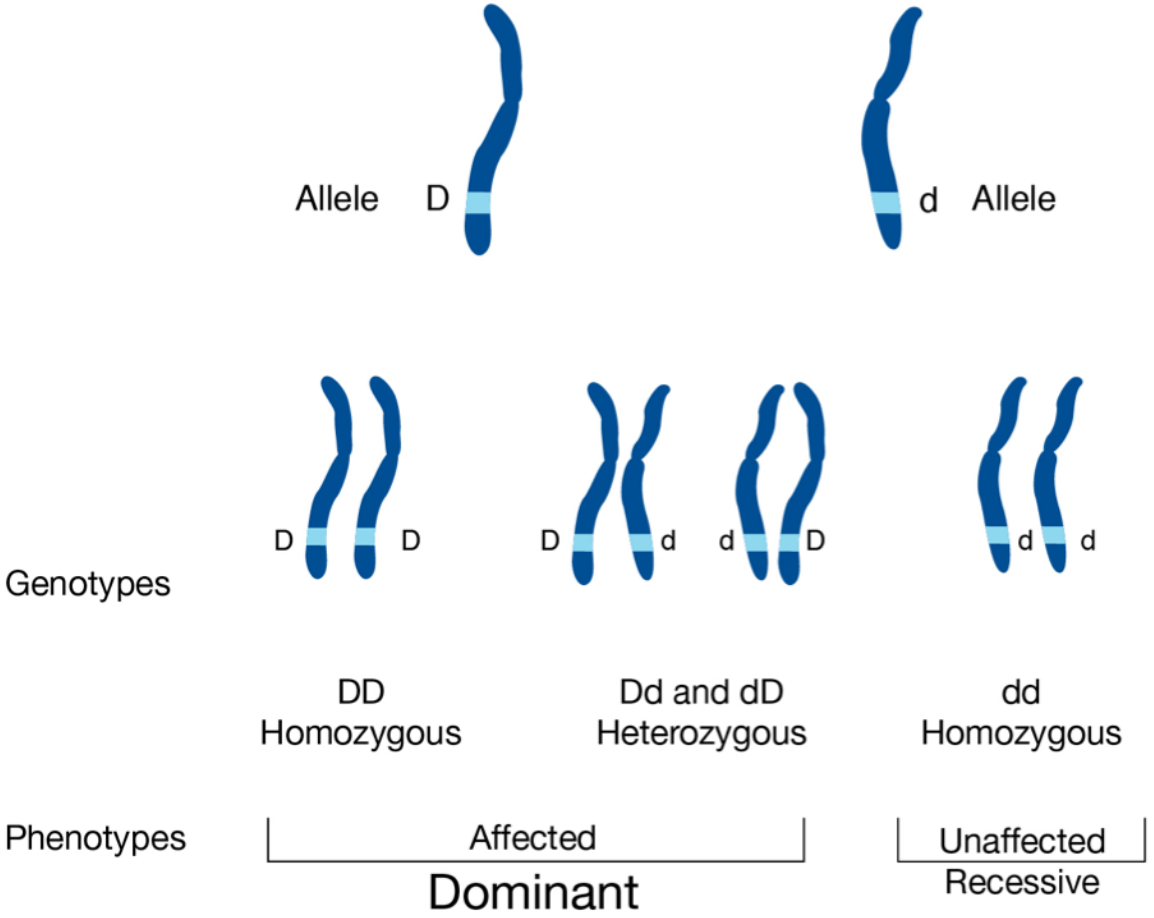


4 Délétions / Duplications

- **Maladie de Huntington**

Autosomique DOMINANT

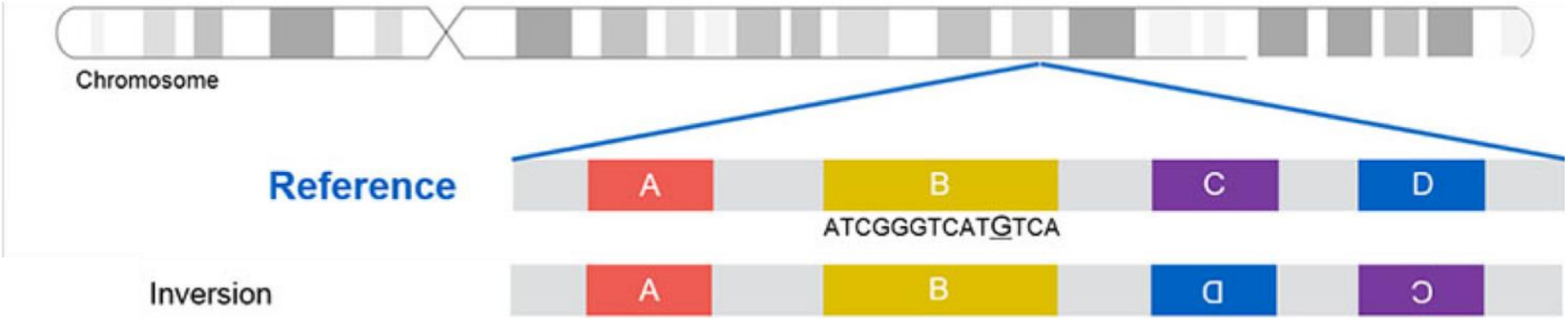
Aggravation avec les générations…



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)

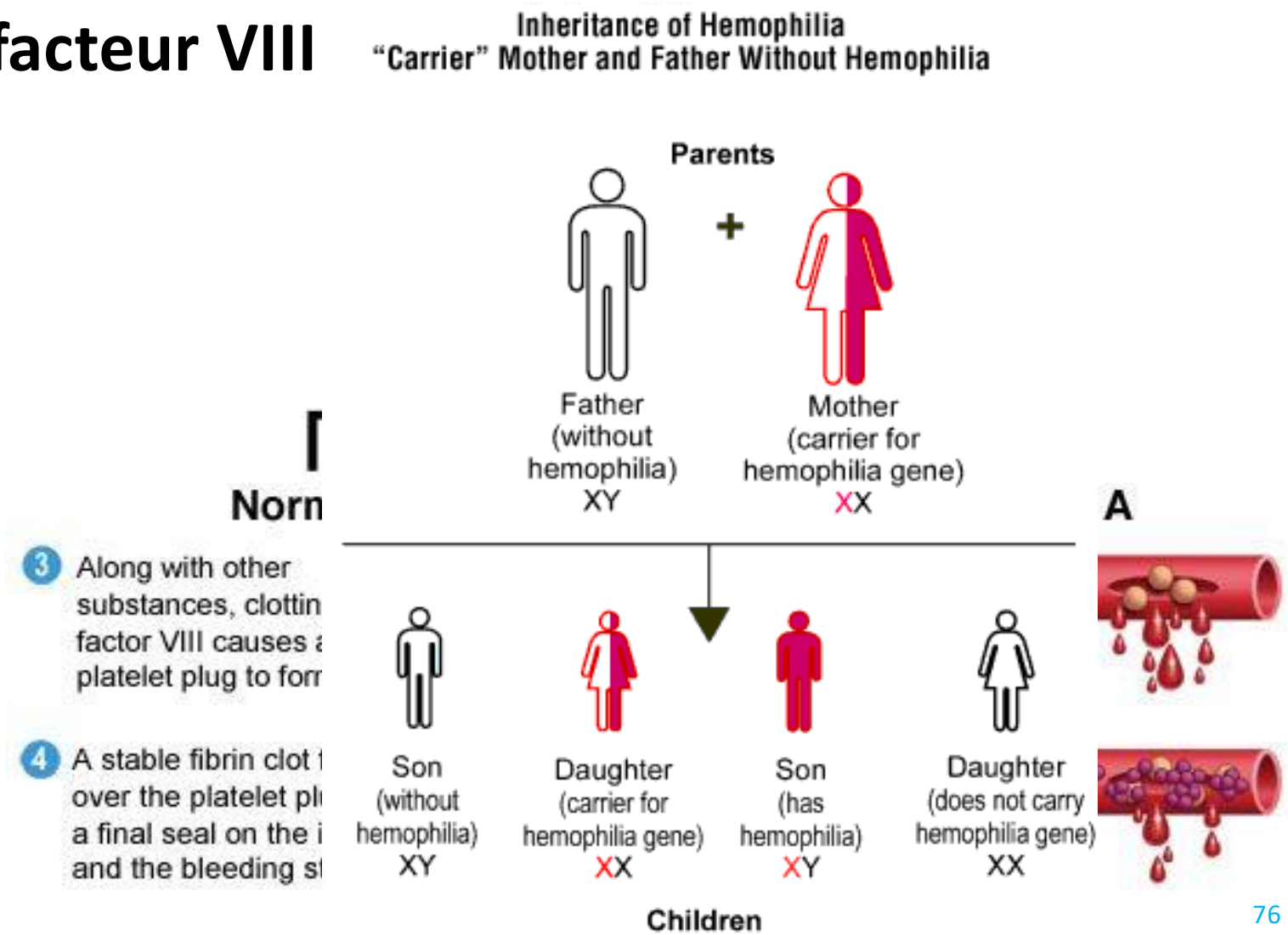
5 Inversions



- **Recombinaison intrachromosomique +++**

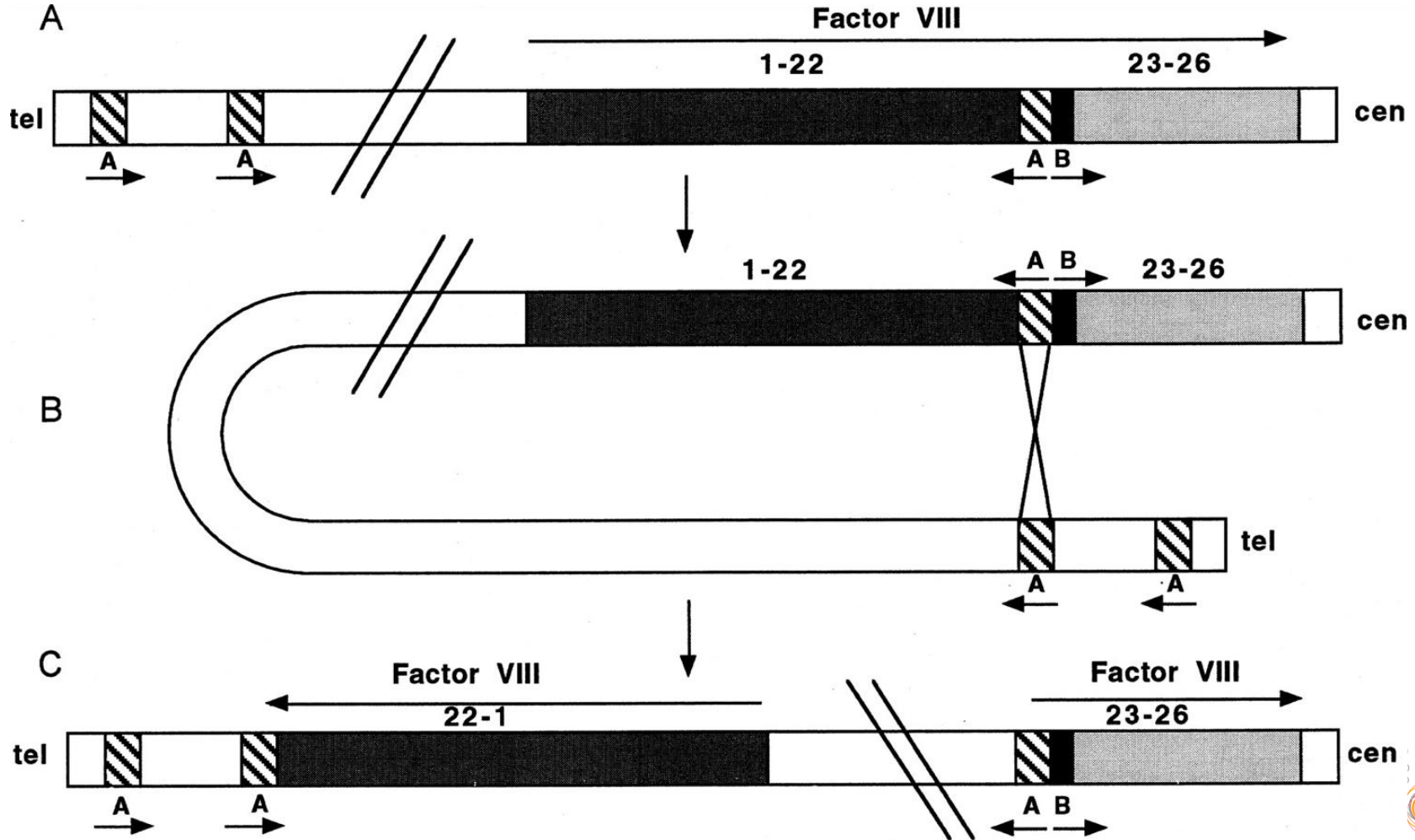
5 Inversions

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



5 Inversions

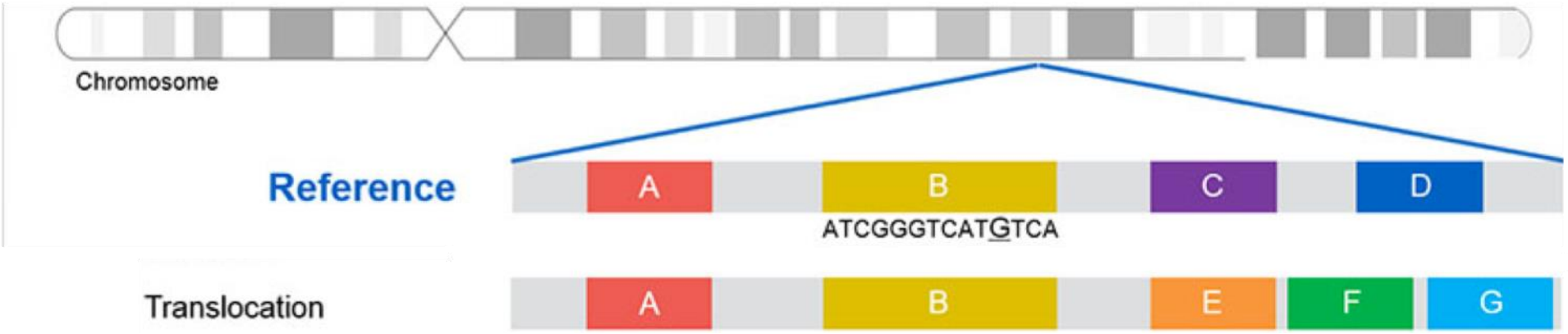
- **Hémophilie A et inversion de l'intron 22 du facteur VIII**



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)

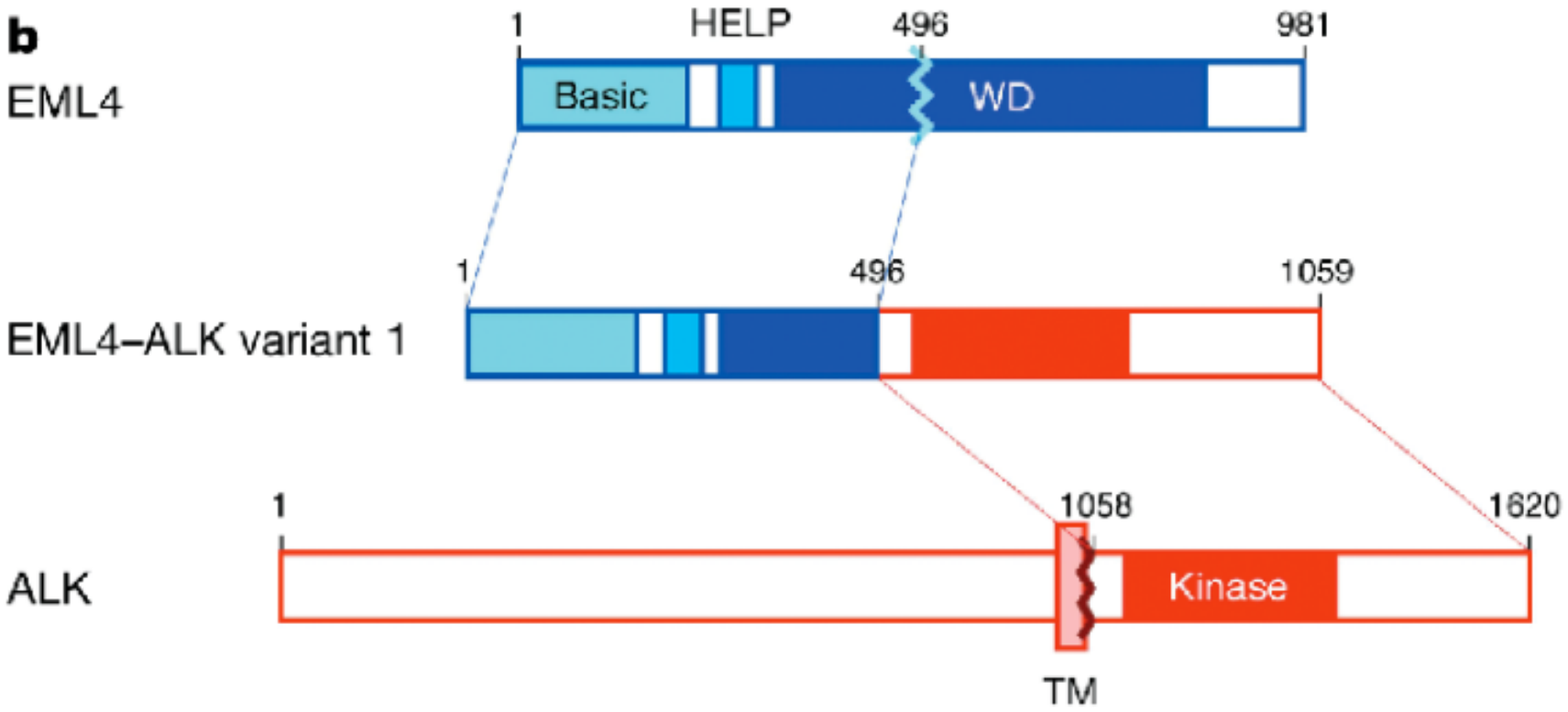
6 Translocations



- **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

6 Translocations

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



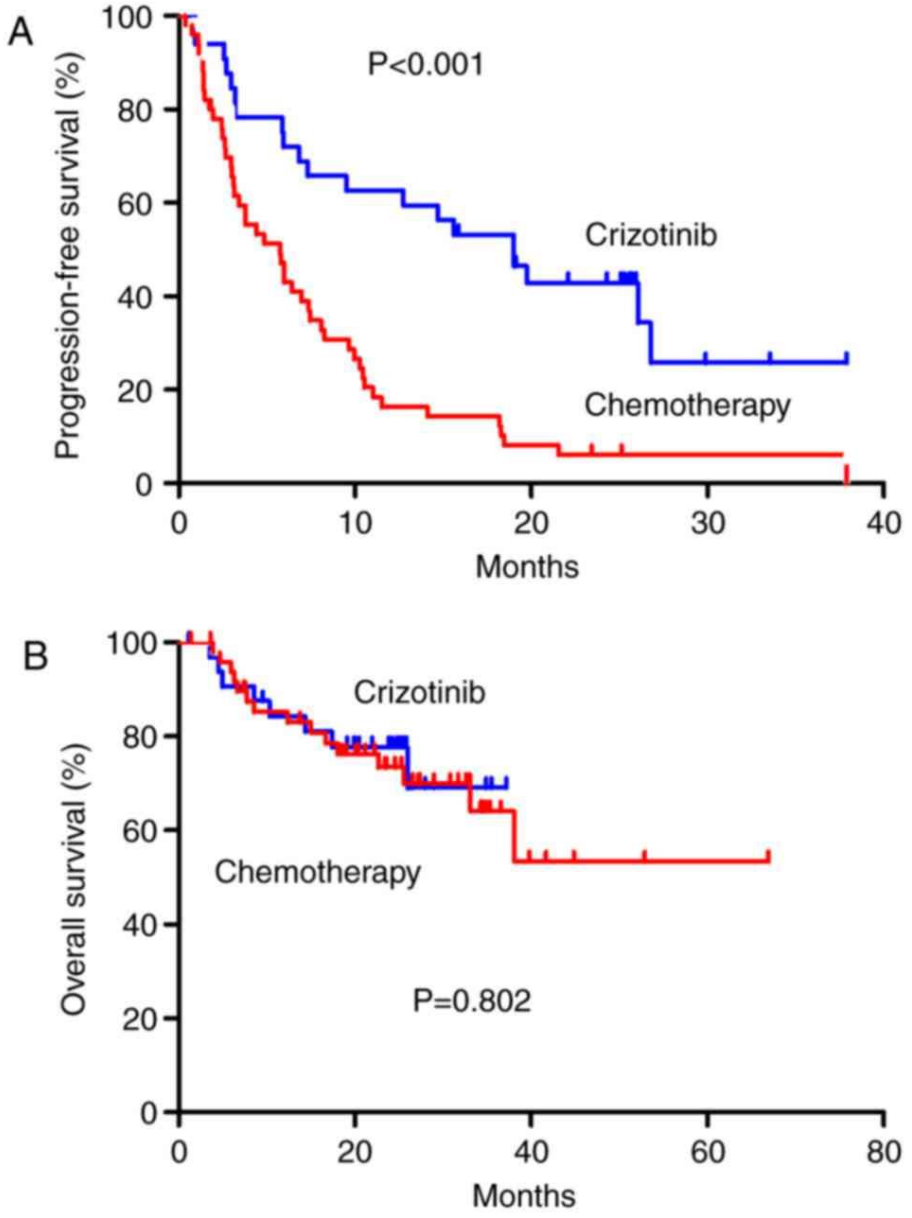
⇨ **Hyperactivation du domaine Tyrosine kinase de ALK**

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

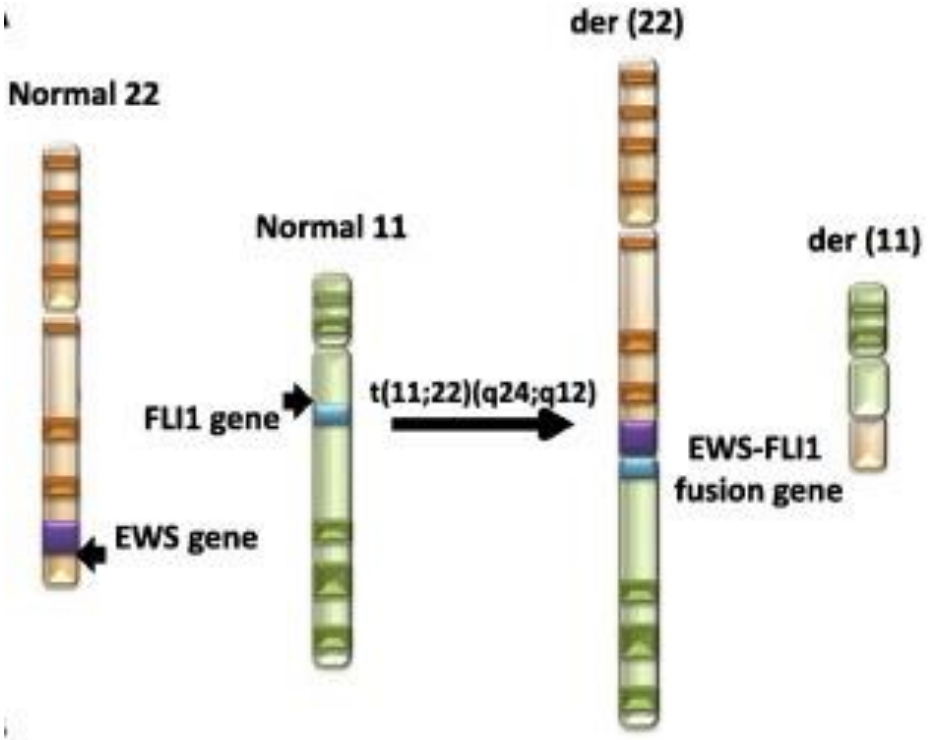


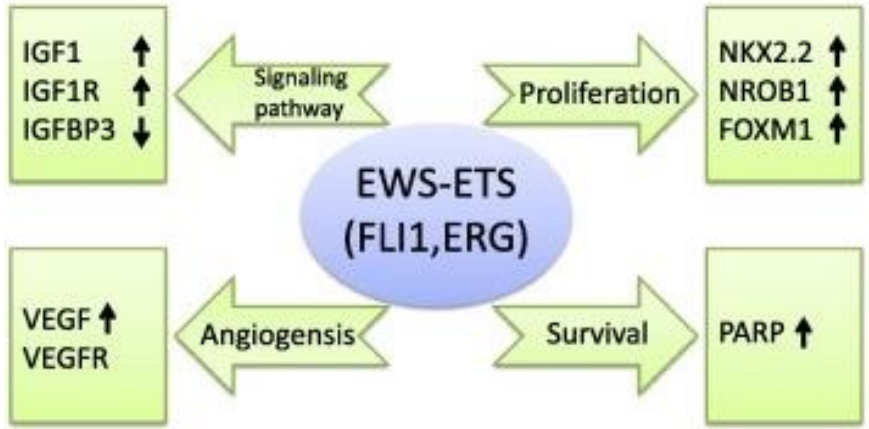


6 Translocations

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







0 PLAN

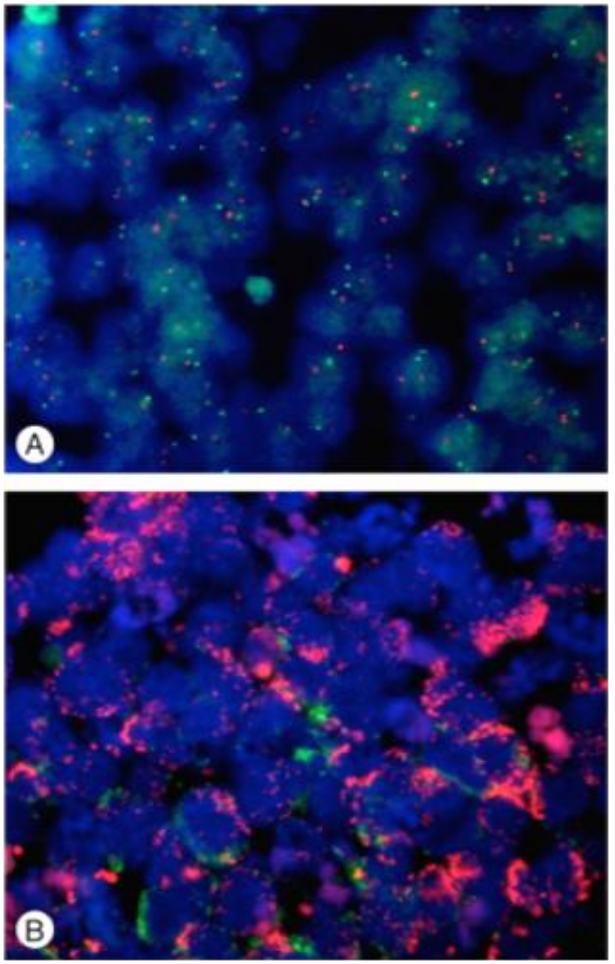
- Classification des maladies
- **Altérations moléculaires observées en pathologie**
  - Single Nucleotide Variant (SNV)
  - Petites insertions et délétions
  - Délétions
  - Duplications
  - Inversions
  - Translocations
  - **Copy Number Alterations (CNA)**

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**

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

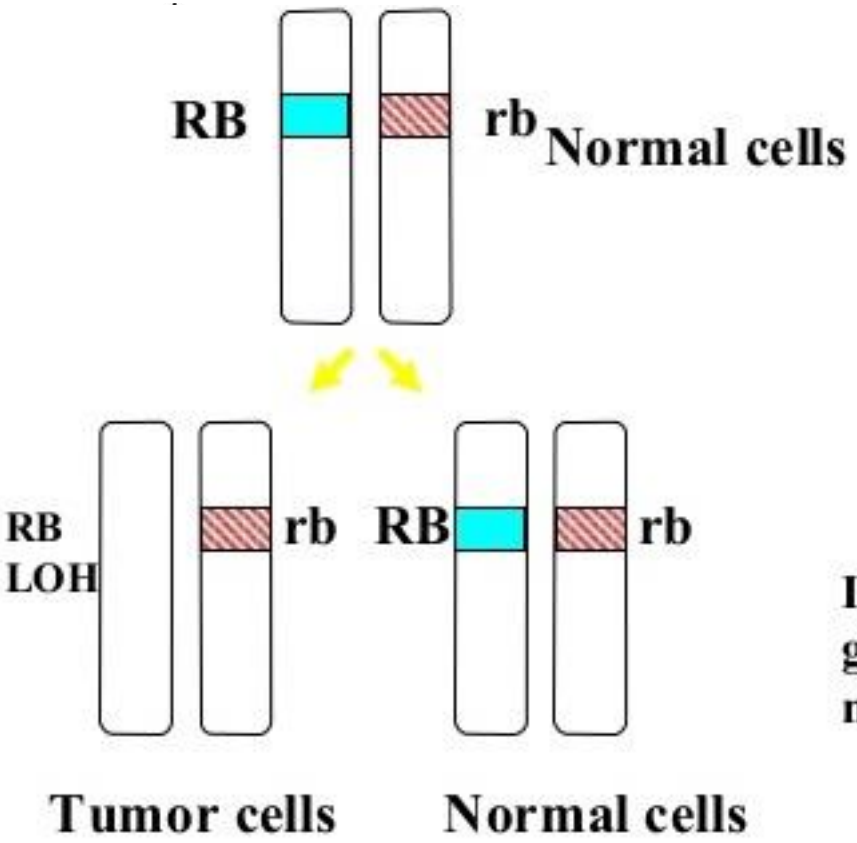


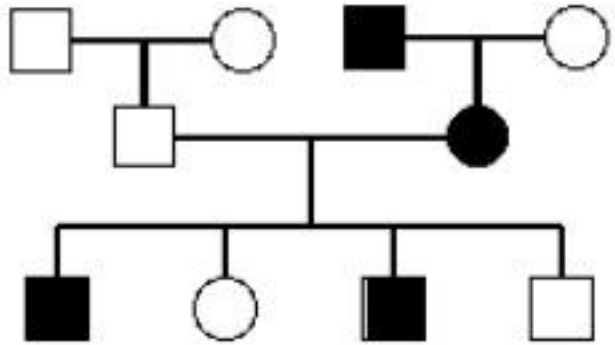
Neuroblastome : Amplification de MYC

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
- **La plupart des maladies sont multifactorielles**
- **Différents mécanismes**
  - **Variants de séquence (SNV, Indels)**
  - **Variants de structure (translocation, CNV…)**
- **Responsables de pathologies chez l'Homme**
  - **Développementales**
    (malformations, retards mentaux, …)
  - **Cancers**

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

Merci de votre attention

