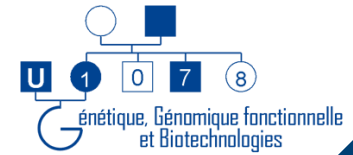




UMR 1078
*Genetics, Functional
Genomics and Biotechnology*

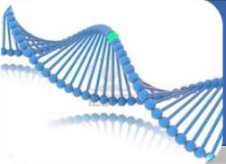


MALADIES RARES

Pr. Claude FEREC



ARS Bretagne _ 22 novembre 2019



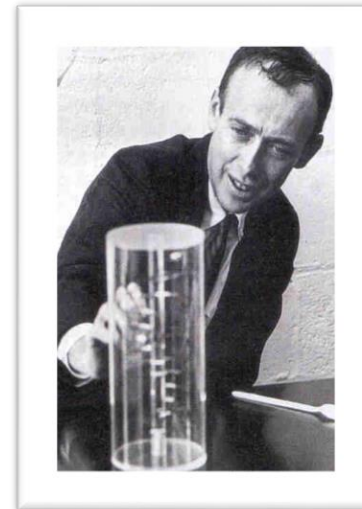
LE GÉNIE GÉNÉTIQUE



Le moine
Gregor MENDEL



1865



James WATSON
Nobel 1962

	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu	Pro Pro Pro	Ile His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val	Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

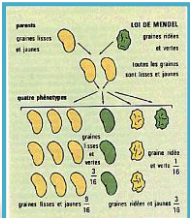
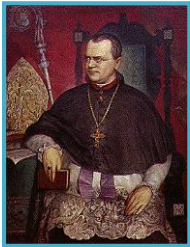
1st base

3rd base in codon

1953

LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

1865
Mendel laws



1975
Southern



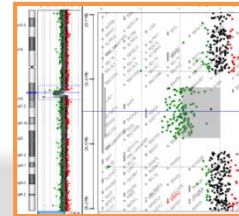
1977
Sanger



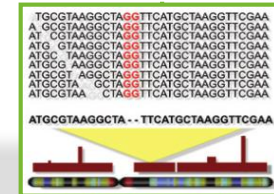
1990
Human Genome project



2003
First draft of the Human Genome



2009
New Generation Sequencing (NGS)



1865 – 1975 Pre molecular area

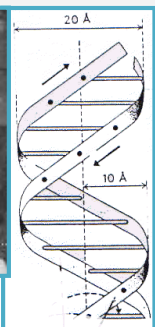
1975 – 2003 Molecular area

2004 Genomic area

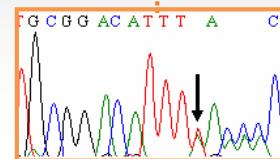
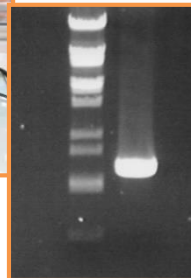


1953

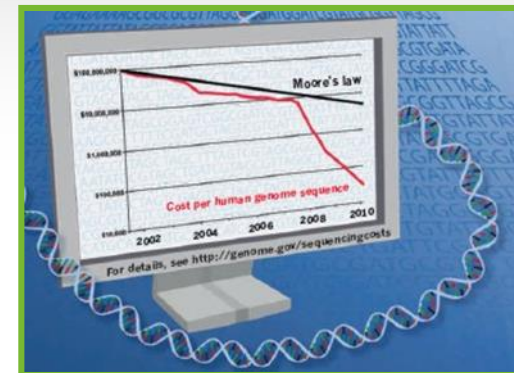
DNA structure
Watson Crick

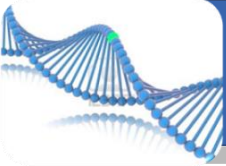


1985
PCR



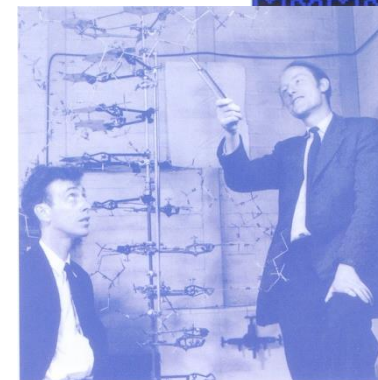
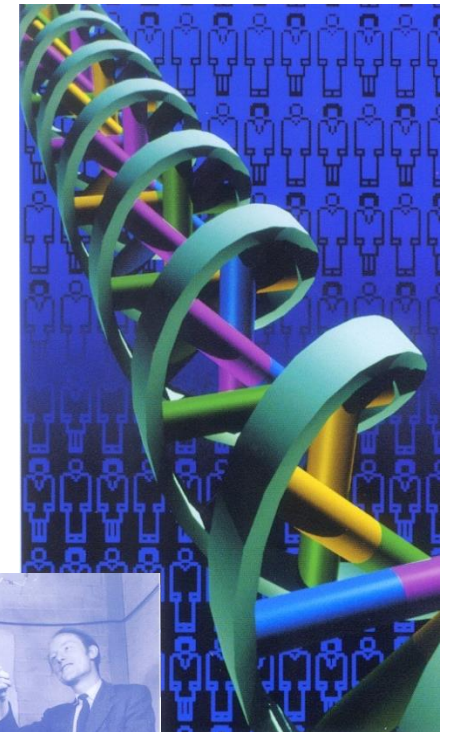
1993
Automated sequencer





LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

- ▶ L' avènement du génie génétique
 - Compréhension des maladies
 - Amélioration du traitement
 - Prévention des maladies
- ▶ La découverte de l' ADN
 - Travaux d' Avery (1944)
 - Double hélice (Watson /Crick 1953)

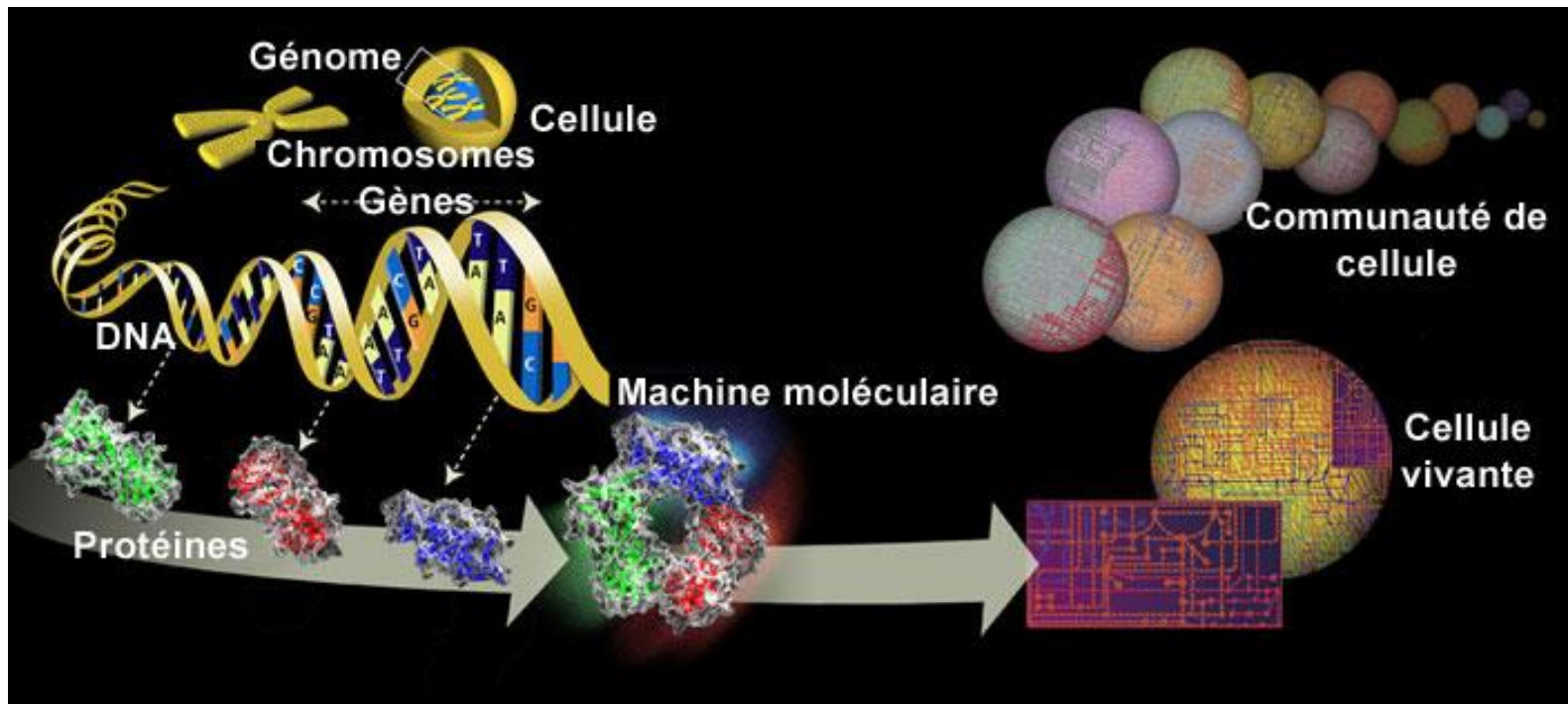


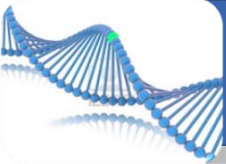
*James Watson et Francis Crick.
Découverte de la structure de l'ADN
en 1953*

Double hélice de l'ADN

LE GÉNOME HUMAIN

- 20 000 gènes codant des protéines ,7000 gènes responsables de maladies
- 42 millions de Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)
- 2 % du génome est codant
- 3 milliards de paires de bases





Les maladies rares

Chiffres clés

7000

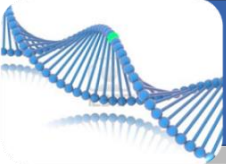
maladies rares

3 millions

patients atteints
d'une maladie rare
en France

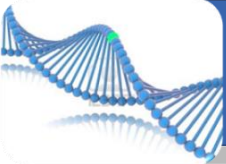
3200

gènes identifiés
responsables
d'une maladie rare



- Comment peut-on les identifier?
- Que peut-on en attendre?
 - En terme de diagnostic
 - De traitement





Du gène à l'exome

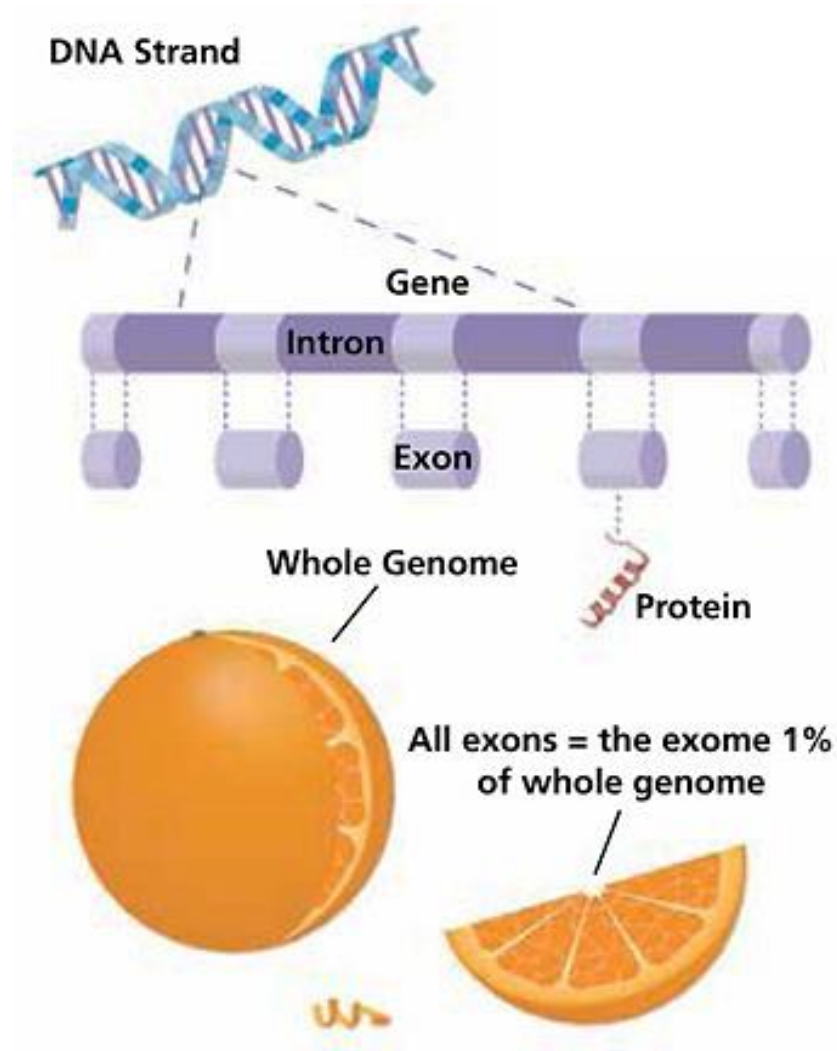
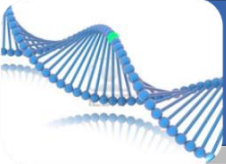
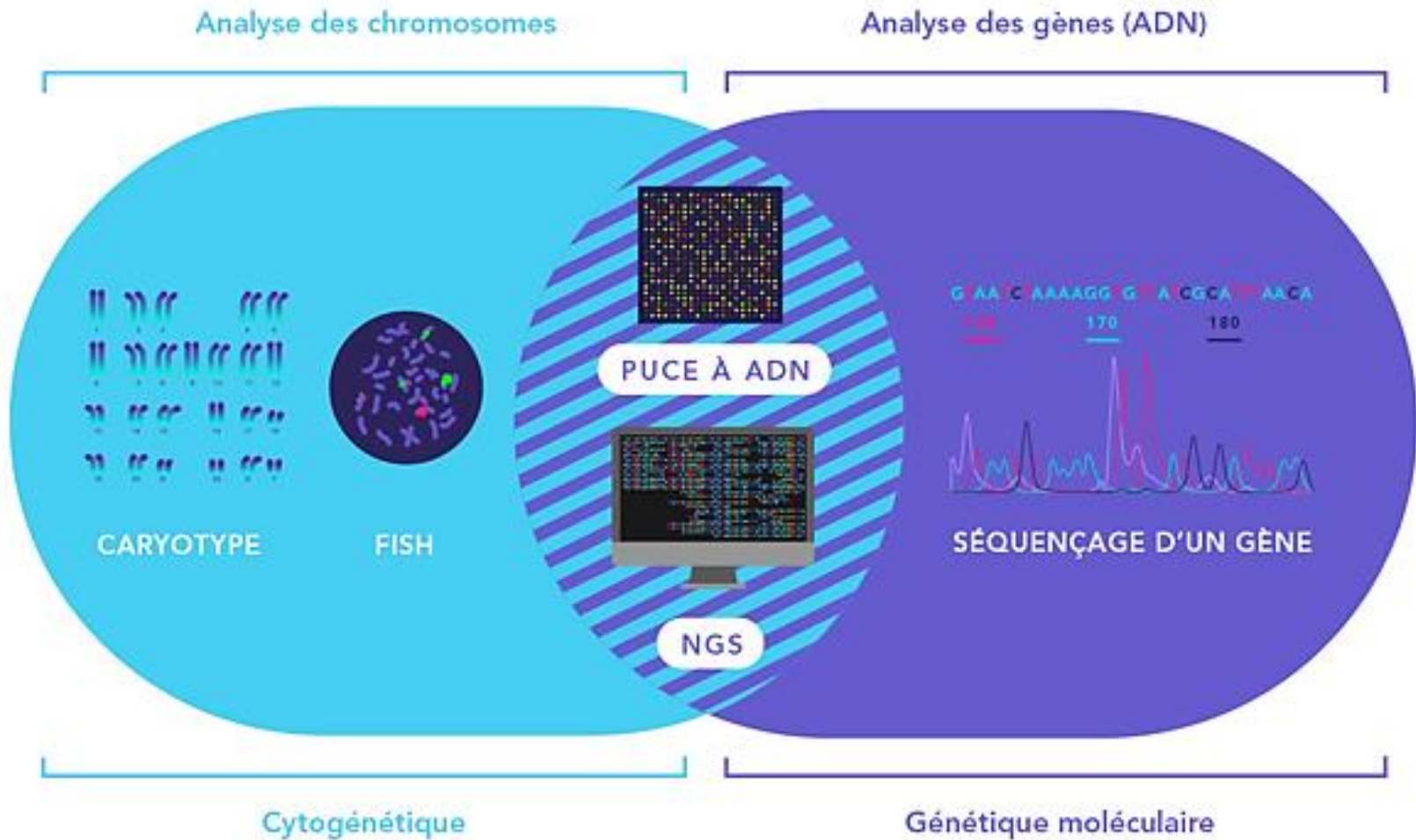
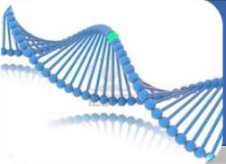


ILLUSTRATION BY MEAHGAN HARRIGAN

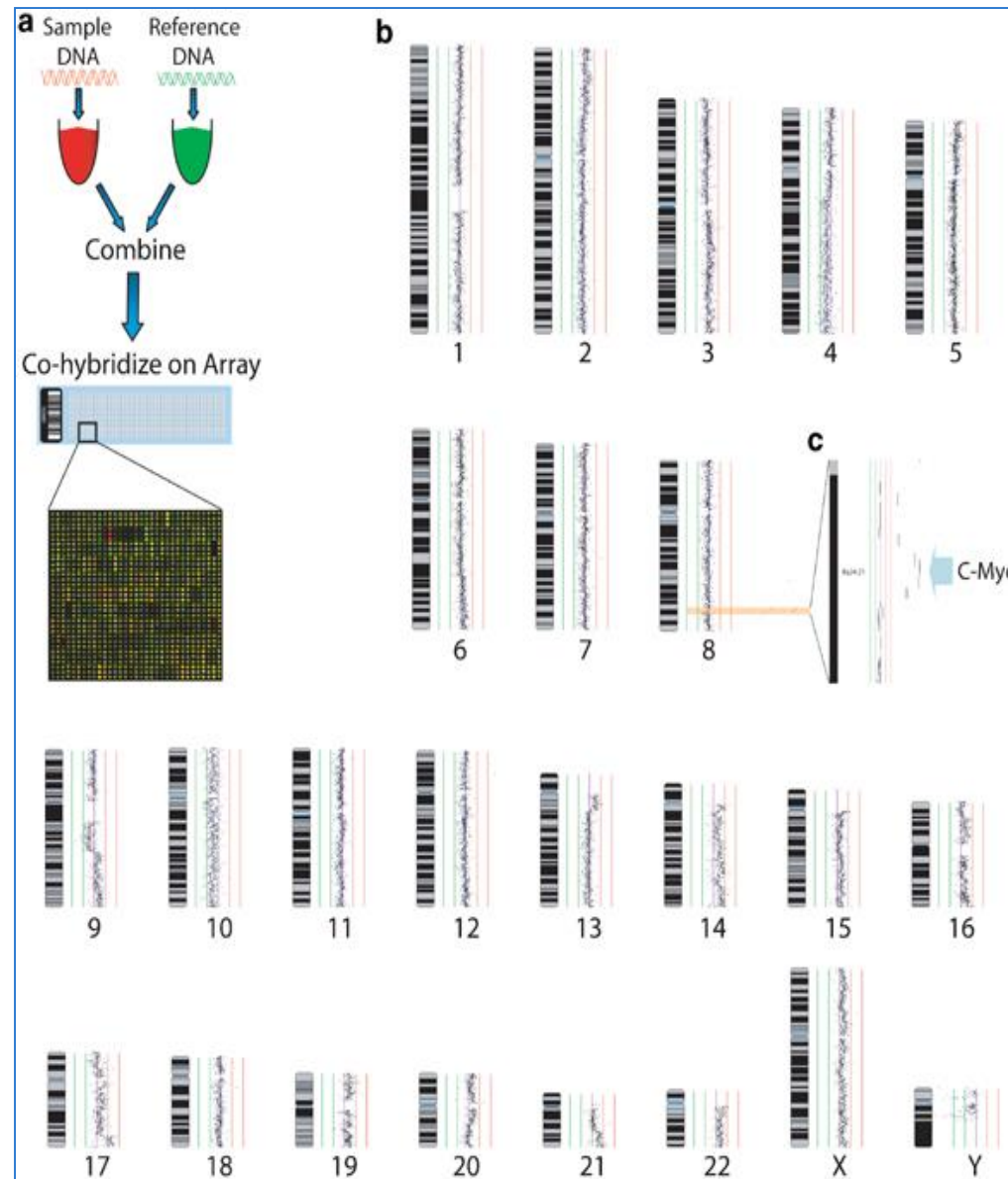


Les évolutions techniques

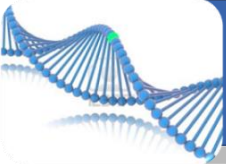




RÉARRANGEMENTS GÉNOMIQUES

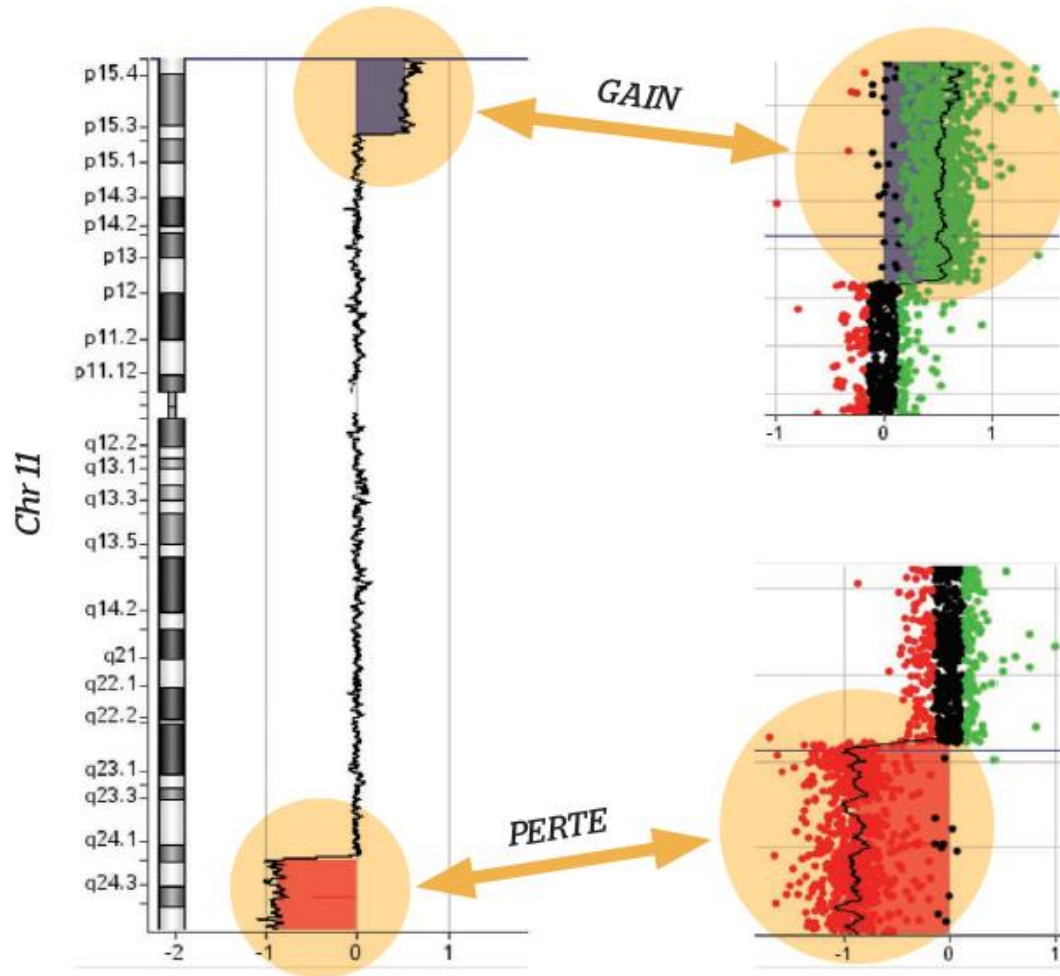


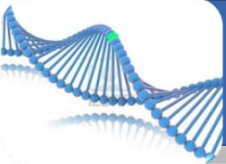
- Principe de la CGH array
- Mélange d'un ADN témoin et d'un ADN à étudier marqués différemment (Cy3/Cy5)



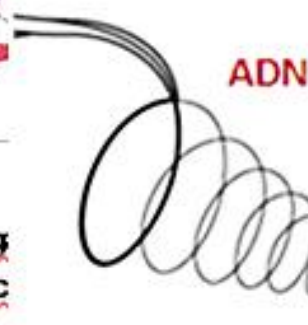
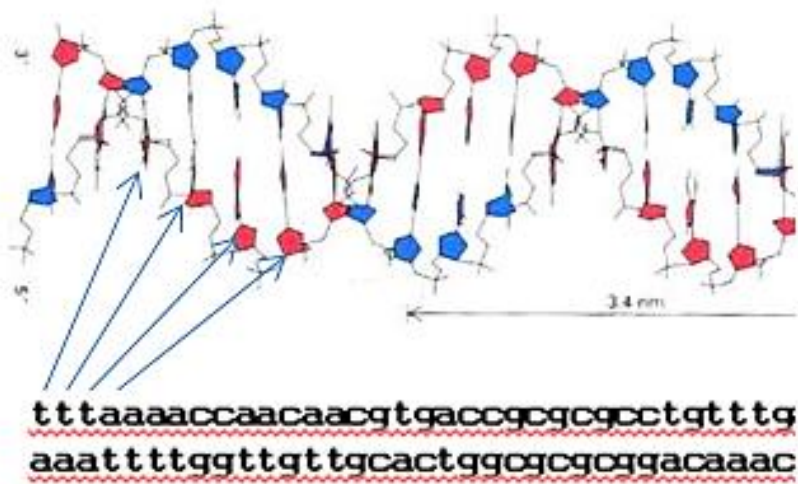
Les variations du nombre de copies

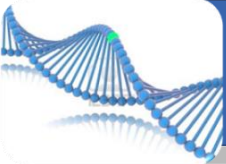
Image de CGH-array du chromosome 11 présentant un gain (duplication) en vert et une perte (délétion) en rouge.





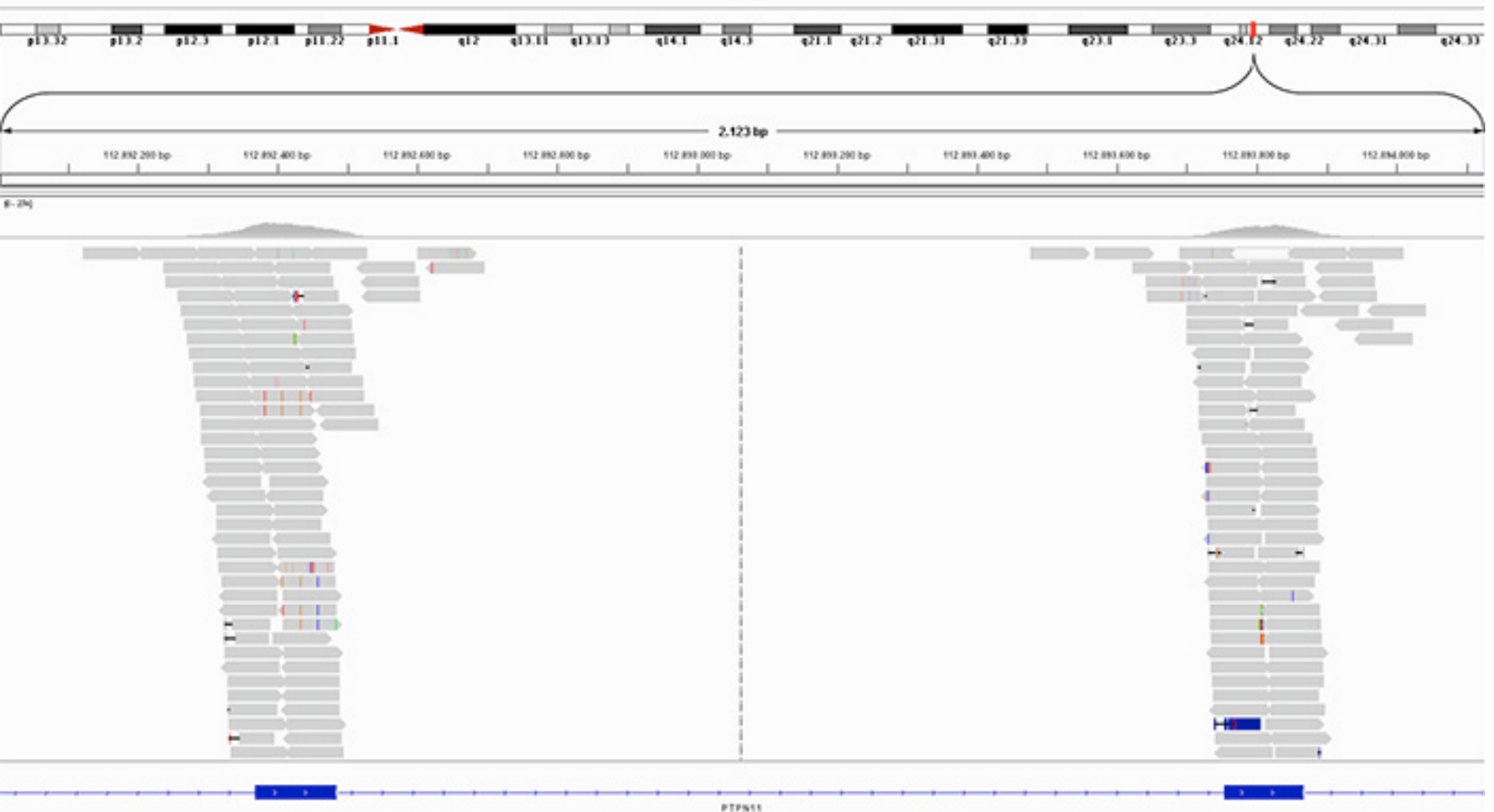
Le séquençage de nouvelle génération

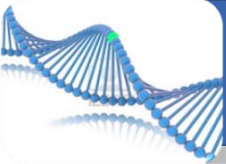




Analyse d'exome

Chromosom 12

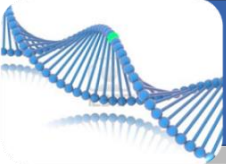




▶ Yoan C.. Né en mars 89 ,suivi depuis trente ans

- Encéphalopathie convulsivante sans étiologie précise
- Microcéphalie relative
- Ne s'exprime pas oralement
- Propreté diurne acquise
- Clinique: prognathisme ,fentes palpébrales en bas et en dehors.

- Yoan revu en 2017 en consultation de génétique ,les parents très demandeurs de pousser les investigations étiologiques d'autant que sa sœur de 18 ans se pose des questions vis à vis de sa future descendance



▶ Yoan C... reprise des explorations génomiques

- CGH array négative ..
- Panel de 500 gènes de DI :
- Variant :c.1733 G/A dans le gène TCF4 apparu de novo
- Les mutations de TCF4 sont associées au syndrome de Pitt-Hopkins caractérisé par des troubles psychomoteurs précoces et sévères ,une hypotonie,une marche acquise tardivement,une absence de langage ,une microcéphalie ,un retard de croissance post –natal et des crises d'épilepsie.



**Merci pour
votre attention**



UMR 1078

*Génétique, Génomique
Fonctionnelle et Biotechnologies
Brest*