



UMR 1078  
*Genetics, Functional  
Genomics and Biotechnology*



# MALADIES RARES

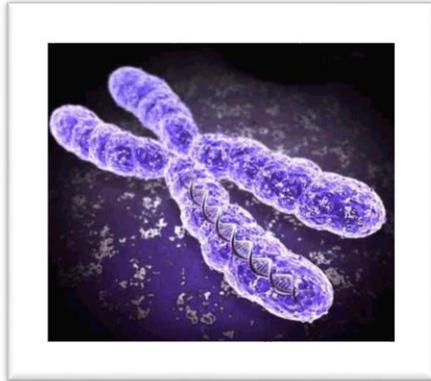
Pr. Claude FEREC



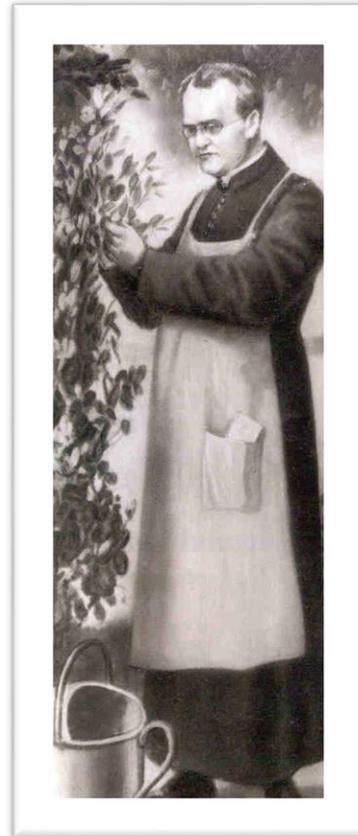
ARS Bretagne \_ 22 novembre 2019



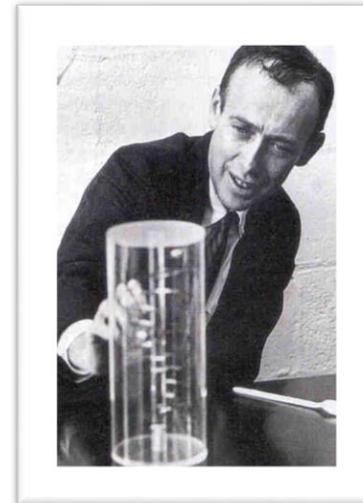
# LE GÉNIE GÉNÉTIQUE



Le moine  
**Gregor MENDEL**



**1865**



**James WATSON**  
Nobel 1962

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

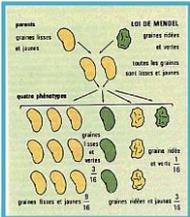
1st base

3rd base in codon

**1953**

# LE GÉNIE GÉNÉTIQUE

**1865**  
Mendel laws



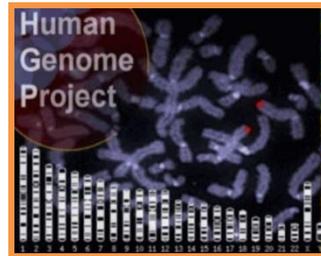
**1975**  
*Southern*



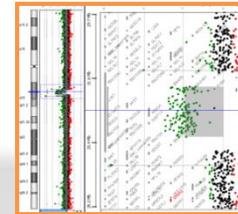
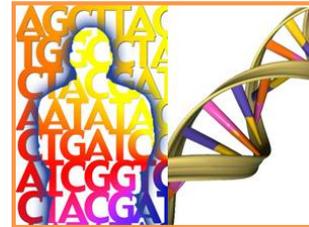
**1977**  
Sanger



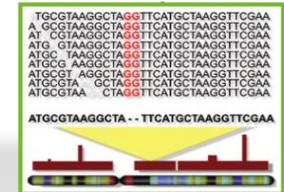
**1990**  
Human Genome project



**2003**  
First draft of the Human Genome



**2009**  
New Generation Sequencing (NGS)



1865 – 1975 Pre molecular area

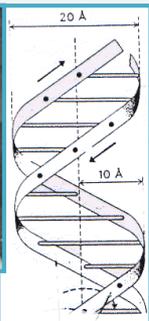
1975 – 2003 Molecular area

2004 Genomic area

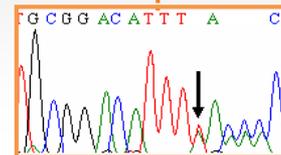
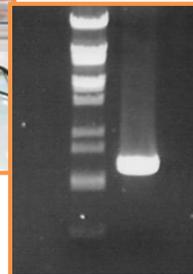


**1953**

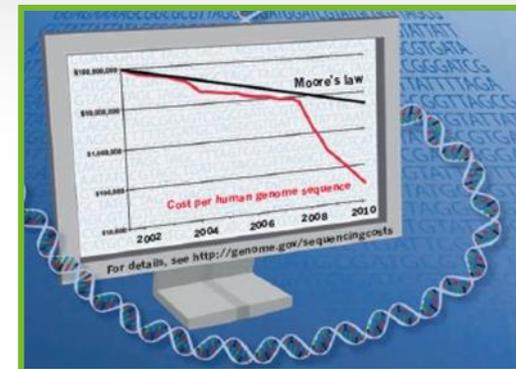
DNA structure  
Watson Crick



**1985**  
PCR



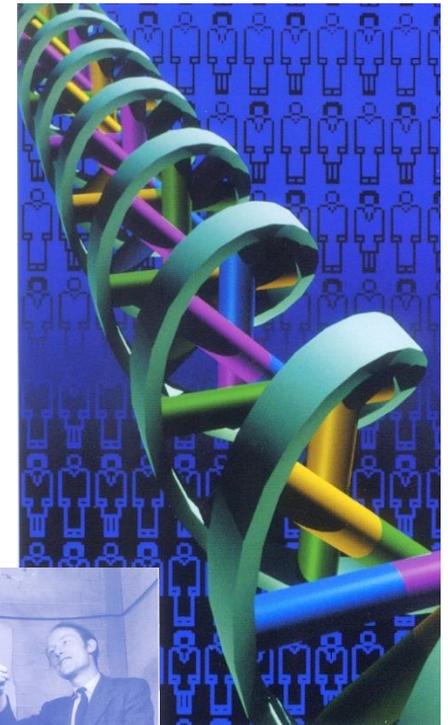
**1993**  
Automated sequencer





# 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)

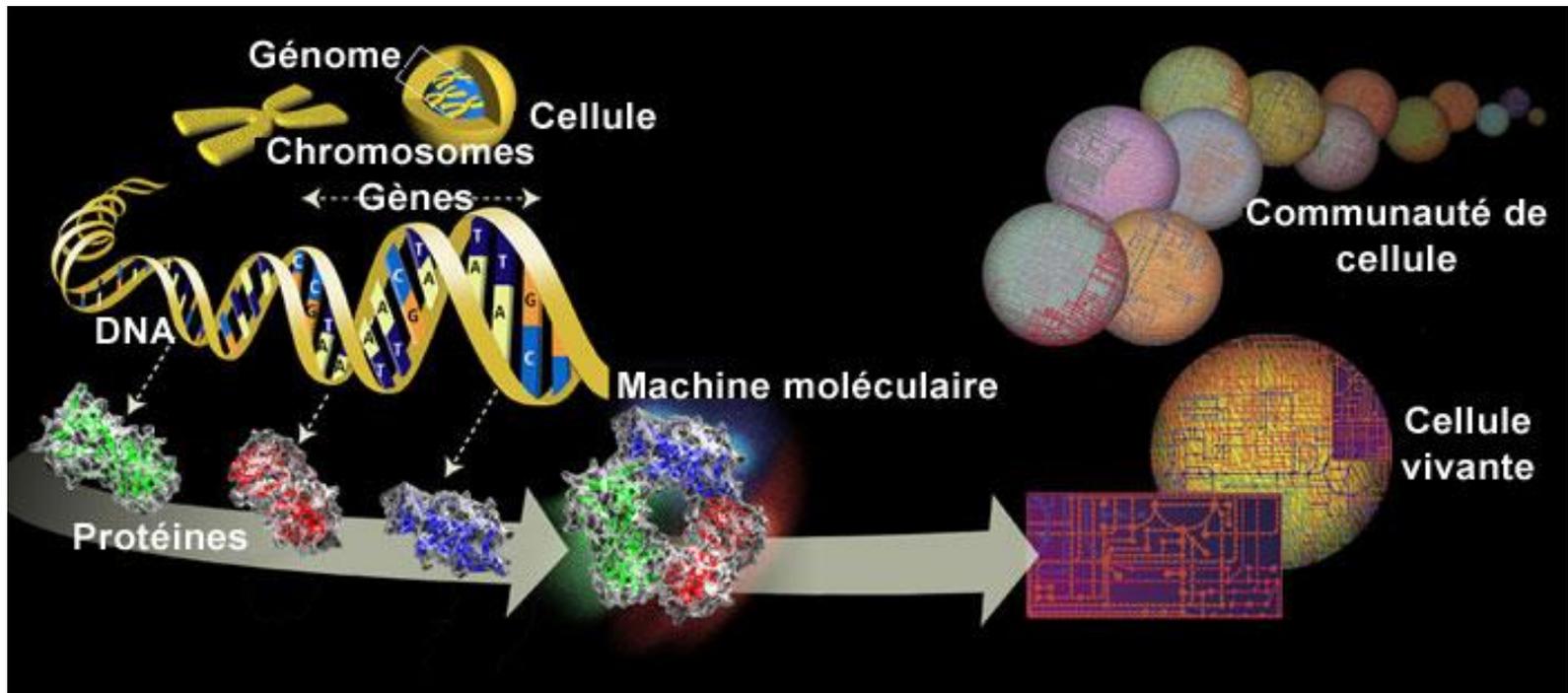


*James Watson et Francis Crick.  
Découverte de la structure de l'ADN  
en 1953*

*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**

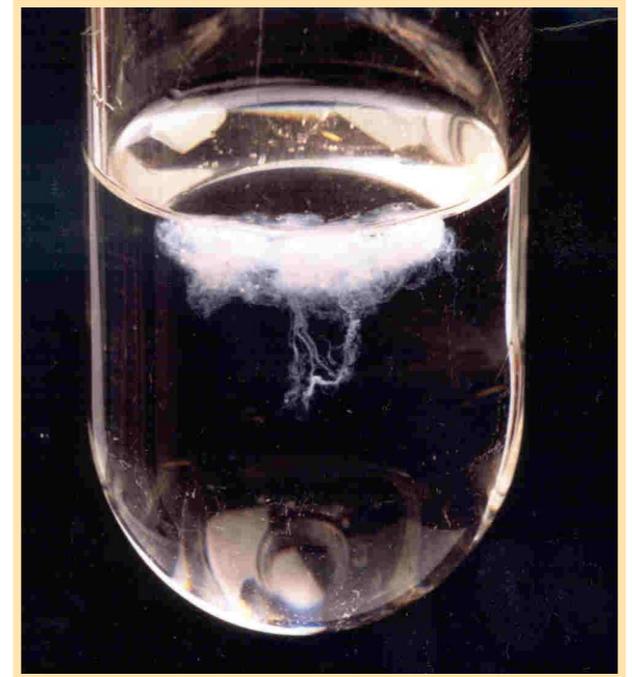
patients atteints  
d'une maladie rare  
en France

**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

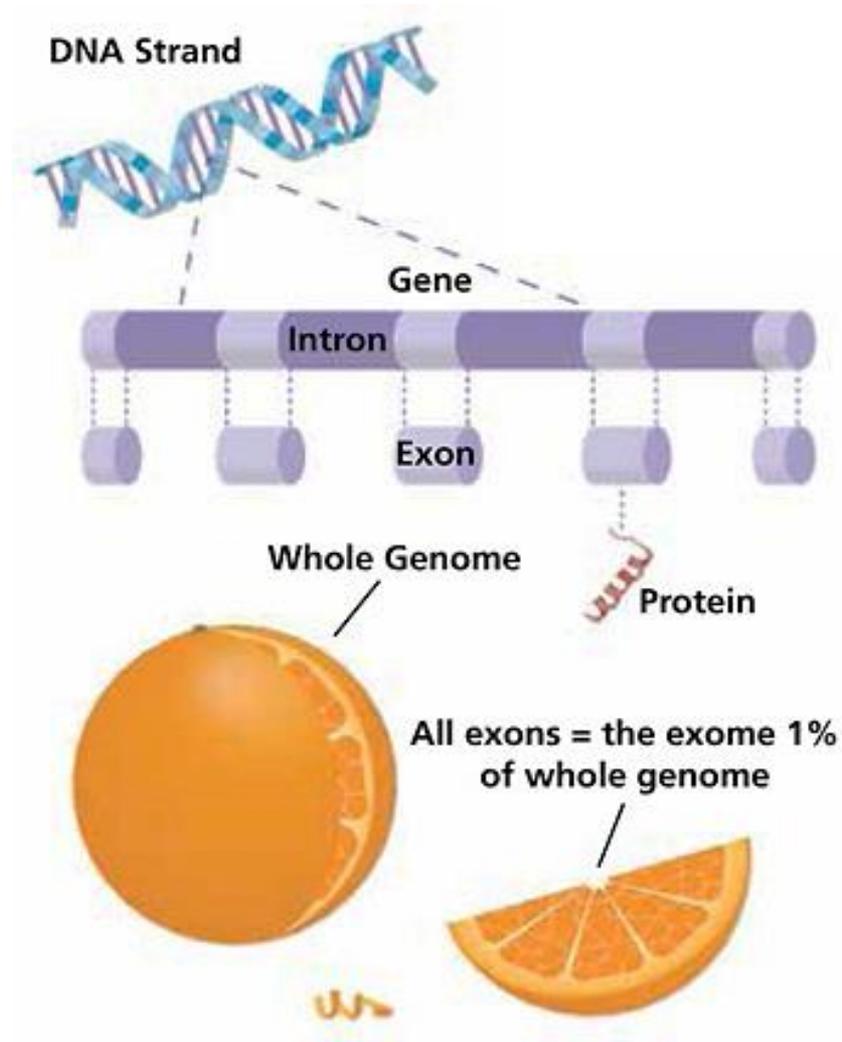
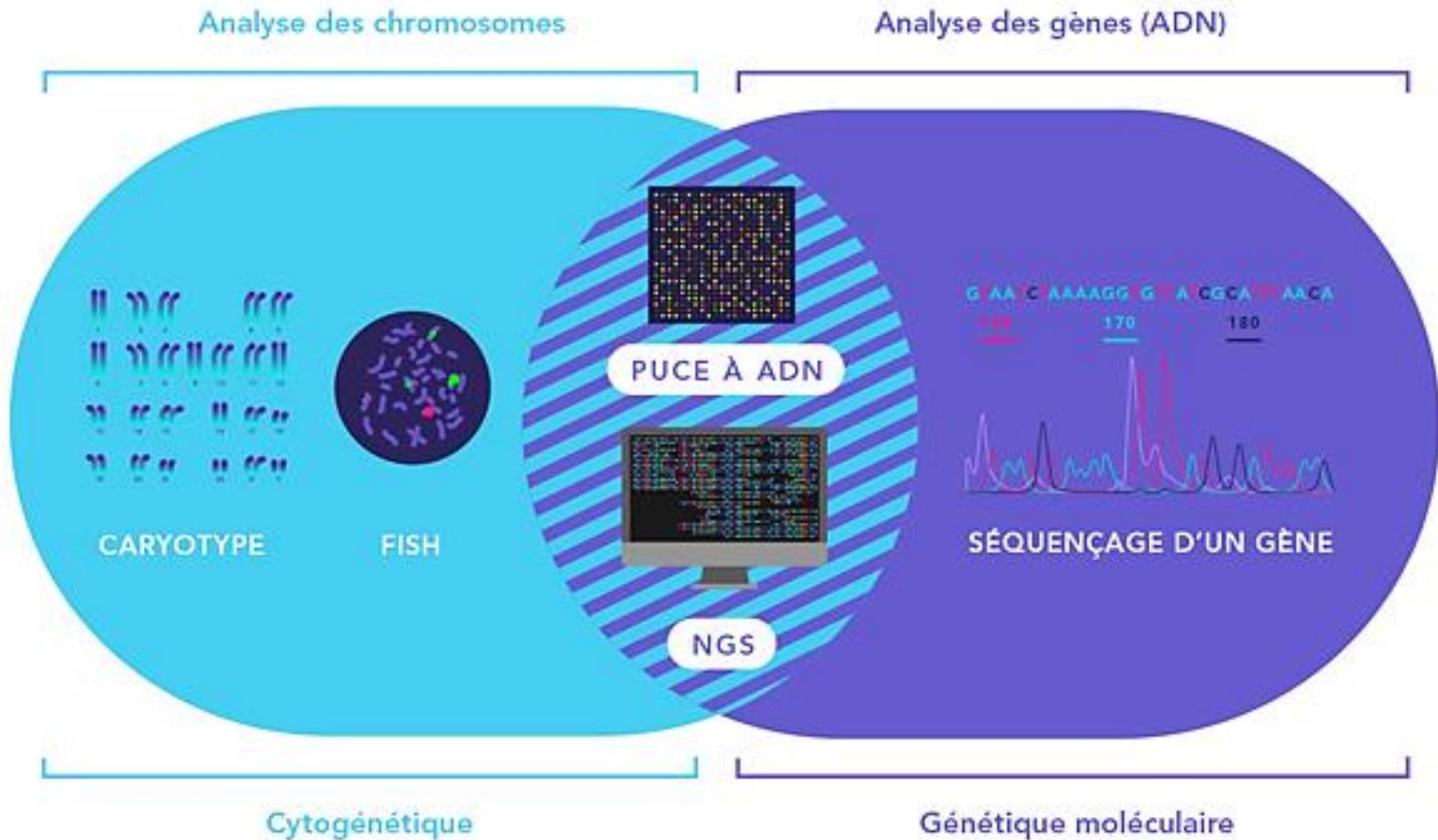


ILLUSTRATION BY MEAHGAN HARRIGAN

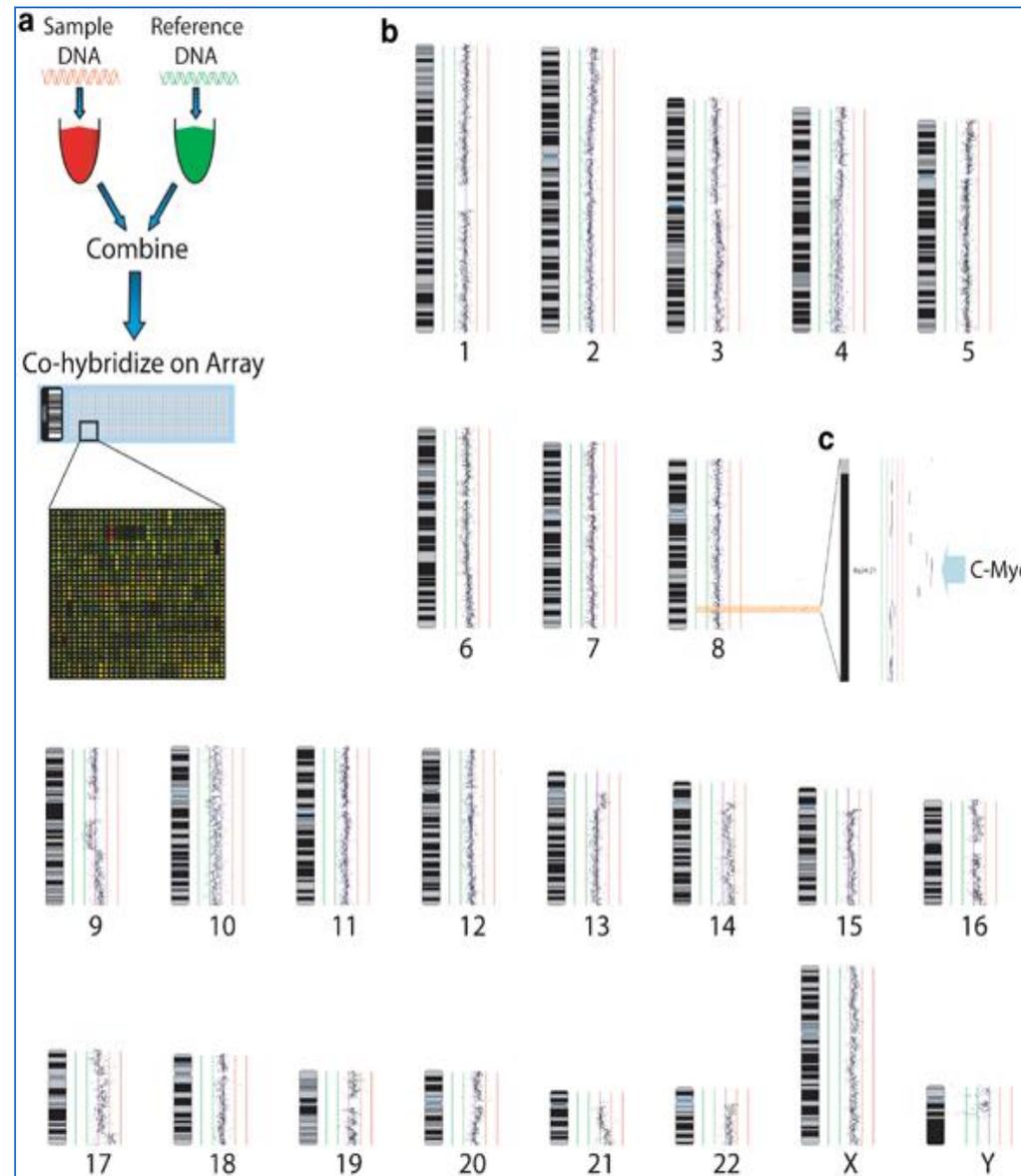


# Les évolutions techniques





# RÉARRANGEMENTS GÉNOMIQUES

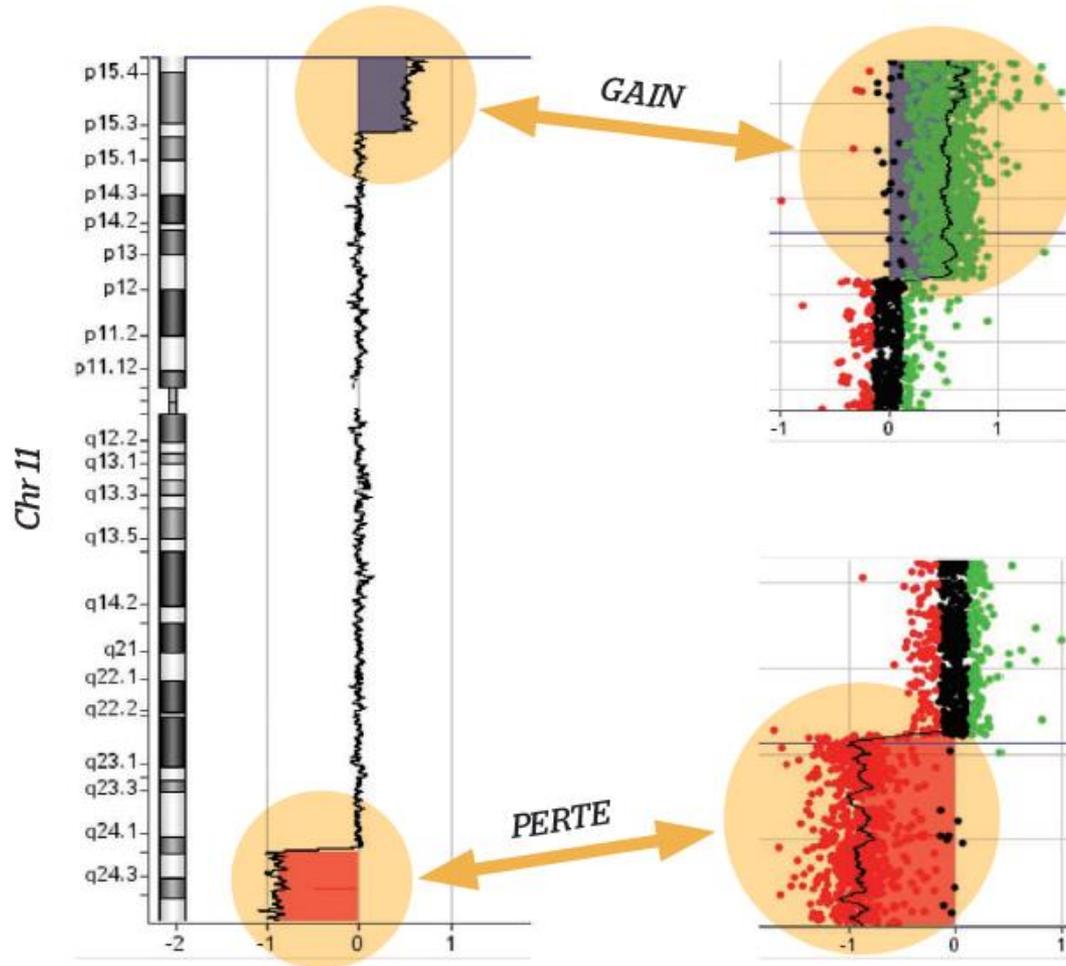


- Principe de la CGH array
- Mélange d'un ADN témoin et d'un ADN à étudier marqués différemment (Cy3/Cy5)



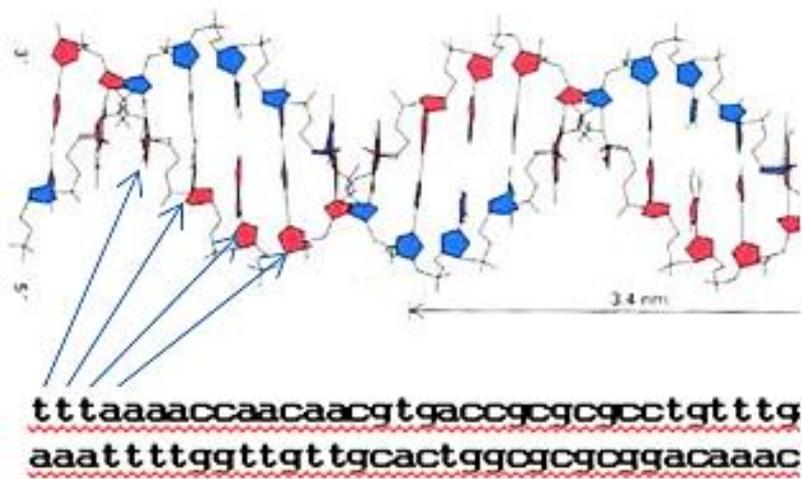
# Les variations du nombre de copies

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

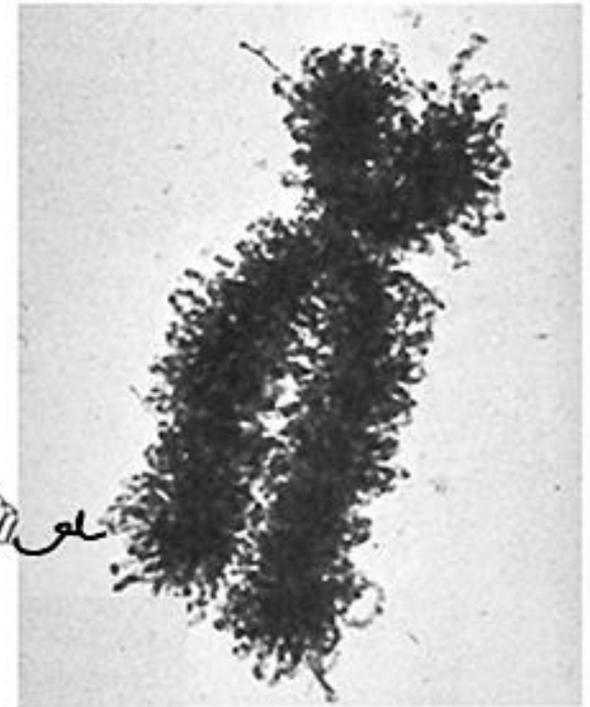




# Le séquençage de nouvelle génération



ADN





# 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*