UNITE DE GENETIQUE MEDICALE
UNIVERSITE SAINT-JOSEPH

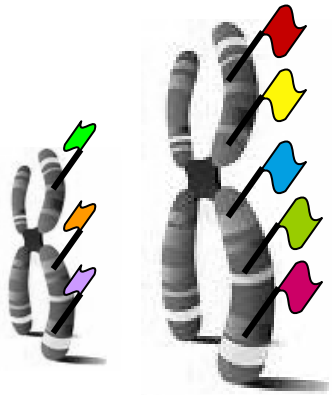
Du malade au gène:
aléas de la recherche appliquée

Eliane CHOUERY KHOURY

Journées de la recherche à l'USJ

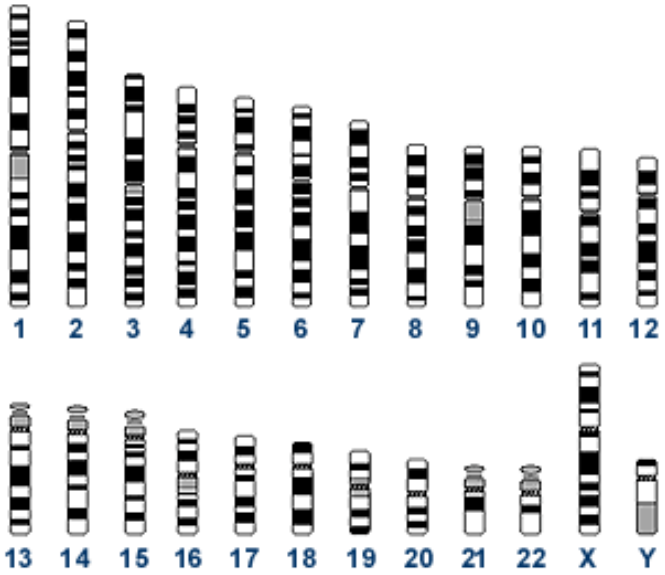
La publication académique: moyens et enjeux

03 février 2011



Génétique humaine: état des lieux

10 000 maladies identifiées



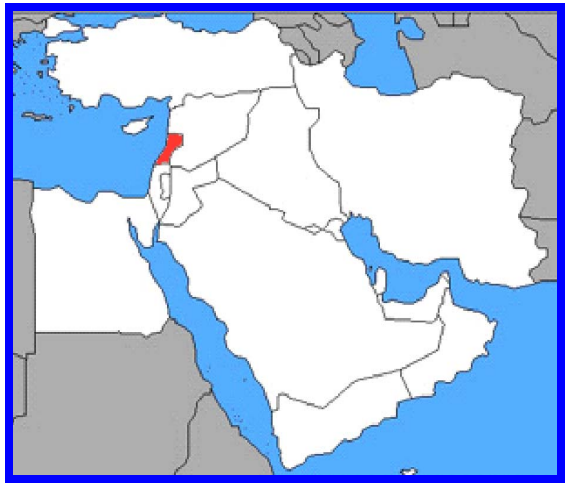
20 000 gènes estimés

~ 2000 gènes localisés

~7 072 gènes identifiés

"Connecting phenotype with genotype is the fundamental aim of genetics"

L’Unité de Génétique Médicale (UGM)



Le mariage entre apparentés

- **Fréquence accrue de maladies génétiques**
- **Apparition de maladies rares et « privées »**
- **Niveau élevé de morbidité et de mortalité en bas âge**

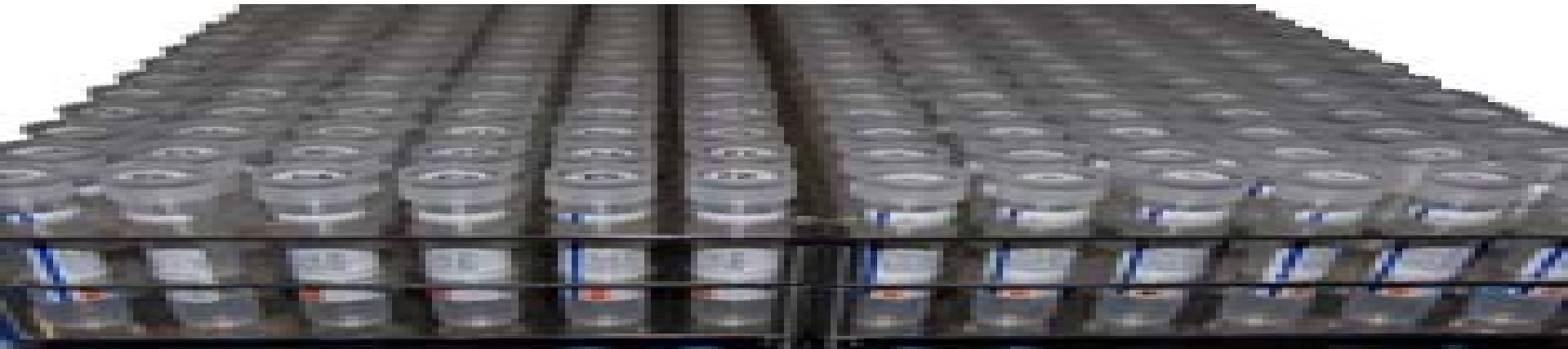
57,7% en Arabie Saoudite
54,4% au Koweït
51,25% en Jordanie
50,5% aux Emirats Arabes Unis
33% en Egypte
33% en Syrie
25% au Liban

T'as pas reçu mon Email ?...

La DNAthèque de l'UGM

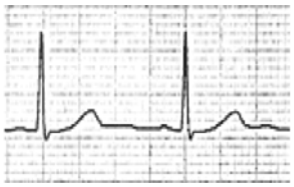
ADNs des patients atteints de maladies héréditaires rares et de leurs apparentés

Identifier le gène responsable de la maladie en question



Le clonage positionnel

Patient



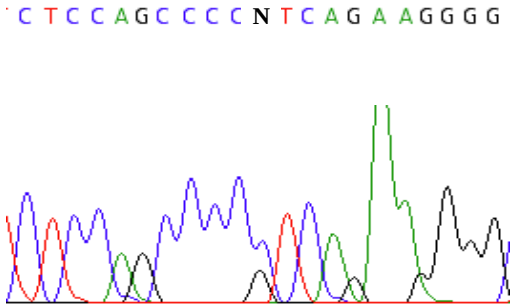
Extraction ADN

Analyse de liaison

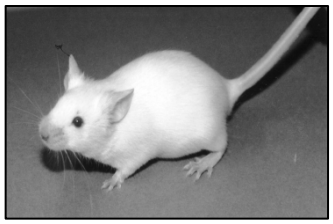
Bases de données

Gènes candidats

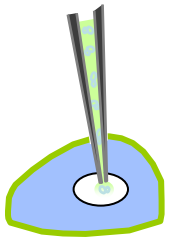
Séquençage



Physiopathologie



Tests fonctionnels



Diagnostic génétique

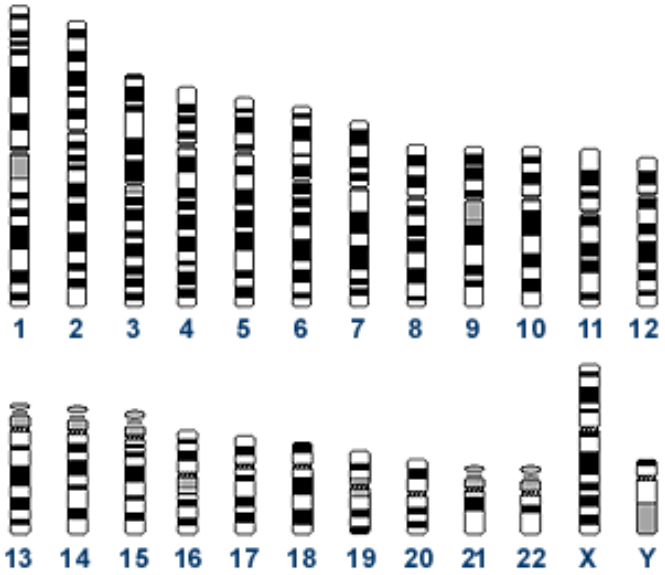
Génétique humaine: état des lieux

10 000 maladies identifiées

20 000 gènes estimés

1651 gènes localisés

~7 072 gènes identifiés



30 gènes identifiés par l'UGM

Patients atteints de maladies héréditaires

1- Gène Connu

2- Gène Inconnu

ADN du patient

Tester le gène en question

Identifier la mutation

Mutation connue

Nouvelle mutation

Donner le résultat

+

Conseil génétique

Publier la mutation

www.rmgh.org

RMGH.ORG
REVUE MÉDITERRANÉENNE
DE GÉNÉTIQUE HUMAINE
Page d'accueil
Archives
Soumission électronique
Contacts
nom d'utilisateur
enregistrer
s'identifier
(mot de passe)
S'enregistrer
Volume en cours : Volume 1 - 2010
Table des Matières
Editorial
Revue
Lettre à l'éditeur
Nouvelle
vol.1
Avril 2010
Inscription à la lettre d'information
A propos de RMGH
Recherche
Recommandations aux auteurs
Recommandations aux experts

Patients atteints de maladies héréditaires

Gène Connu

ADN du patient

Tester le gène en question

Identifier la mutation

Mutation connue

Donner le résultat

+

Conseil génétique

Nouvelle mutation

Publier la mutation

Gène Inconnu

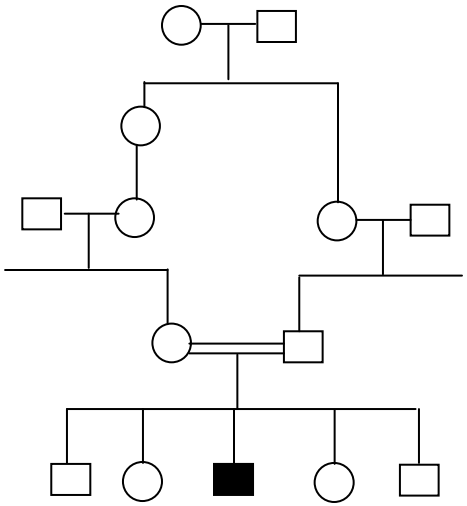
ADNs des patients/apparentés: parents, germains et collatéraux

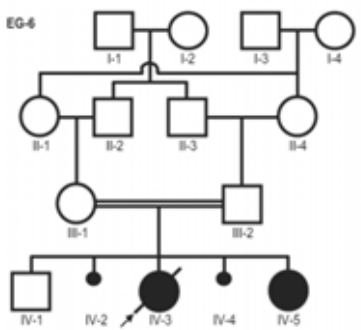
Localiser puis identifier le gène

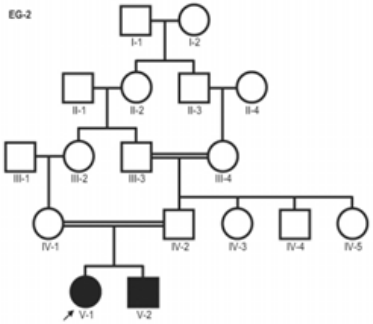
Publier le gène

Trois familles étudiées
Trois gènes identifiés

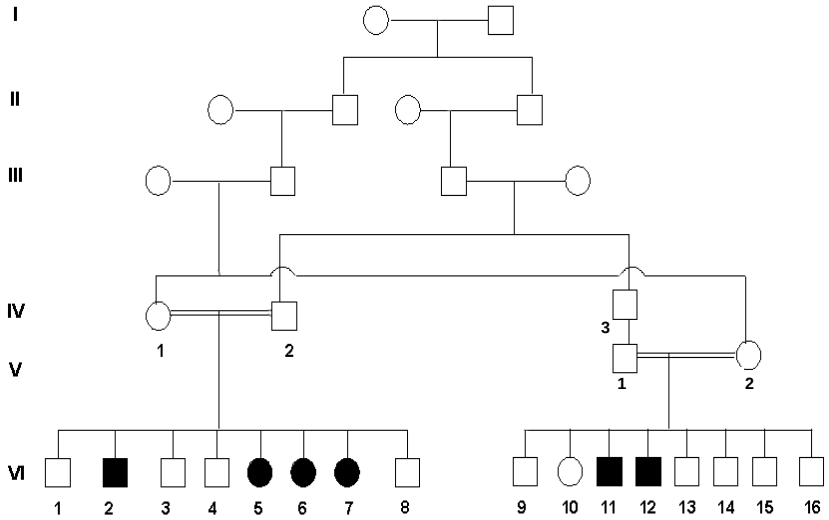
Syndrome de Waardenburg-anophtalmia







Syndrome d'Escobar



Leucodystrophie et Oligodontie

Localisation et identification du gène CHRNG responsable du syndrome d'Escobar

Le syndrome d'Escobar

- Une maladie rare autosomique récessive

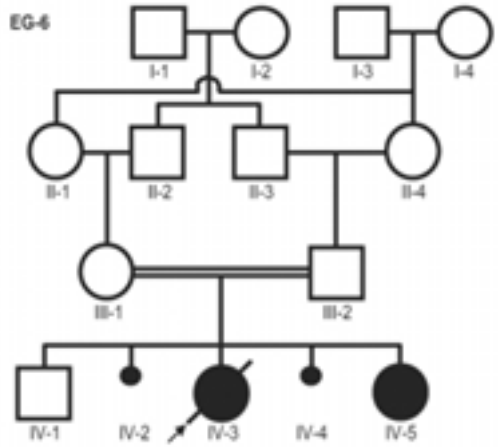
- De gros plis de la peau ou ptérygium multiples

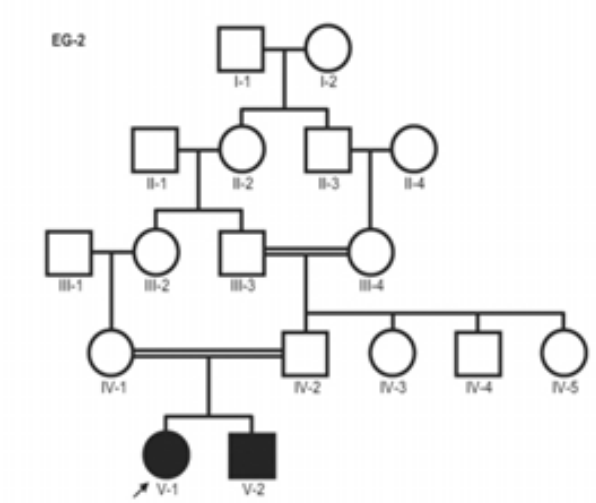
  Une déformation faciale importante

  Une arthrogrypose

  Une scoliose

Les familles libanaises d'Escobar

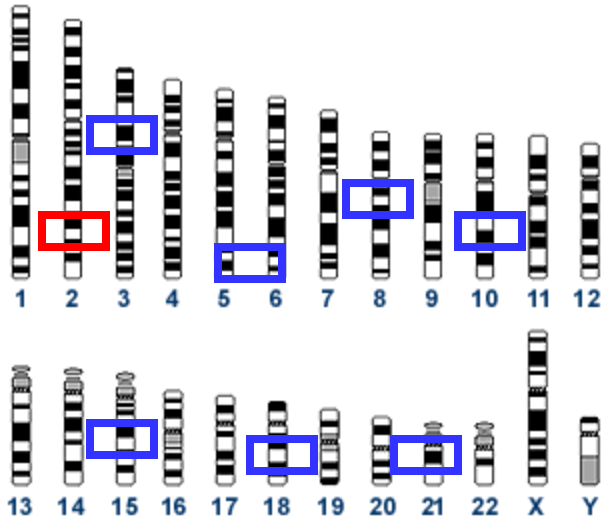


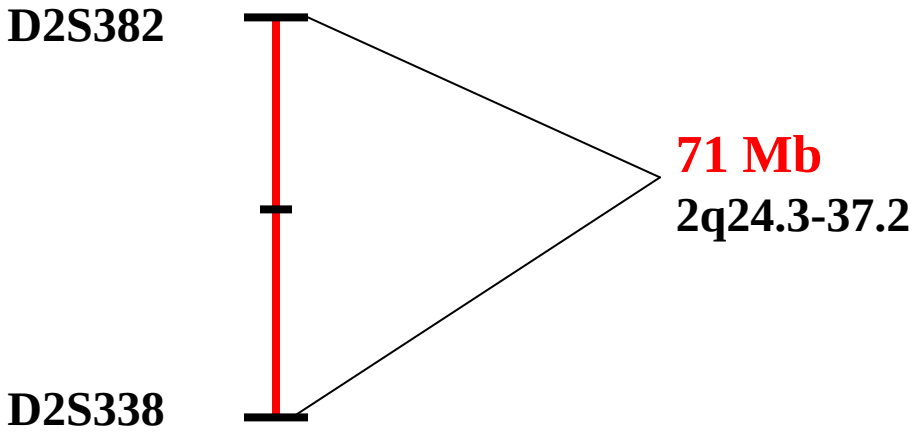


Localisation du gène d'Escobar

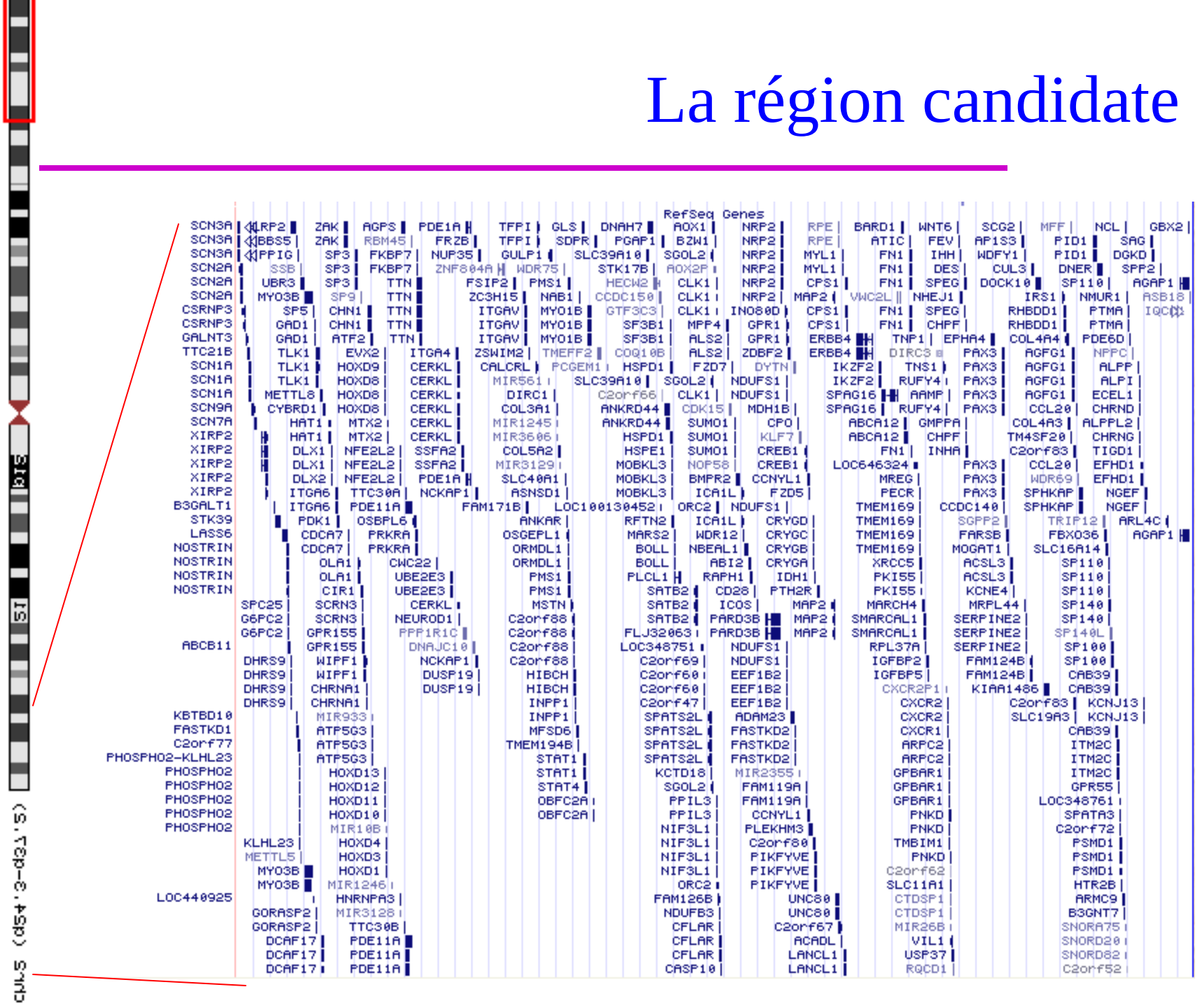
2005 : **Plusieurs** régions candidates / famille

Une région en commun sur le chromosome 2

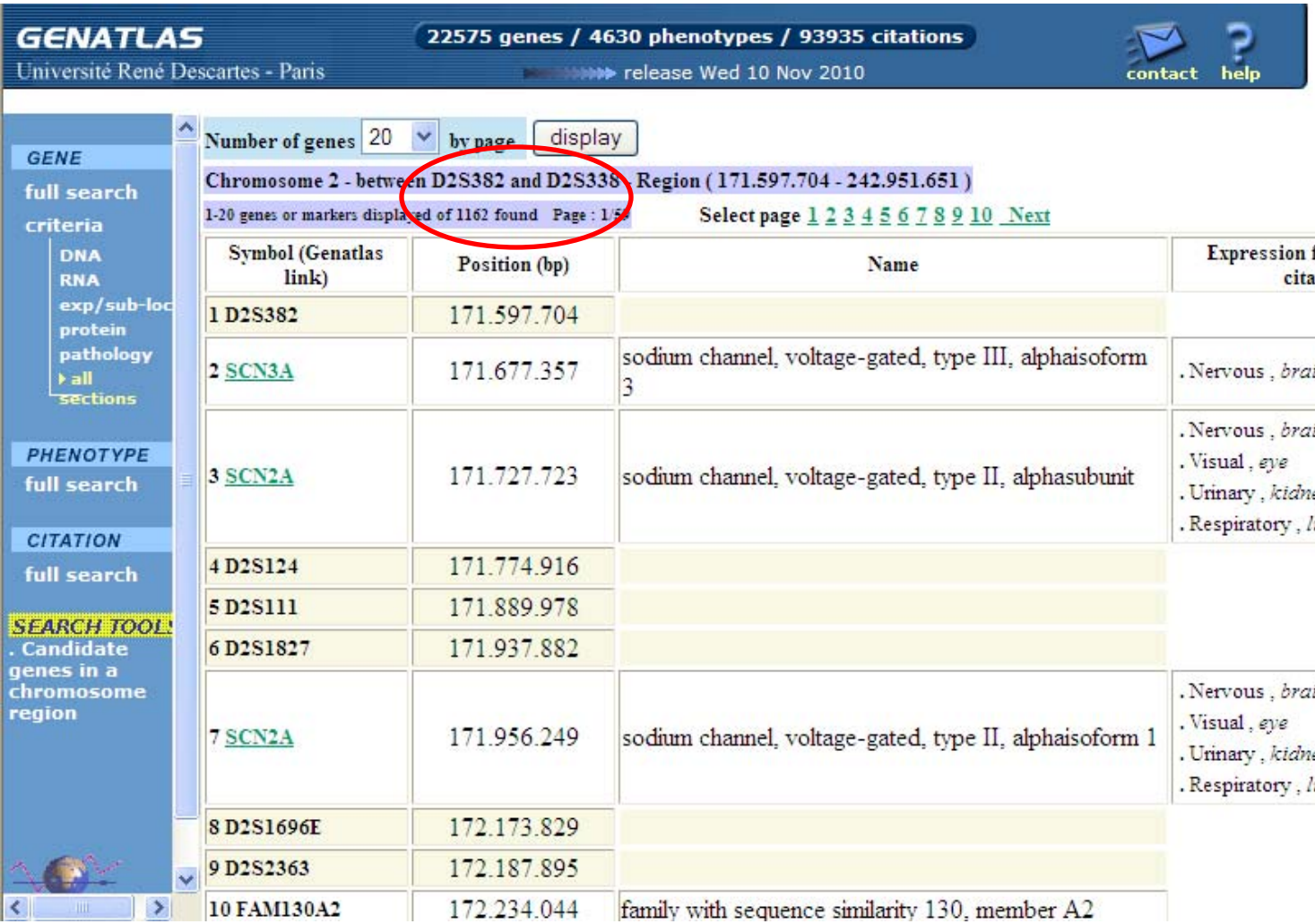




La région candidate



La région candidate



GENATLAS
Université René Descartes - Paris
22575 genes / 4630 phenotypes / 93935 citations
release Wed 10 Nov 2010
contact help

GENE
full search
criteria
DNA
RNA
exp/sub-loc
protein
pathology
all sections
PHENOTYPE
full search
CITATION
full search
SEARCH TOOL
. Candidate genes in a chromosome region

Number of genes 20 by page display

Chromosome 2 - between D2S382 and D2S338 . Region (171.597.704 - 242.951.651)

1-20 genes or markers displayed of 1162 found Page : 1/59

Select page 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Next

Symbol (Genatlas link)	Position (bp)	Name	Expression from Genatlas citations
1 D2S382	171.597.704		
2 SCN3A	171.677.357	sodium channel, voltage-gated, type III, alphaisoform 3	. Nervous , *brain*
3 SCN2A	171.727.723	sodium channel, voltage-gated, type II, alphasubunit	. Nervous , *brain* . Visual , *eye* . Urinary , *kidney* . Respiratory , *lung*
4 D2S124	171.774.916		
5 D2S111	171.889.978		
6 D2S1827	171.937.882		
7 SCN2A	171.956.249	sodium channel, voltage-gated, type II, alphaisoform 1	. Nervous , *brain* . Visual , *eye* . Urinary , *kidney* . Respiratory , *lung*
8 D2S1696E	172.173.829		
9 D2S2363	172.187.895		
10 FAM130A2	172.234.044	family with sequence similarity 130, member A2	

Localisation et Identification du gène d'Escobar

Fin 2005 :

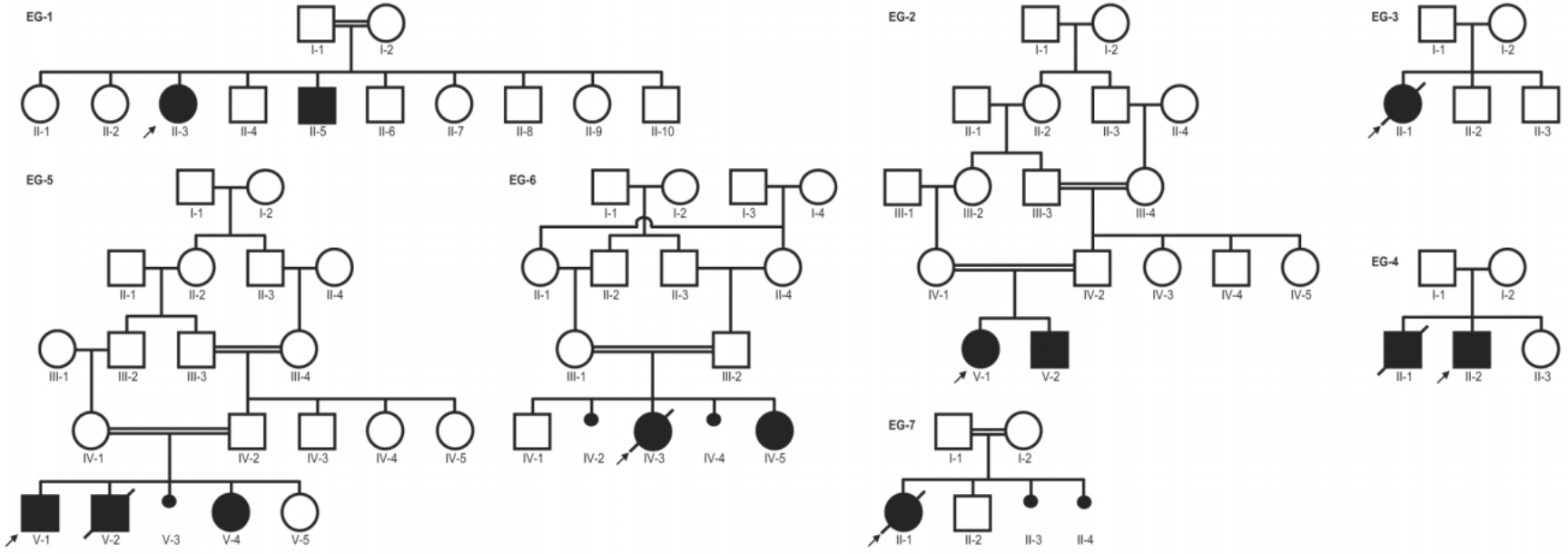
Equipe allemande: Recherche des familles atteintes d'Escobar
UGM: Pourquoi faire?
Equipe allemande: Identifier le gène responsable de cette maladie
UGM: Nous avons déjà la localisation
Equipe allemande: nous aussi!

UGM: Nous sommes sur le chromosome 2q

Equipe allemande: COLLABORONS ALORS!!!!

Localisation et Identification du gène d'Escobar

Allemagne, Liban, Oman, Turquie et la Suisse



Identification du gène CHRNG responsable du syndrome d'Escobar

ARTICLE

Escobar Syndrome Is a Prenatal Myasthenia Caused by Disruption of the Acetylcholine Receptor Fetal γ Subunit

Katrin Hoffmann, Juliane S. Müller, Sigmar Stricker, Andre Megarbane, Anna Rajab, Tom H. Lindner, Monika Cohen, Eliane Chouery, Lynn Adaimy, Ismat Ghanem, Valerie Delague, Eugen Boltshauser, Beril Talim, Rita Horvath, Peter N. Robinson, Hanns Lochmüller, Christoph Hübner, and Stefan Mundlos

The American Journal of Human Genetics Volume 79 August 2006

1st Take Home Message

Parfois le choix de collaborer peut aboutir à des résultats rapides et à des publications internationales de très haut niveau.

Mais il faut aussi savoir défendre internationalement le nom de l'UGM

*Localisation et identification du gène **** responsable du syndrome associant Leucodystrophie et Oligodontie*

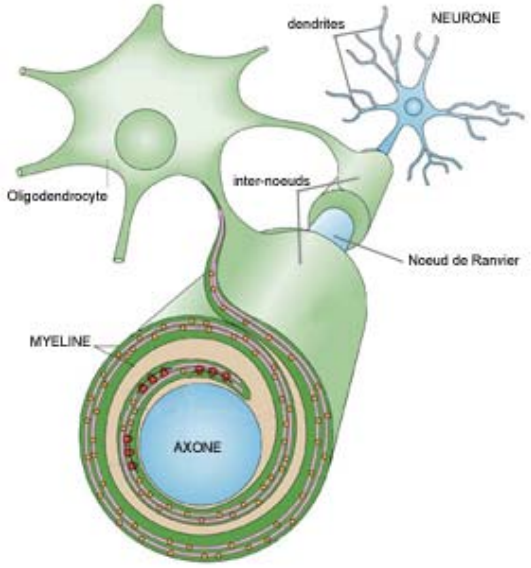
Les leucodystrophies

Maladies héréditaires orphelines affectant la substance blanche du cerveau

- Une période de développement normal
- Des signes neurologiques progressifs

(troubles des fonctions intellectuelles, sensorielles, motrices, et équilibre)

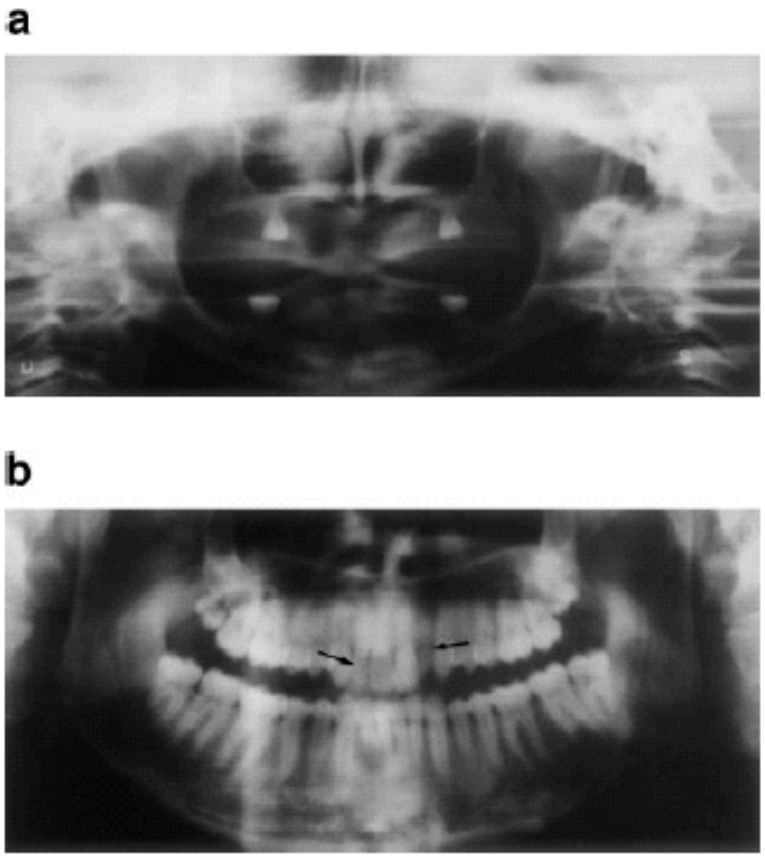
Paralysie totale, cécité, surdité,
impossibilité de parler et de s'alimenter



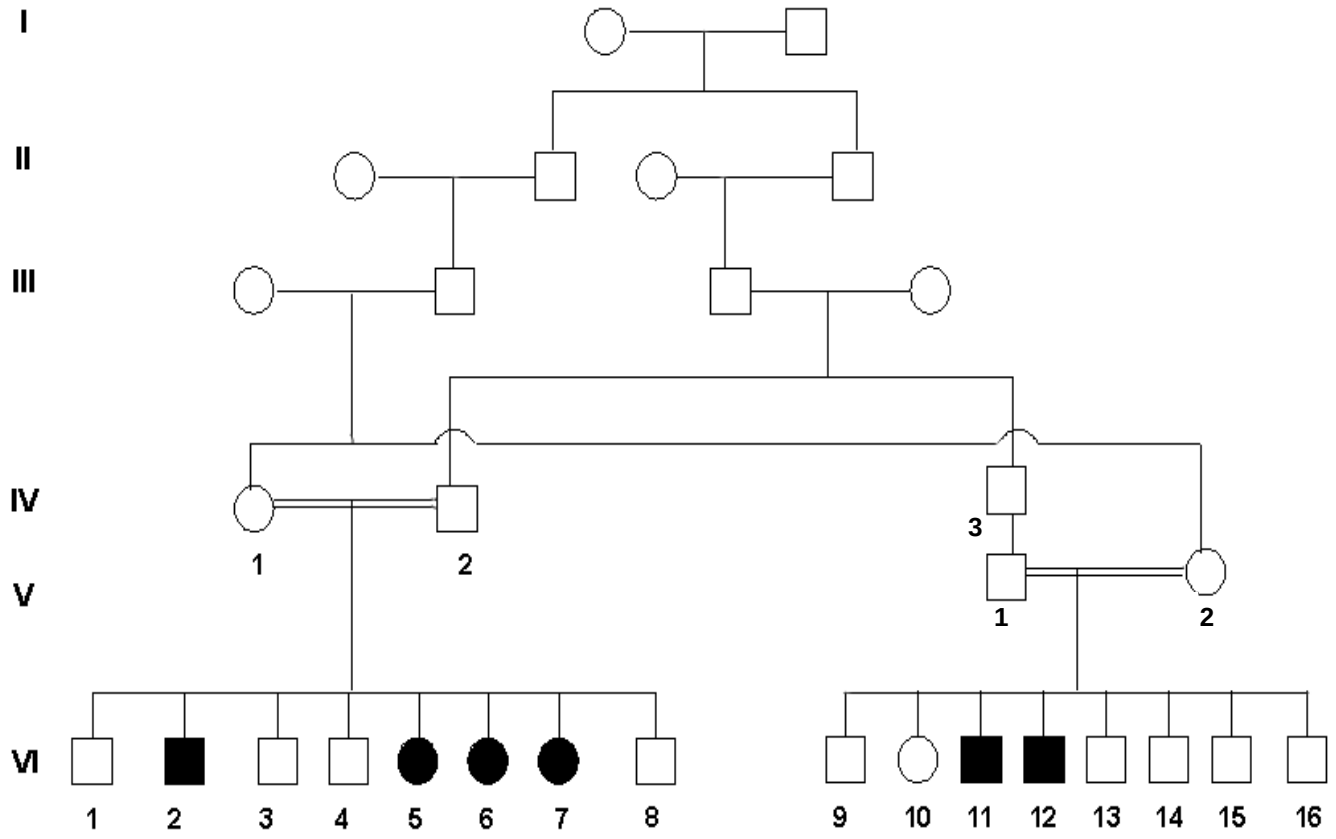
Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Neuroscience

L’oligodontie

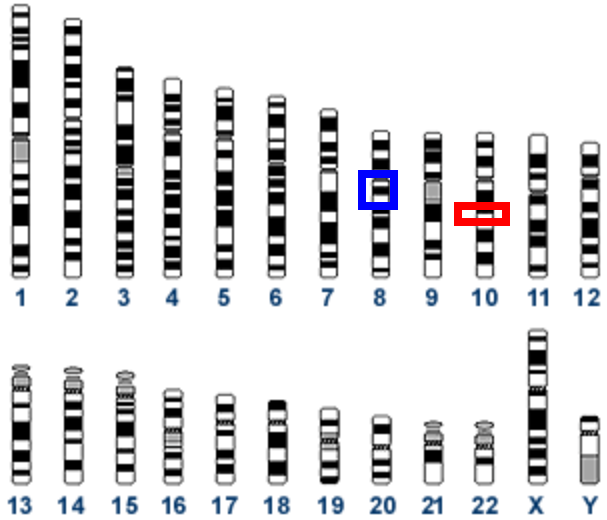
Anomalie du nombre des dents



La famille atteinte d'une leucodystrophie associée à une oligodontie



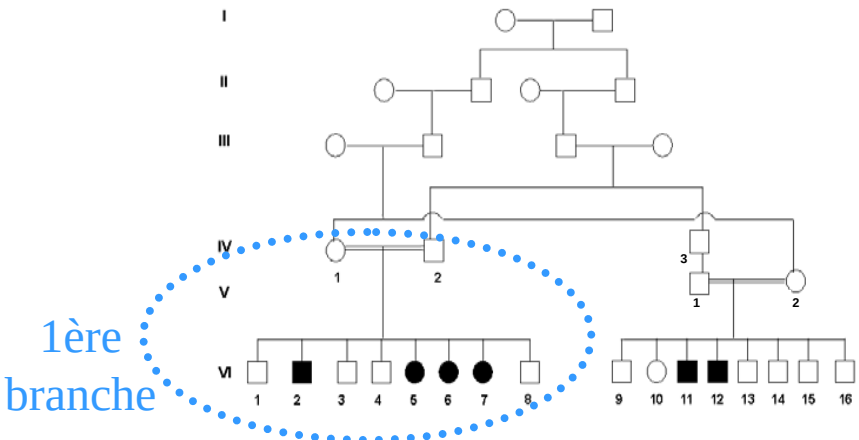
2003 : Localisation du gène *à l'aide de STR*



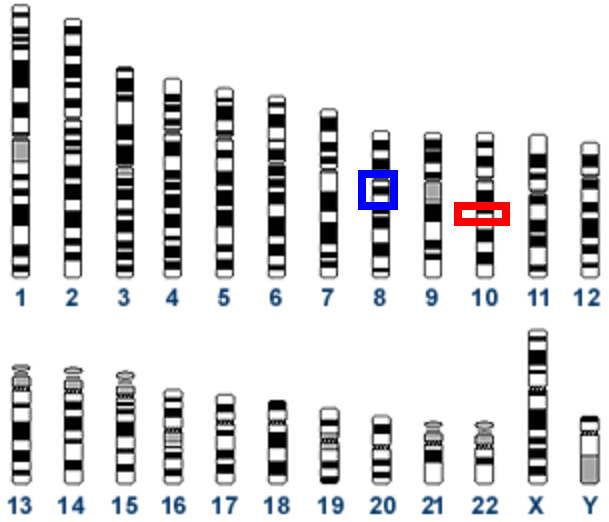
Deux régions candidates chez la 1ère branche de la famille

D8S285 en 8p12-q12.2
entre D8S505 et D8S260

D10S1686 en 10q22.1-23.33
entre D10S537 et D10S185



2003 : Localisation du gène *à l'aide de STR*



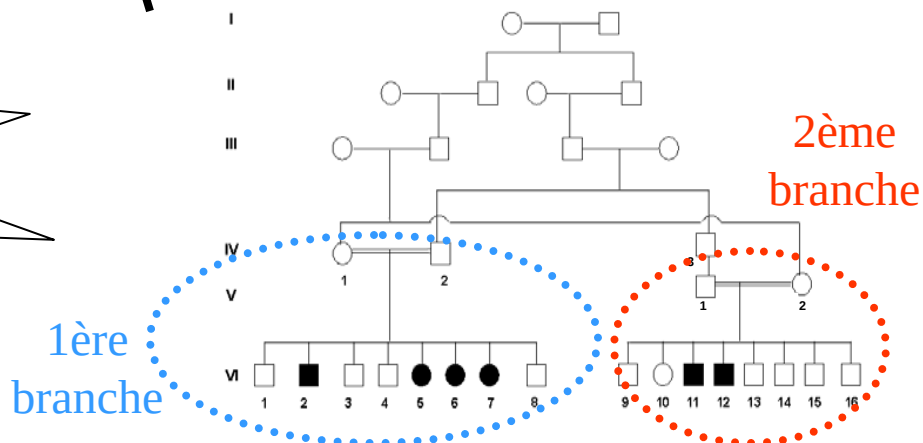
Génotypage des marqueurs D8S285 et D10S1686

pour les ADNs de la 2ème branche de la famille

D8S285 en 8p12-q12.2
entre D8S505 et D8S260

D10S1686 en 10q22.1-23.33
entre D10S537 et D10S185

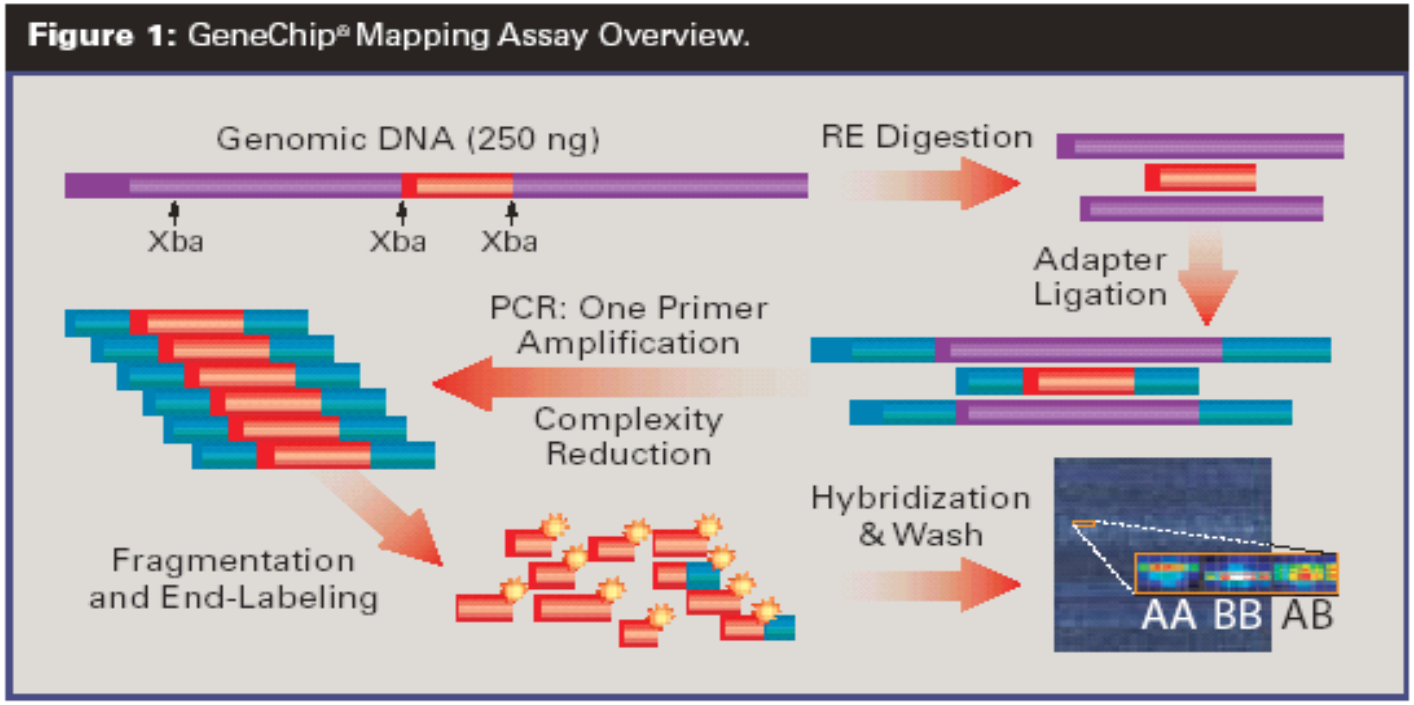
Exclusion des deux zones



2ème branche

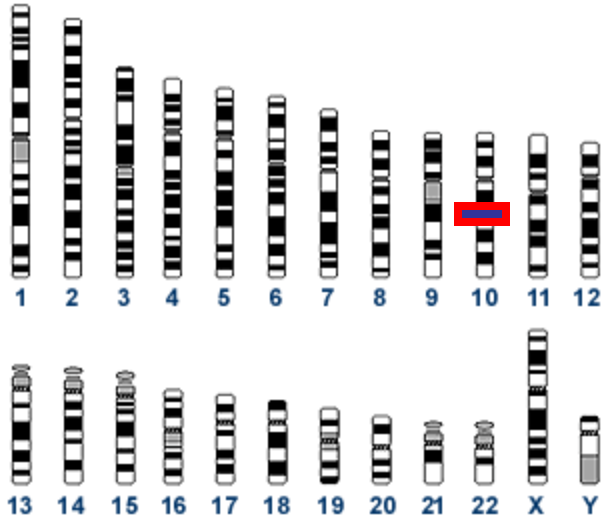
1ère branche

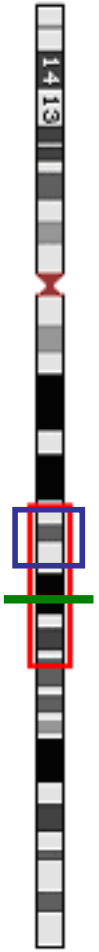
2007: Localisation du gène *à l'aide de SNP*



Puce de génotypage Affymetrix: GeneChip Mapping NspI,
260 000 SNPs

2007 : Localisation du gène *à l'aide de SNP*





rs10823772 (72,934,436)

rs927452 (81,642,246)

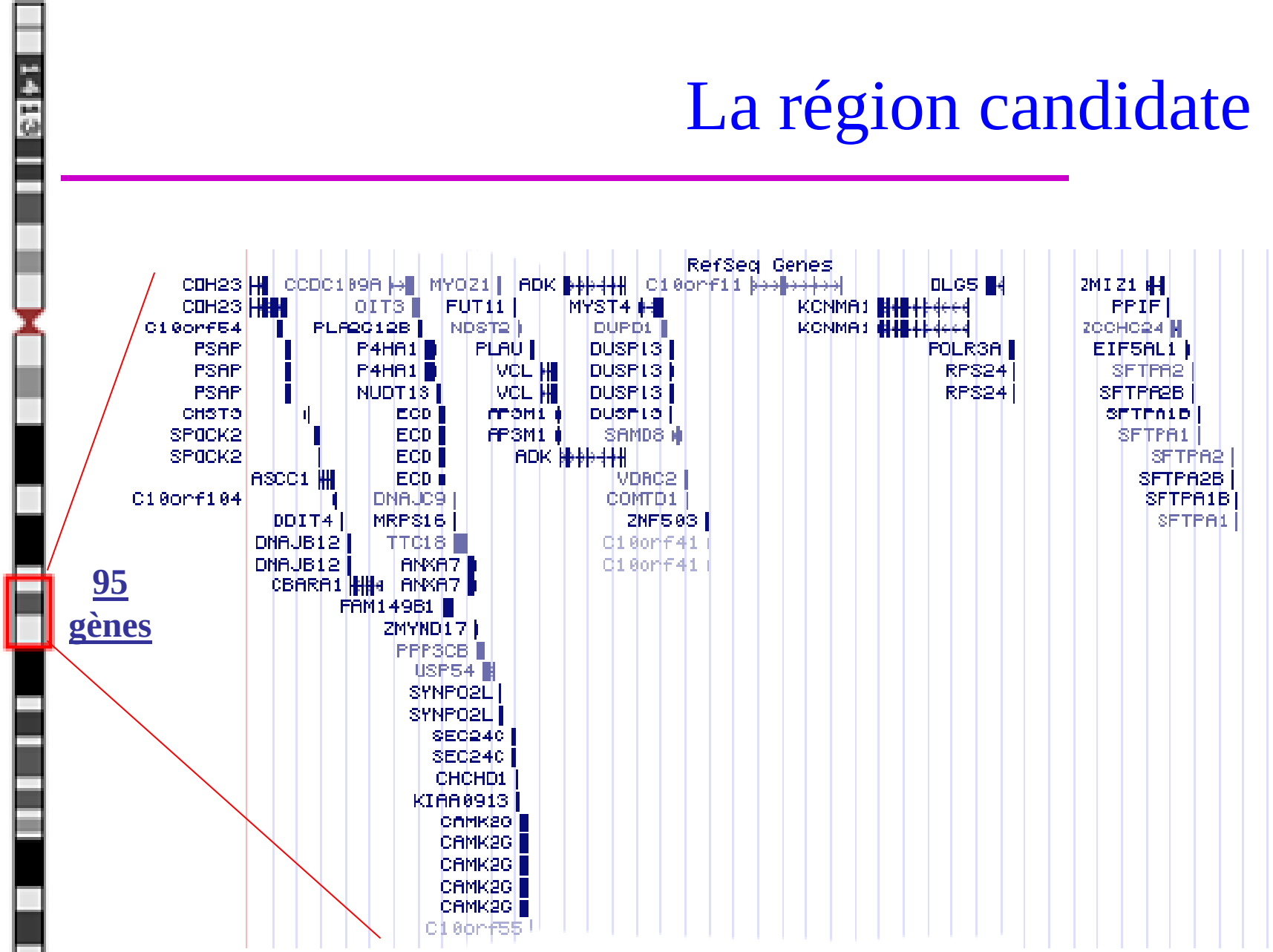
D10S537 (72,065,334 pb)

D10S1686 (85,456,281-85,656,566)

D10S185 (95,178,512 pb)

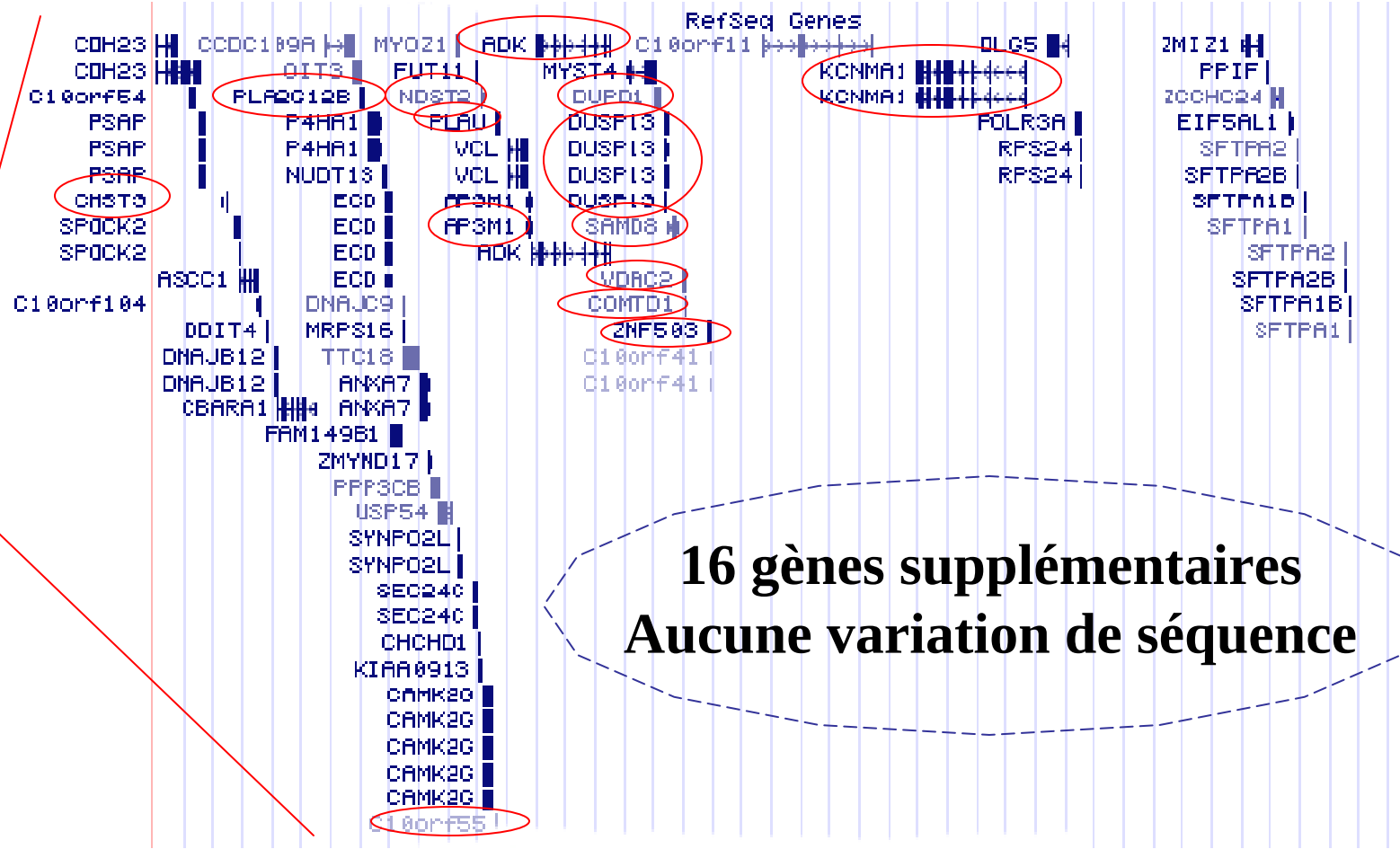
Sélection d'une zone d'homozygotie de 8,7 Mb en 10q22

La région candidate



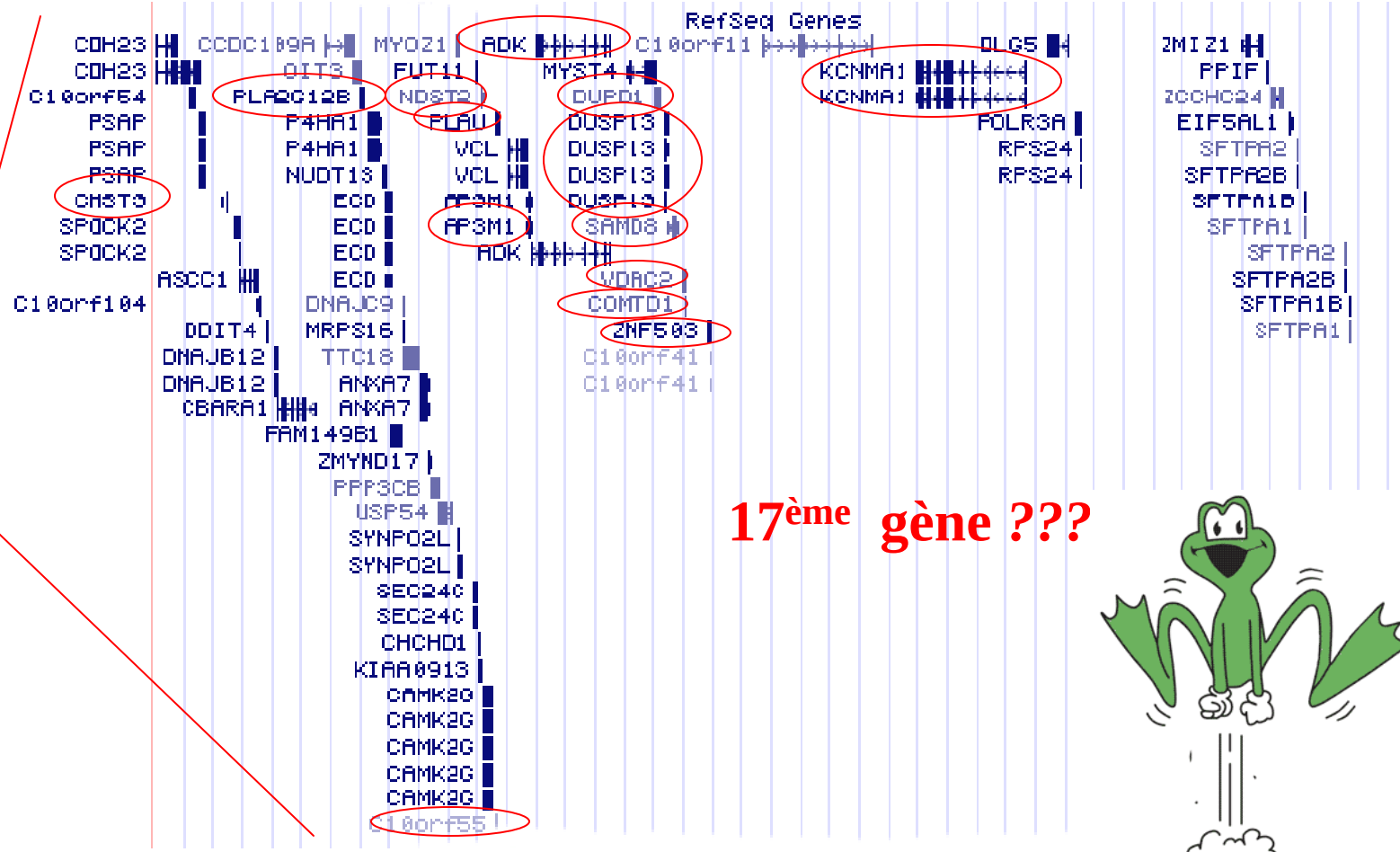
Le séquencage de gènes candidats

exprimés au niveau du cerveau et du SNC



16 gènes supplémentaires
Aucune variation de séquence

2009: Identification d'une variation intronique



17ème gène ???

Identification du gène

2010 :

Equipe canadienne: Collaboration pour identifier le gène
UGM: Nous l'avons déjà
Equipe canadienne : Nous aussi!!!
UGM: Pourquoi vous voulez collaborer?
Equipe canadienne : Nous voulons s'assurer
UGM: C'est quel gène?

Equipe canadienne : c'est le gène ****

UGM: Oui c'est vrai!!!

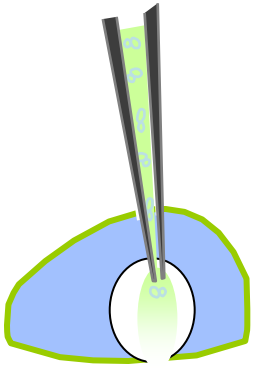
Equipe canadienne-UGM: COLLABORONS ALORS!!!!

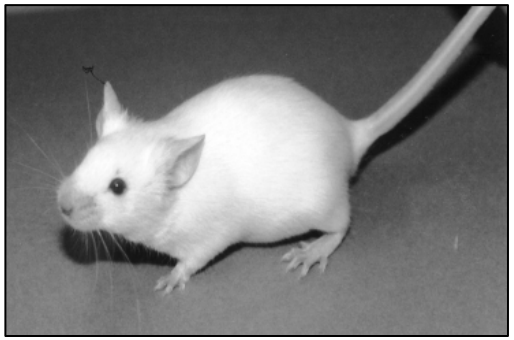
Travail fonctionnel

Canada, Liban et la France

1- Recenser d’autres familles

2-





Tests fonctionnels

2nd Take Home Message

Nous sommes limités par les techniques et les lieux mal adaptés

Aire de la protéomique : Faire évoluer à l'USJ la recherche sur le protéome

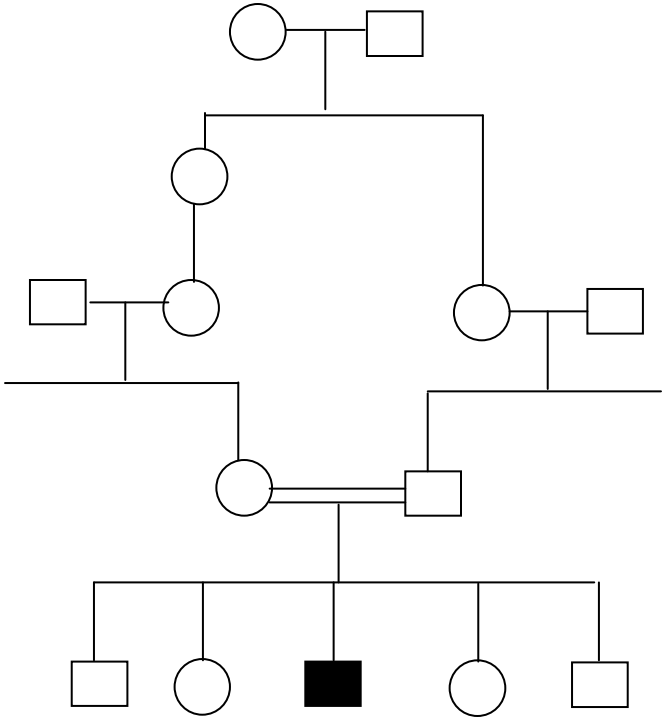
Localisation et identification du gène SMOC1 responsable du syndrome de Waardenburg-anophtalmia

Le syndrome de Waardenburg-anophtalmia

- Une maladie rare autosomique récessive

- Anomalies oculaires
- Anomalies des membres

La famille libanaise



Localisation et Identification du gène

2005 :

Equipe japonaise: Recherche de familles atteintes du syndrome de Waardenburg-anophtalmia

UGM: Pourquoi faire?

Equipe japonaise: Identifier le gène responsable de cette maladie

UGM: Nous avons une famille

Equipe japonaise: nous avons 3 familles

UGM: Nous sommes d'accord pour collaborer

Début 2010 :

Equipe japonaise: Nous avons identifié le gène

Juin 2010 :

Equipe Suisse: Recherche de familles atteintes du syndrome de Waardenburg-anophtalmia

UGM: Nous avons identifié le gène

Equipe Suisse: C'est quel gène?

UGM: Nous sommes désolés mais on ne peut pas vous dire

Equipe Suisse: Mais nous avons aussi le gène!

Equipe Suisse-UGM: BONNE CHANCE POUR LES 2 EQUIPES

Localisation et Identification du gène

Juin 2010 :

UGM: Il faut se dépêcher

Equipe japonaise : Nous finissons les tests fonctionnels

Nous publions bientôt

1. Mutations in the SPARC-related modular calcium-binding protein 1 gene, SMOC1, cause waardenburg anophthalmia syndrome.

   Abouzeid H, Boisset G, Favez T, Youssef M, Marzouk I, Shakankiry N, Bayoumi N, Descombes P, Agosti C, Munier FL, Schorderet DF.

   Am J Hum Genet. 2011 Jan 7;88(1):92-8. Epub 2010 Dec 30.

   PMID: 21194680 [PubMed - in process]

   Related citations

2. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice.

   Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H.

   Am J Hum Genet. 2011 Jan 7;88(1):30-41. Epub 2010 Dec 30.

   PMID: 21194678 [PubMed - in process]

   Related citations

3rd Take Home Message

La recherche est passionnante mais les chemins suivis réservent parfois des surprises et souvent des difficultés qu'il faut savoir surmonter pour aboutir à des résultats!

Merci