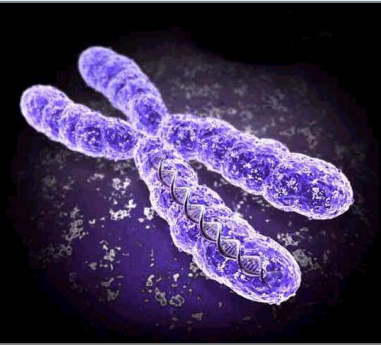




Les maladies génétiques aujourd'hui, La pancréatite chronique héréditaire

Pr. Claude FEREC

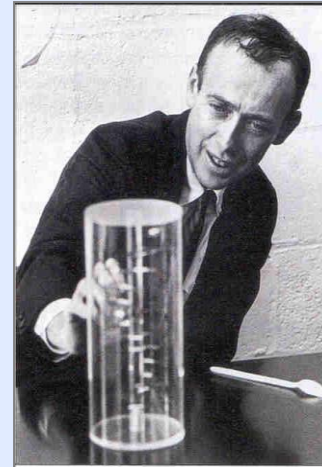
Le génie génétique



Le moine
Gregor MENDEL



1865



James WATSON
Nobel 1962

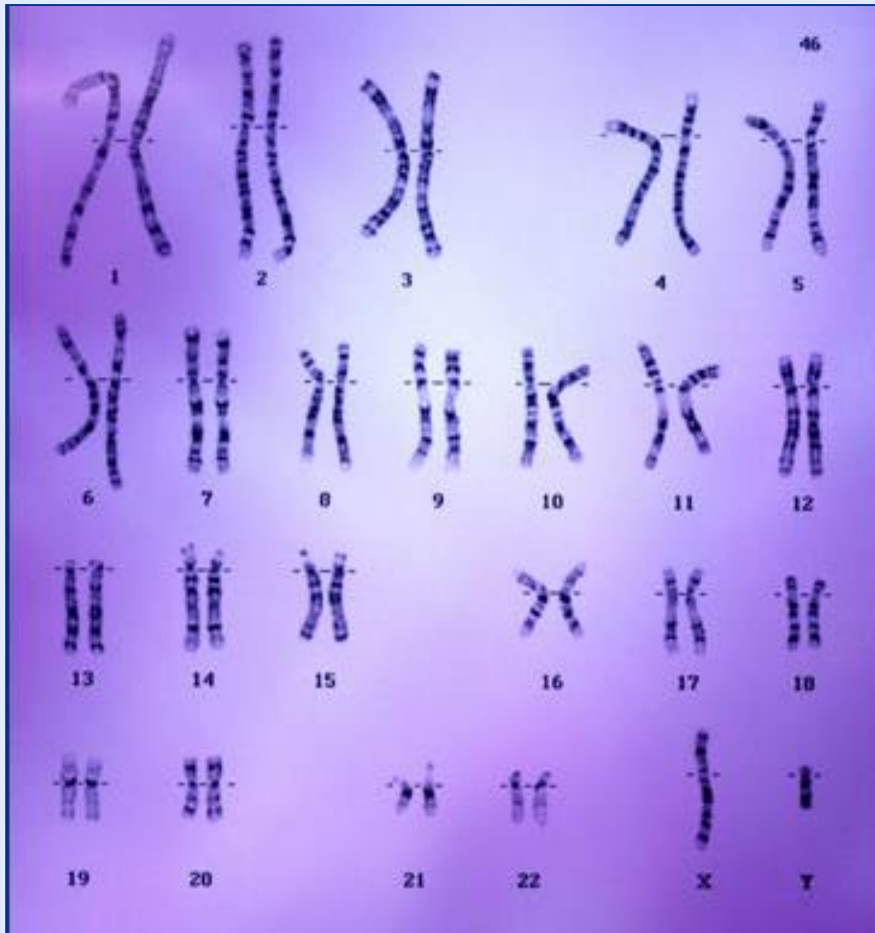
		2nd base in codon				
		U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U	
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C	
	Leu	Ser	STOP	STOP	A	
C	Leu	Ser	STOP	Trp	G	
	Leu	Pro	Ile	Arg	U	
	Leu	Pro	His	Arg	C	
A	Ile	Pro	Gln	Arg	A	
	Ile	Pro	Gln	Arg	G	
	Met	Thr	Asn	Ser	U	
G	Val	Thr	Asn	Ser	C	
	Val	Thr	Lys	Arg	A	
	Val	Thr	Lys	Arg	G	
G	Val	Ala	Asp	Gly	U	
	Val	Ala	Asp	Gly	C	
	Val	Ala	Glu	Gly	A	
		Ala	Glu	Gly	G	

1st base in codon

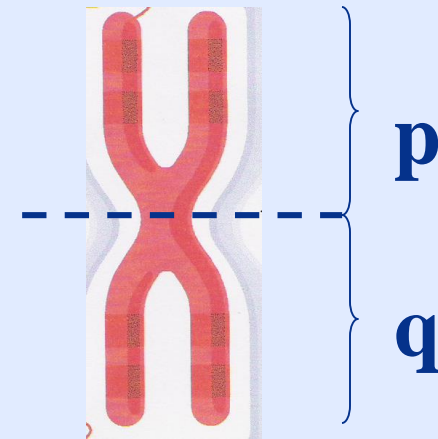
3rd base in codon

1953

Les chromosomes humains



Caryotype d'un garçon

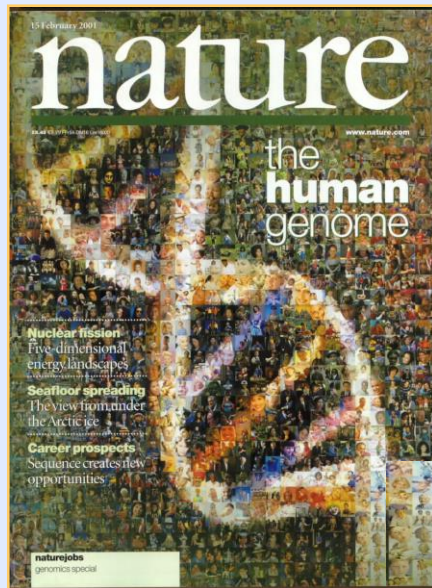


Single Nucleotide Polymorphisms



Single Nucleotide Polymorphisms

- La carte de la séquence du génome humain contient 1.42 millions de SNPs

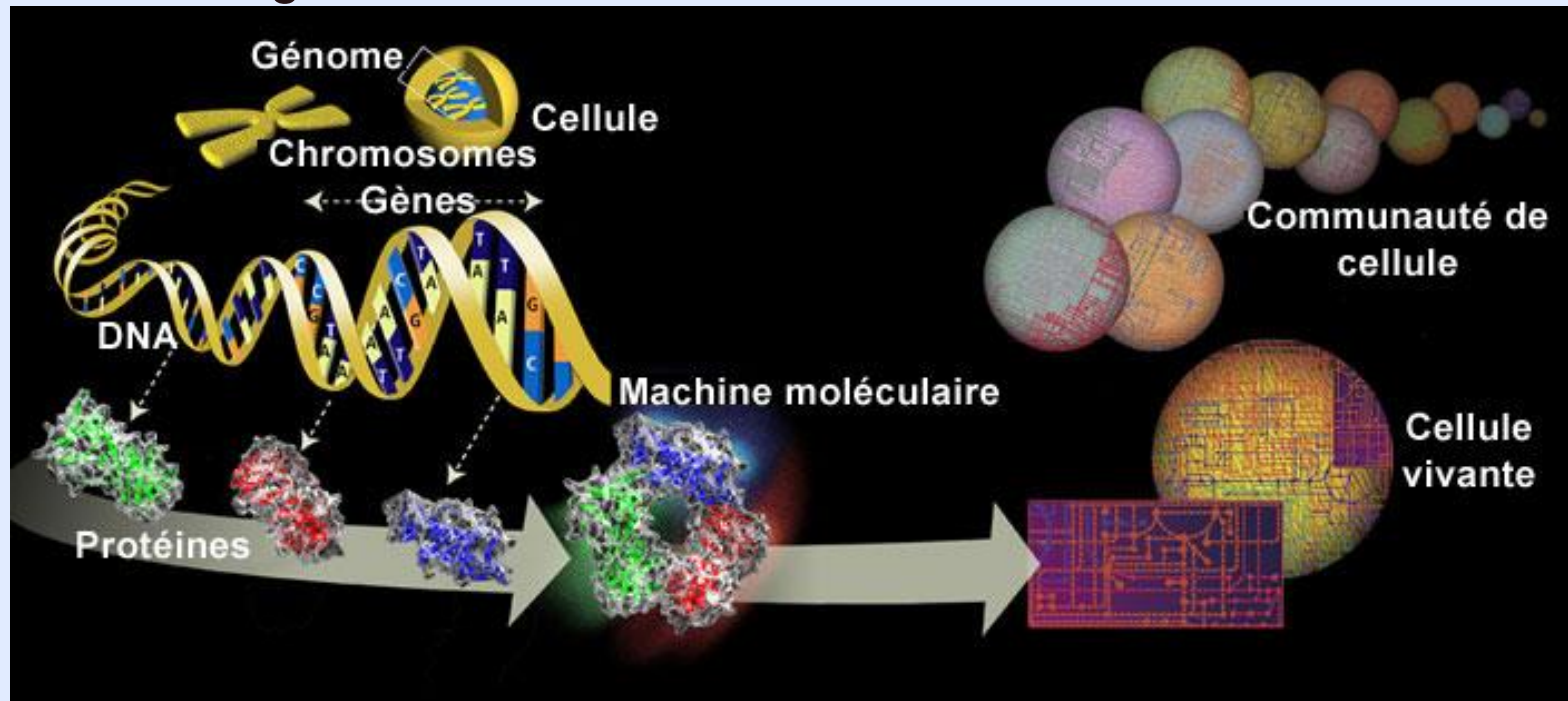


A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms

The International SNP Map Working Group

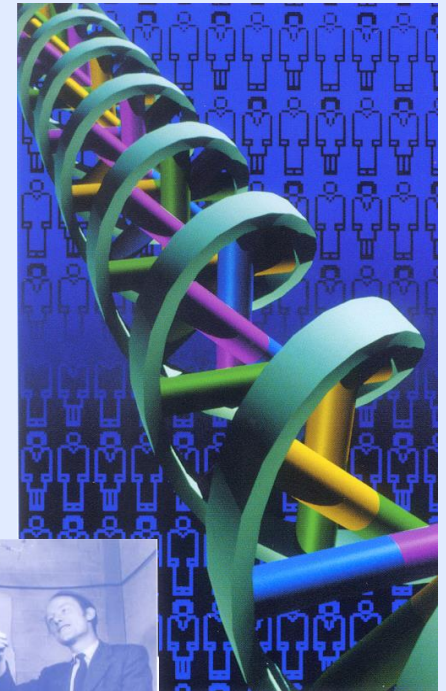
Le génome humain

- 20 000 gènes
- 7000 gènes responsables de maladie
- 3000 gènes clonés à ce jour
- 3 % du génome est codant



Le génie génétique

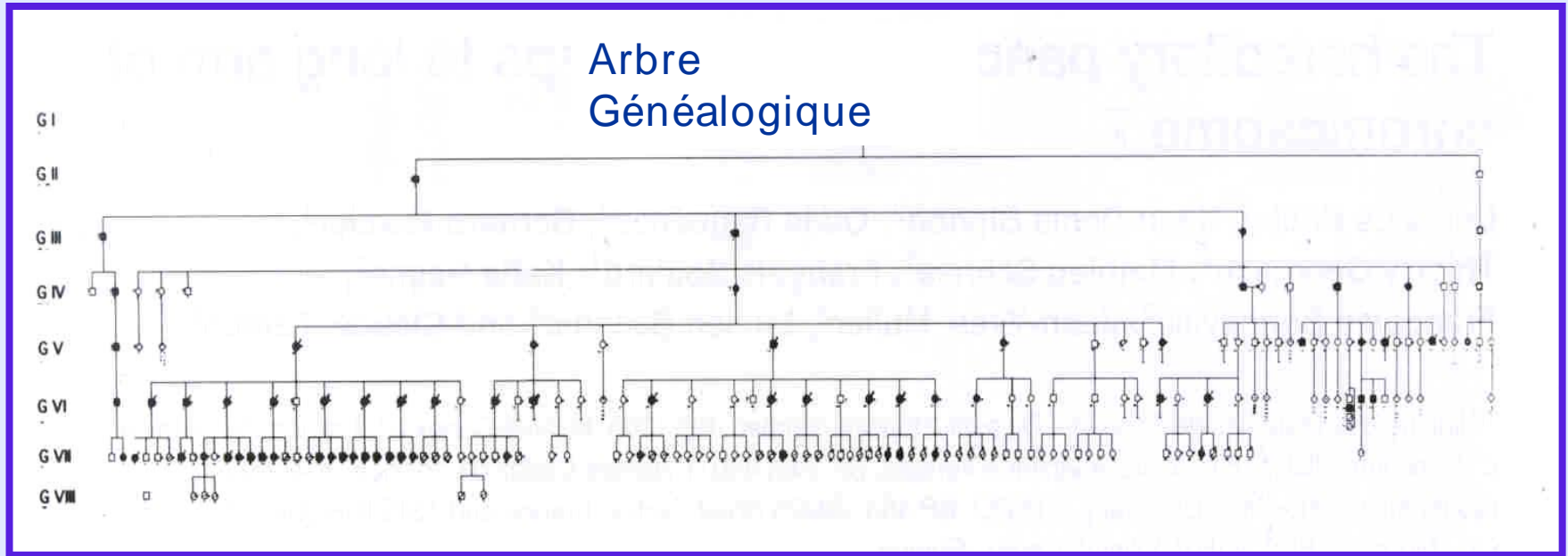
- L' avènement du génie génétique
 - Compréhension des maladies
 - Amélioration du traitement
 - Prévention des maladies
- La découverte de l' ADN
 - Travaux d' Avery (1944)
 - Double hélice (Watson /Crick 1953)



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

Double hélice de l' ADN

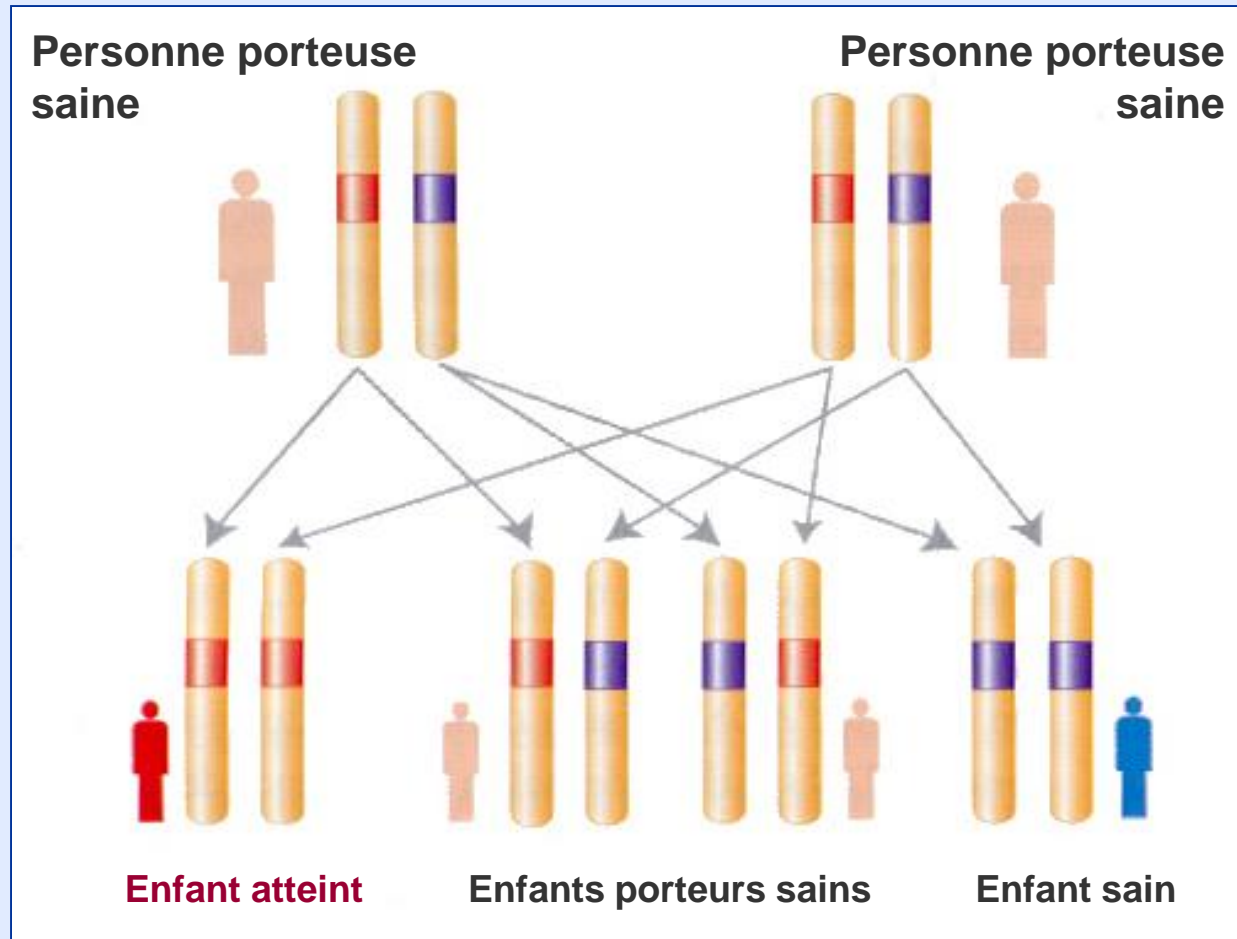
Génétique des pancréatites chroniques



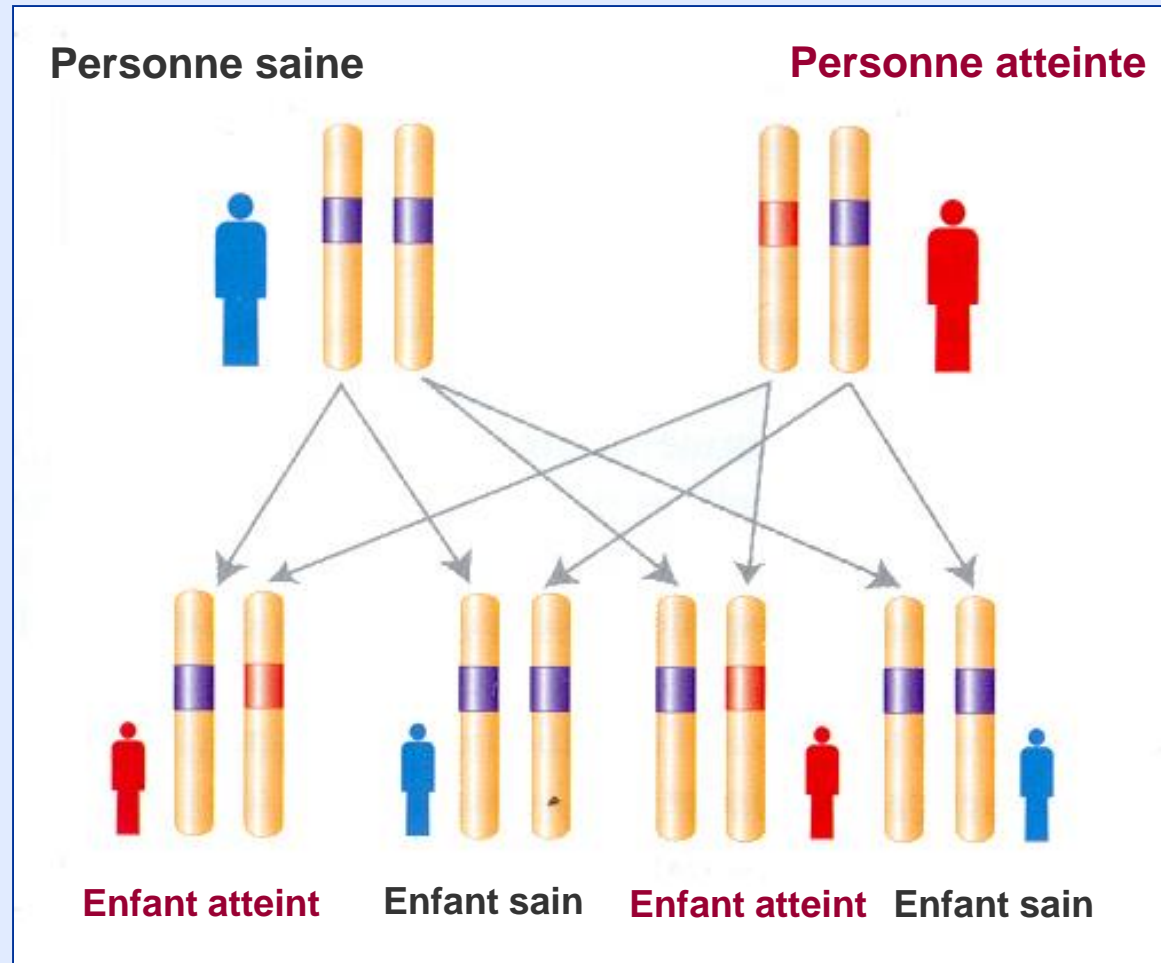
**"An exceptional genealogy for hereditary
chronic pancreatitis"**

*Le Bodic et al. Digestive Diseases and Sciences,
Vol 41, No 7, pp1504-1510*

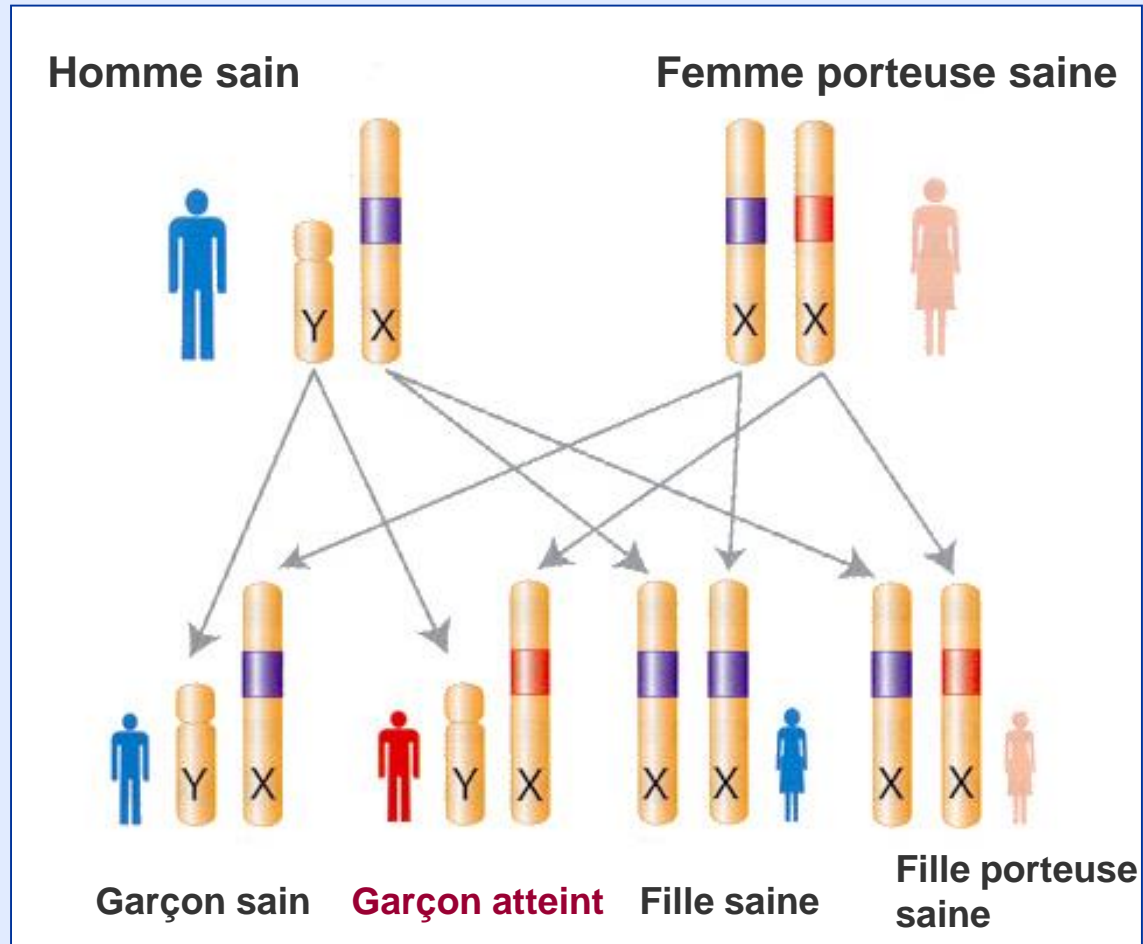
Maladie récessive



Maladie dominante



Maladie liée au sexe



Qu'est-ce qu'une mutation ?

Gènes :



Protéines :



Fonction

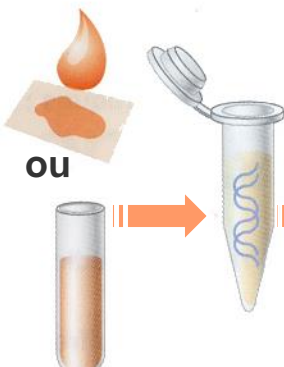
~~Fonction~~

~~Fonction~~

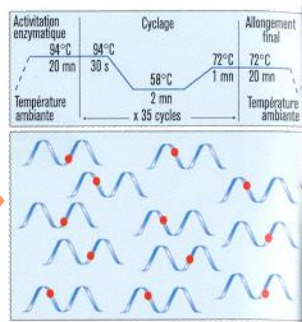
~~Fonction~~

Identification d'une mutation

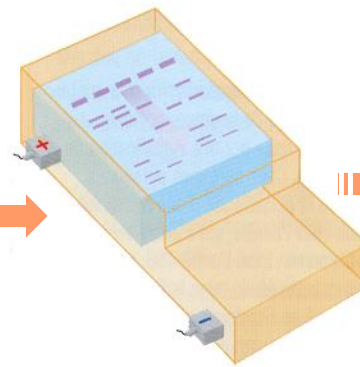
Prélèvement sanguin



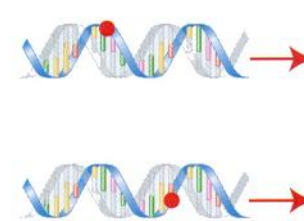
Amplification par PCR



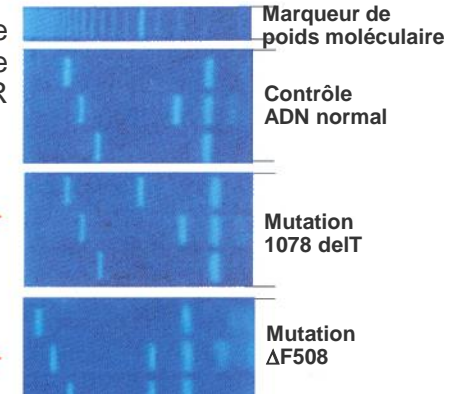
Electrophorèse



Les différents profils de bande illustrent différents types de mutation du gène CFTR

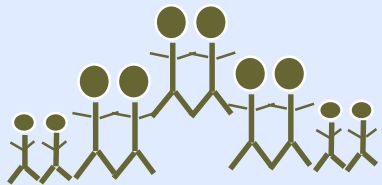


Identification des types de mutations



Découverte du gène de la Pancréatite

1. Famille



Recrutement

2. Cartographie

Gène de la
Pancréatite
Héréditaire



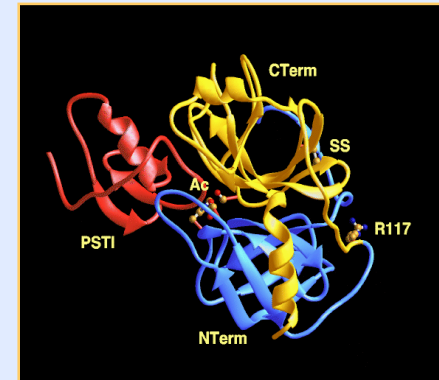
Chromosome 7

3. Mutation

```
ccaccaccagtcaggcac  
actctaccaccATGAA  
TCCACTCCTGAT  
CCTTACCTTTGT  
GG/ACAGCTGC  
TCgtgagtatcatgcct  
gcctcaggccccaaccac  
ccccccgttctggccga
```

Mutation dans
le trypsinogène

4. Mécanisme



Trypsinogène

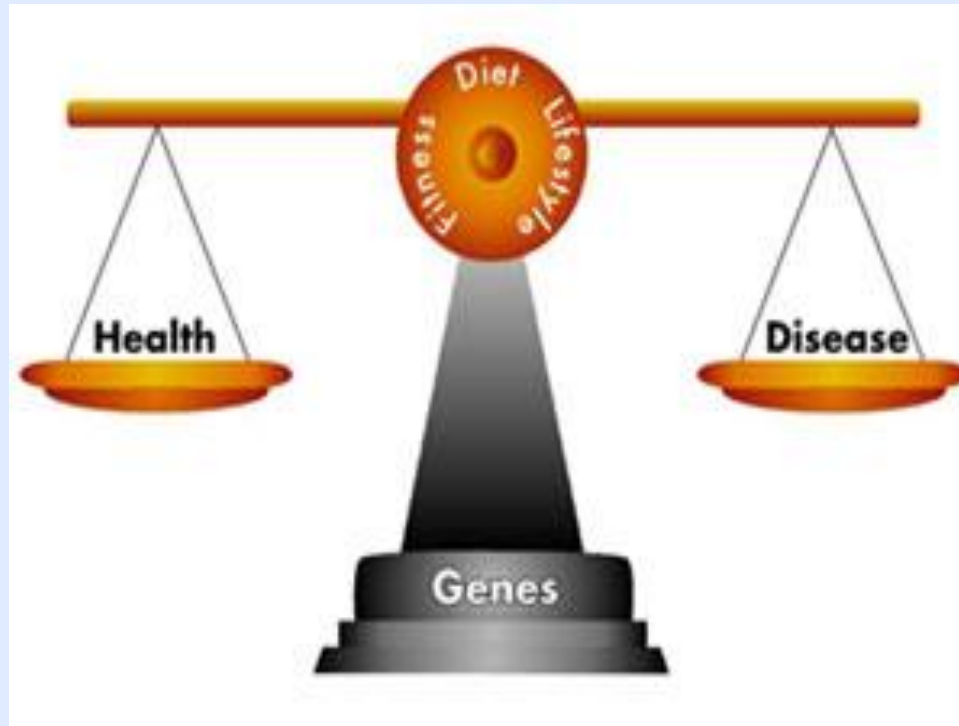
Physiopathologie

(D'après WHITCOMB - 2000)

Génétique des pancréatites chroniques

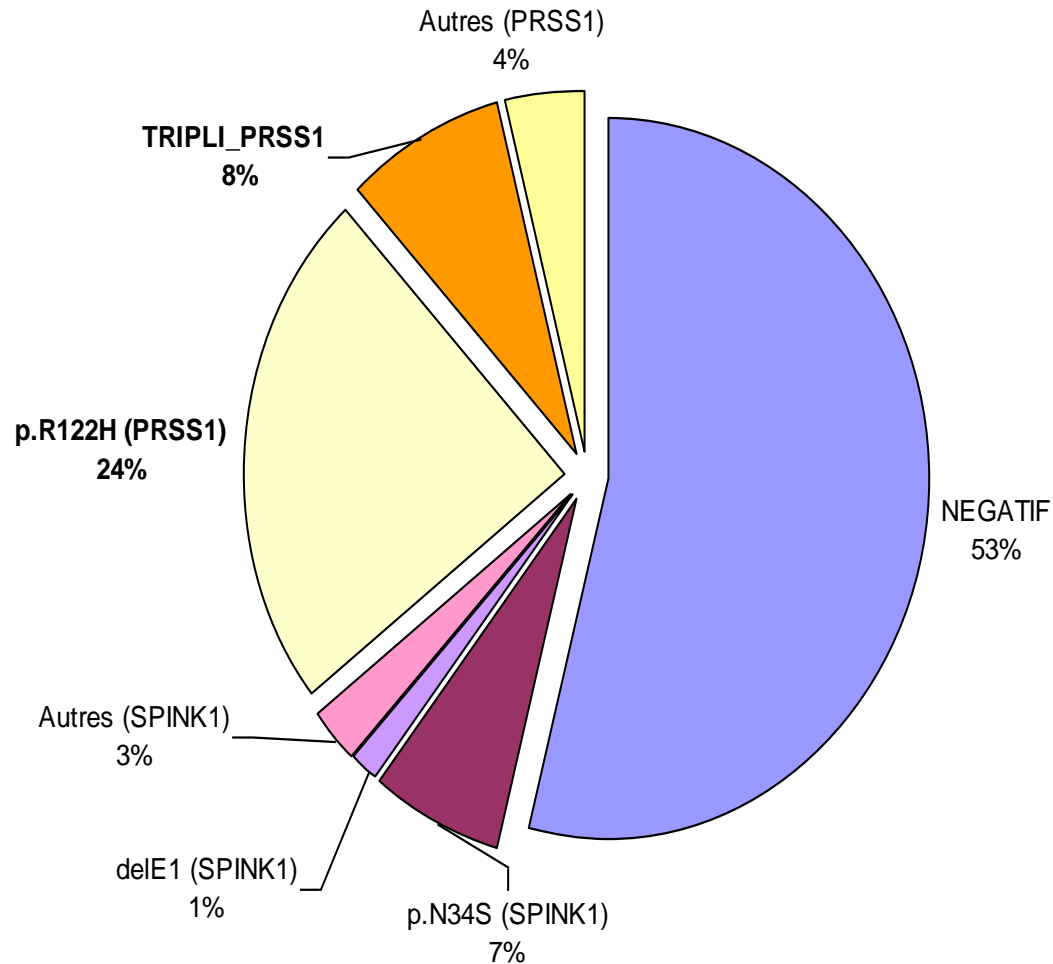
Anti-protease

Protease



De la pancréatite héréditaire à la pancréatite chronique

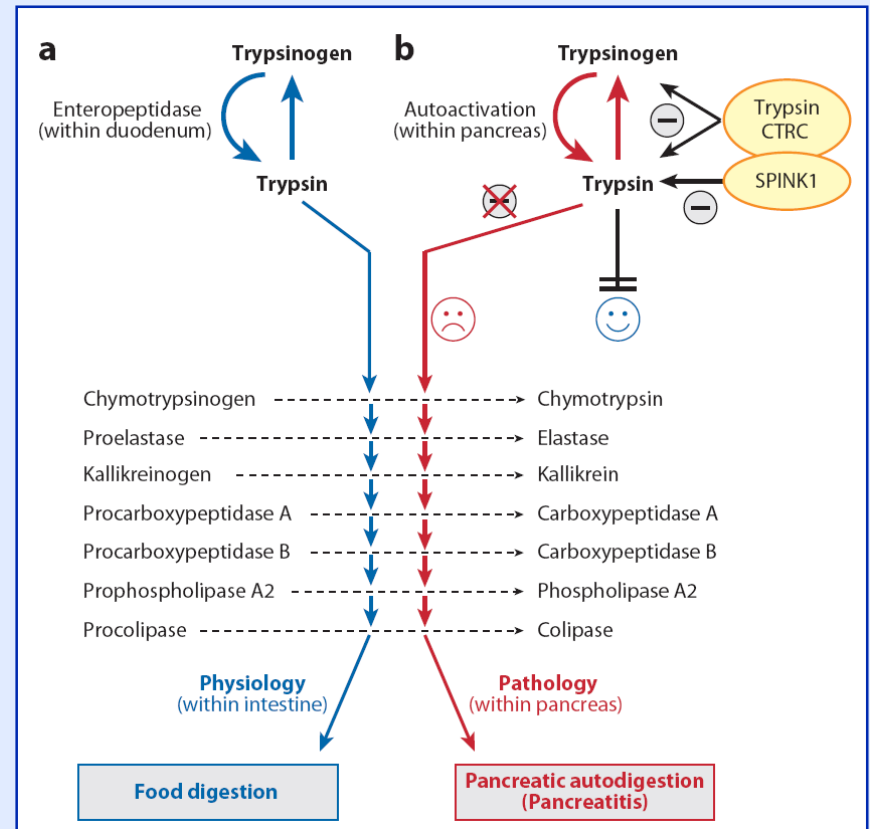
Génotypes Pancréatite Héréditaire (76 familles)



PRSS1, SPINK1 et les autres gènes

- Les gènes impliqués dans la voie de l'activation prématurée du trypsinogène :

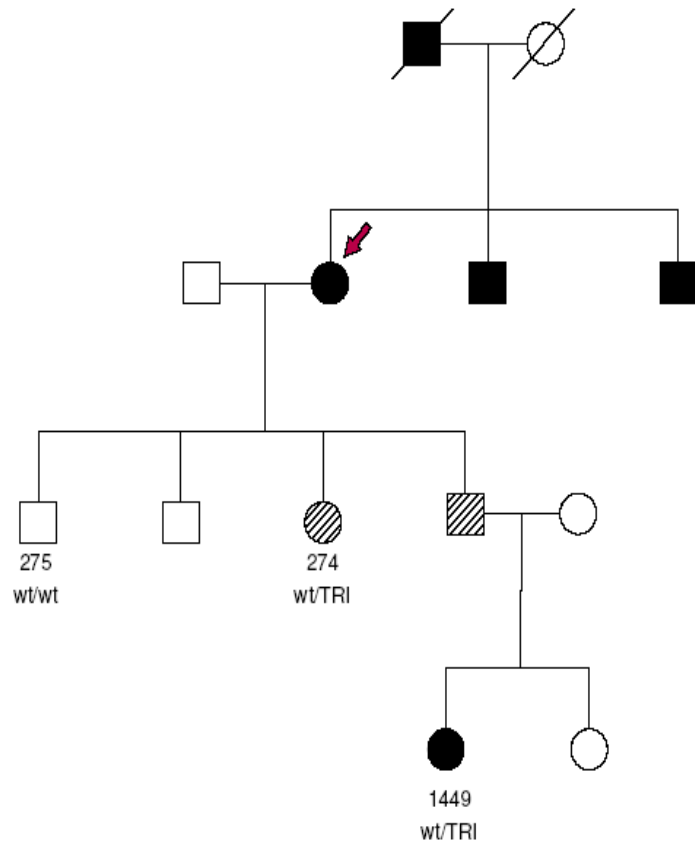
- forte pénétrance: *PRSS1*
- Pénétrance intermédiaire: *SPINK1*
- Pénétrance faible: *CTRC*



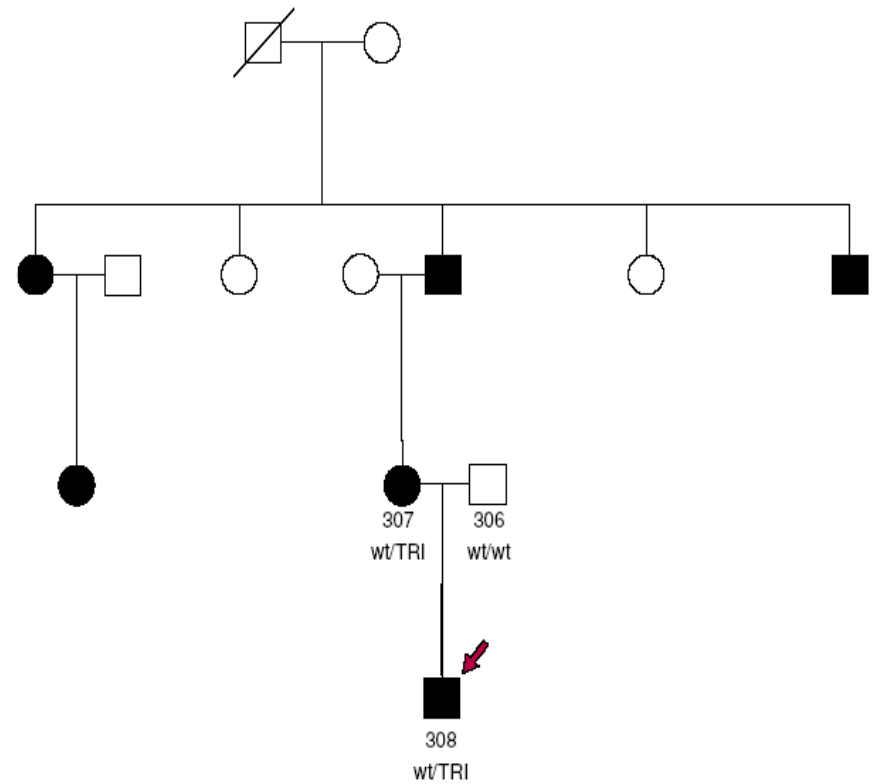
Chen *et al.*, Annu Rev Genomics Hum genet. 2009

Génétique des pancréatites

Family FON



Family CHA



■ texte

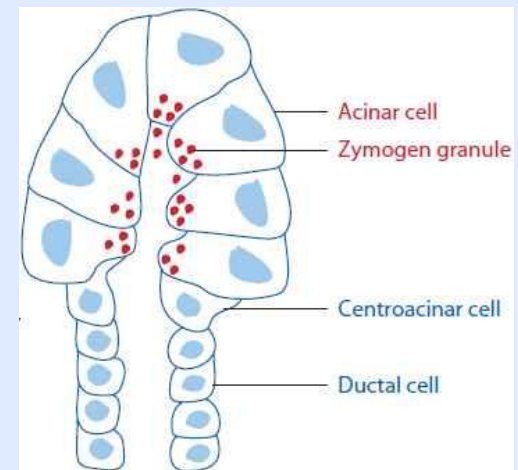
les gènes impliqués ,les différents mécanismes..

Year	Positional cloning	Candidate gene		GWAS
1996	<i>PRSS1</i>			
1998			<i>CFTR</i>	
2000		<i>SPINK1</i>		
2006		<i>PRSS2</i>	<i>PRSS1 (CNV)</i>	
2008		<i>CTRC</i>		
2012				<i>PRSS1</i> <i>CLDN2?</i>
2013		<i>CPA1</i>		
2015			<i>CEL-HYB</i>	

Major publications

NEJM × 2

Nat Genet × 8



Misfolding-
dependent
pathway

Trypsin-
dependent
pathway

Autophagy?

Génétique des pancréatites

Que peut on attendre de la génétique :

- une aide au diagnostic
- l'identification des gènes responsables de la maladie
- la compréhension des mécanismes sous jacents
- définir des stratégies thérapeutiques