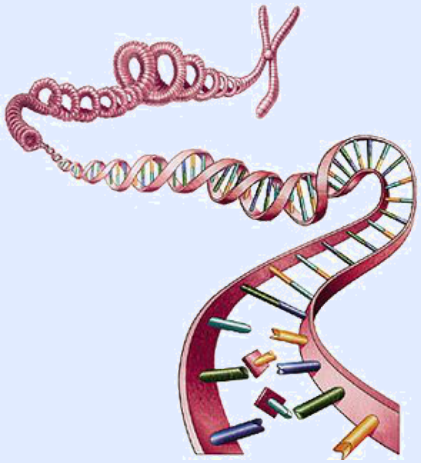


Les maladies génétiques aujourd'hui,
La pancréatite chronique héréditaire

Pr. Claude FEREC

Instituts thématiques
Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

U613
Génétique moléculaire et
Génétique épidémiologique

EFS
ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - BRETAGNE

université de bretagne occidentale

Le génie génétique

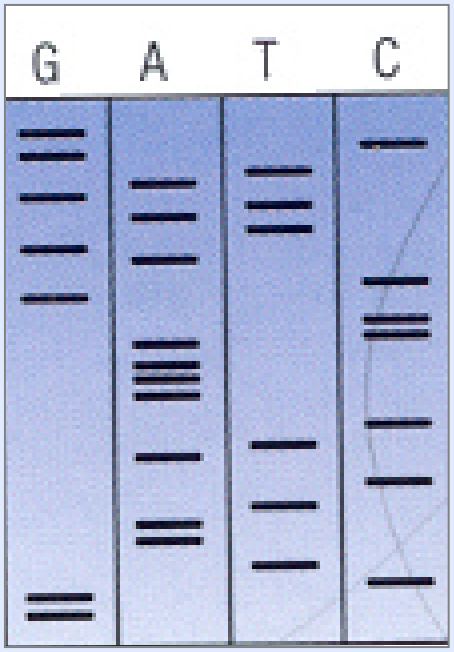
- L'avènement du génie génétique
  - Compréhension des maladies
  - Amélioration du traitement
  - Prévention des maladies
- La découverte de l'ADN
  - Travaux d'Avery (1944)
  - Double hélice (Watson /Crick 1953)

Double hélice de l'ADN

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

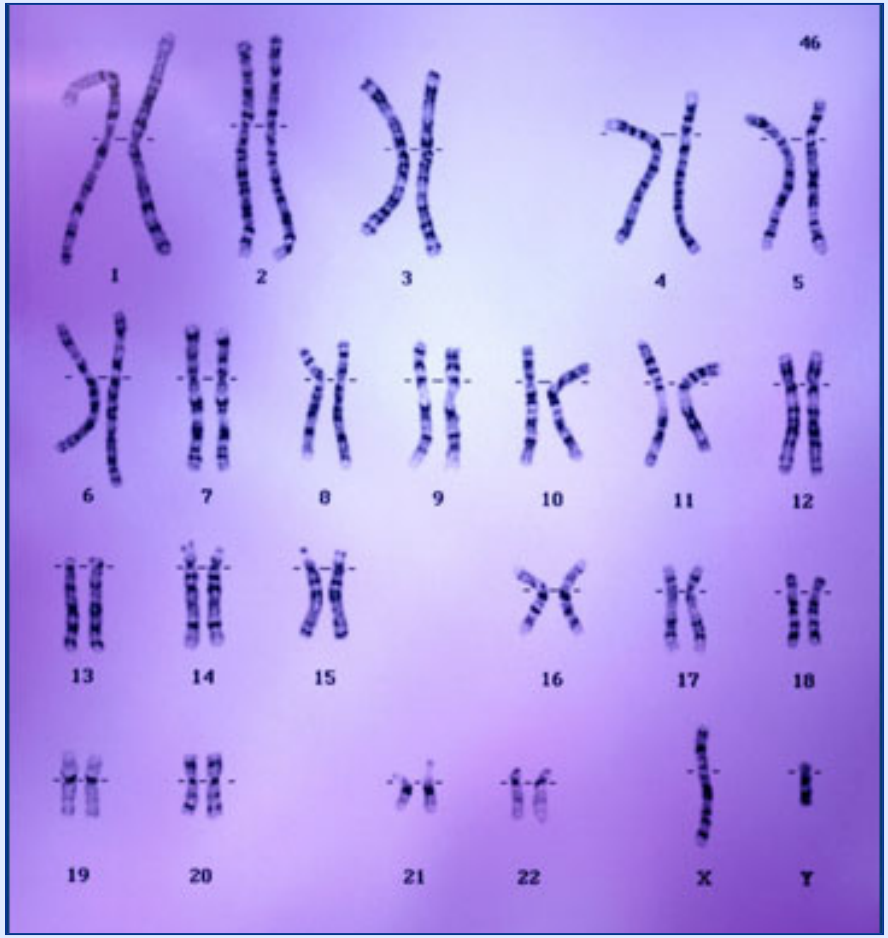
Le génie génétique

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

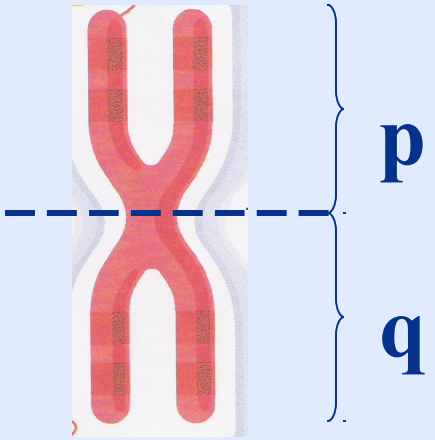


1966 **1977** **1982**

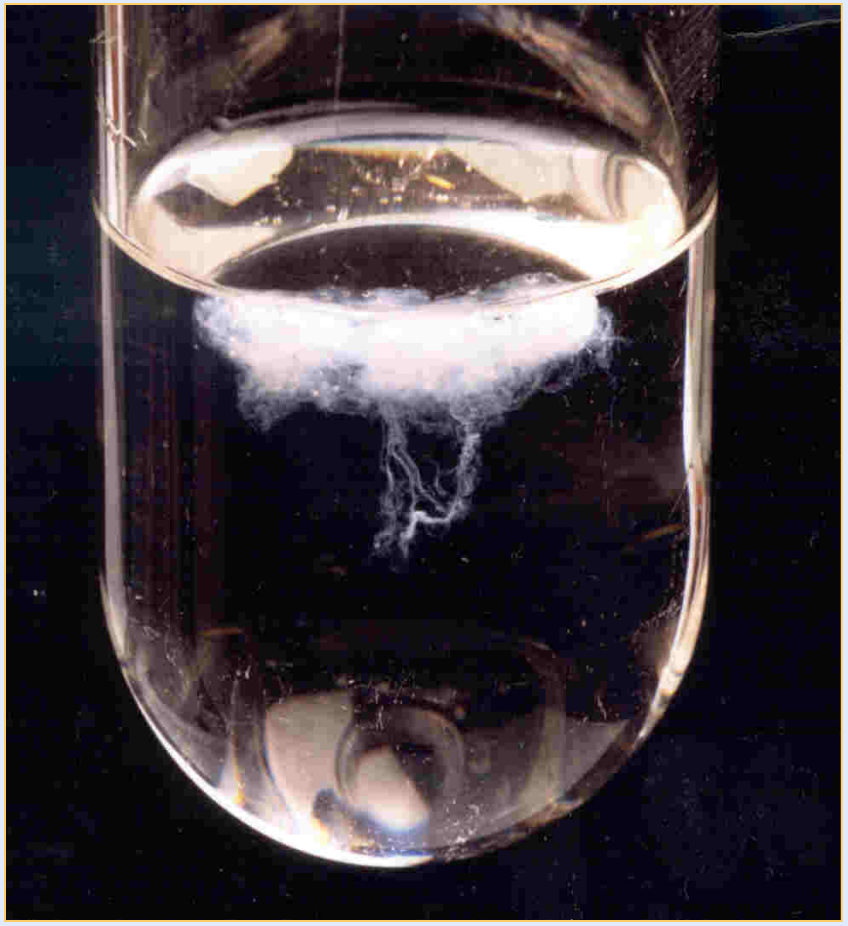
Les chromosomes humains



Caryotype d'un garçon

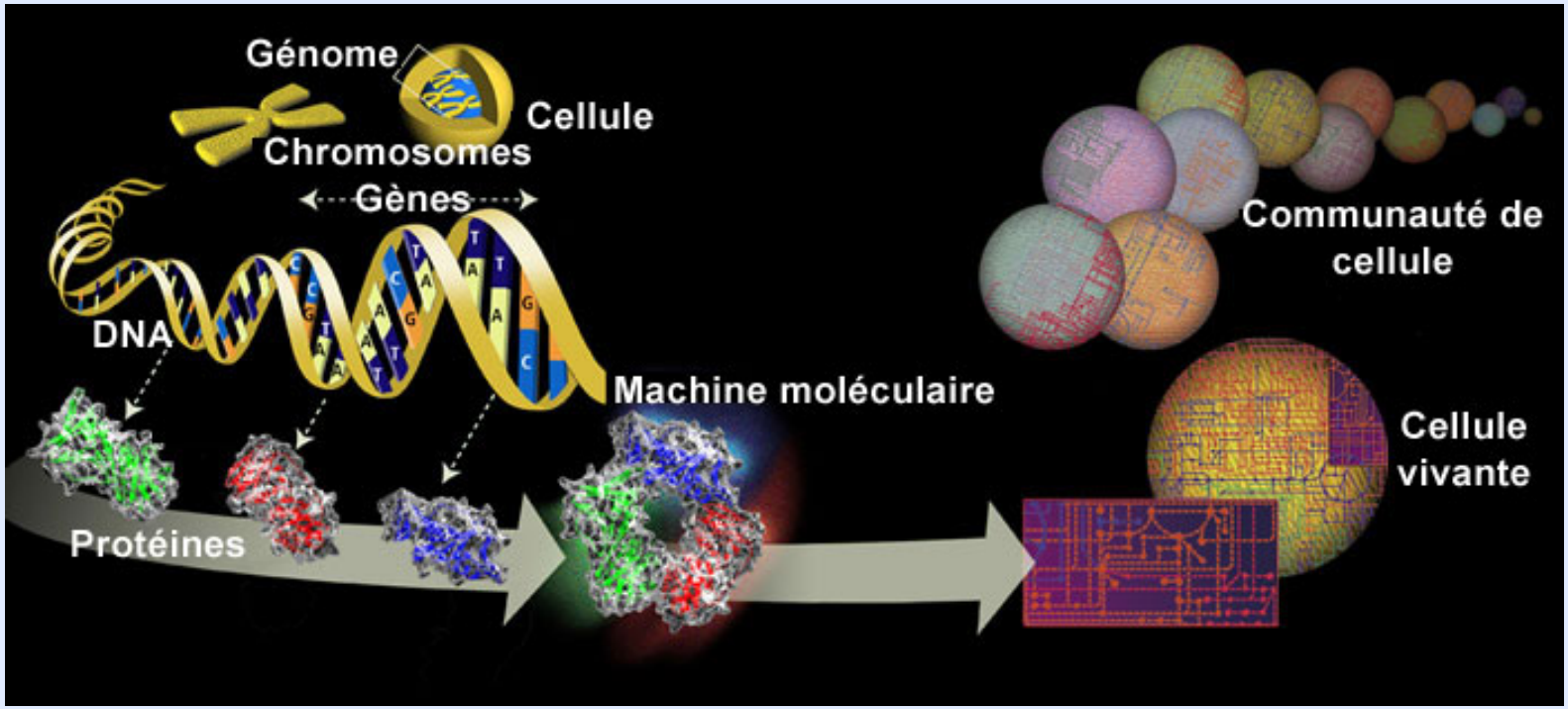


Single Nucleotide Polymorphisms



Le génome humain

- 20 000 gènes de maladies
- 6 millions de Single Nucleotide Polymorphisms (SNP)
- 3 % du génome est codant



Single Nucleotide Polymorphisms

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

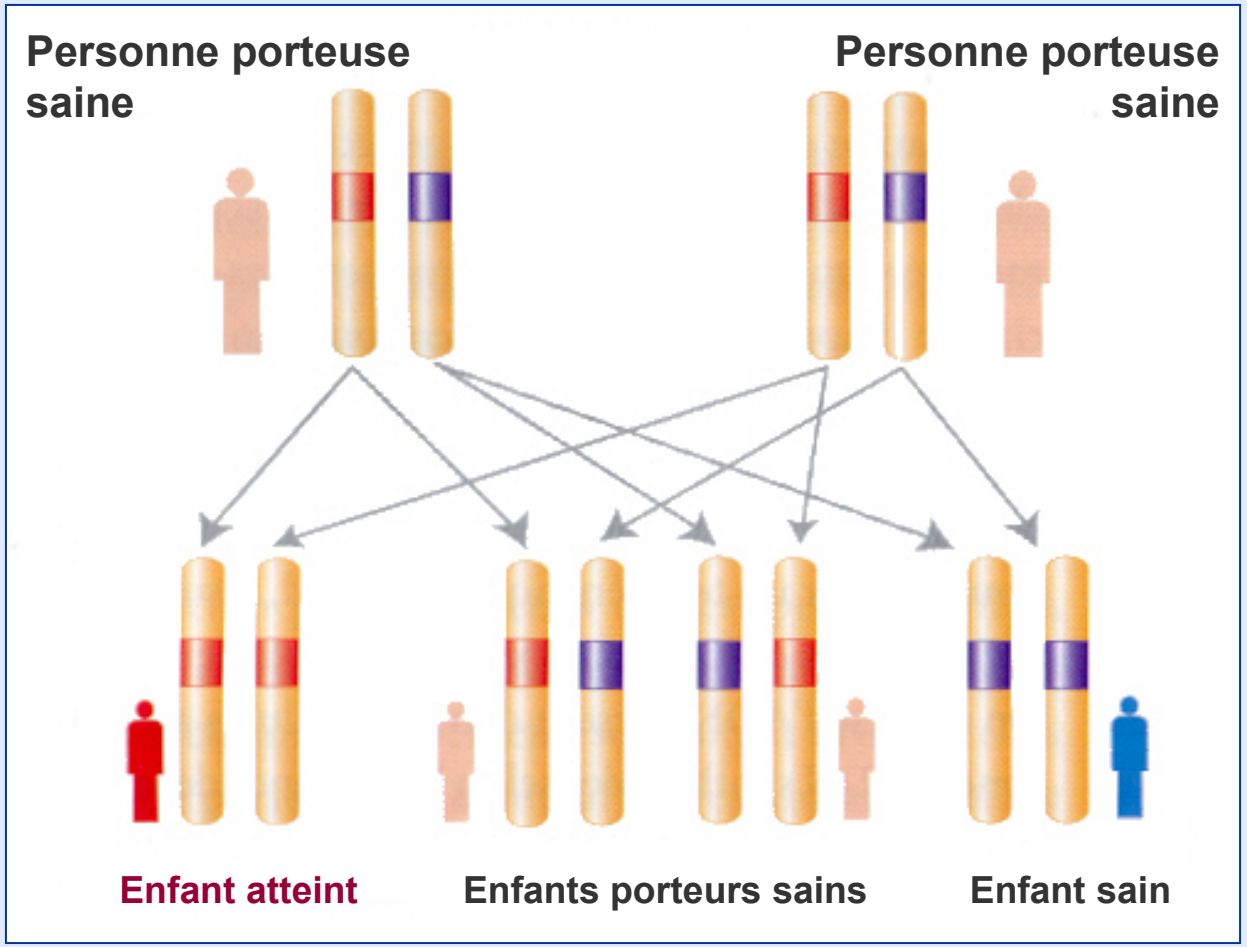
A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms

The International SNP Map Working Group

Maladie récessive

Allèle muté

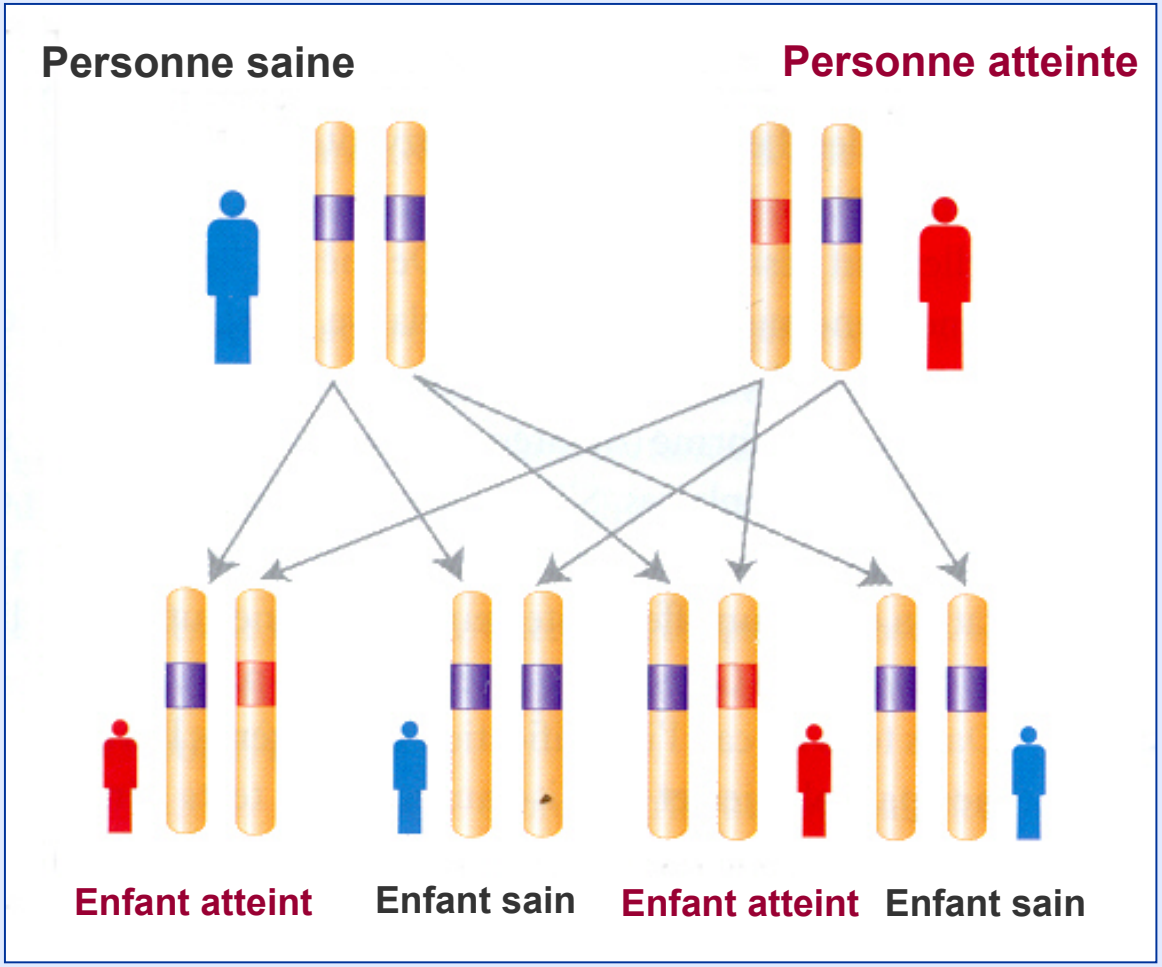
Allèle
Non muté



Maladie dominante

Allèle muté

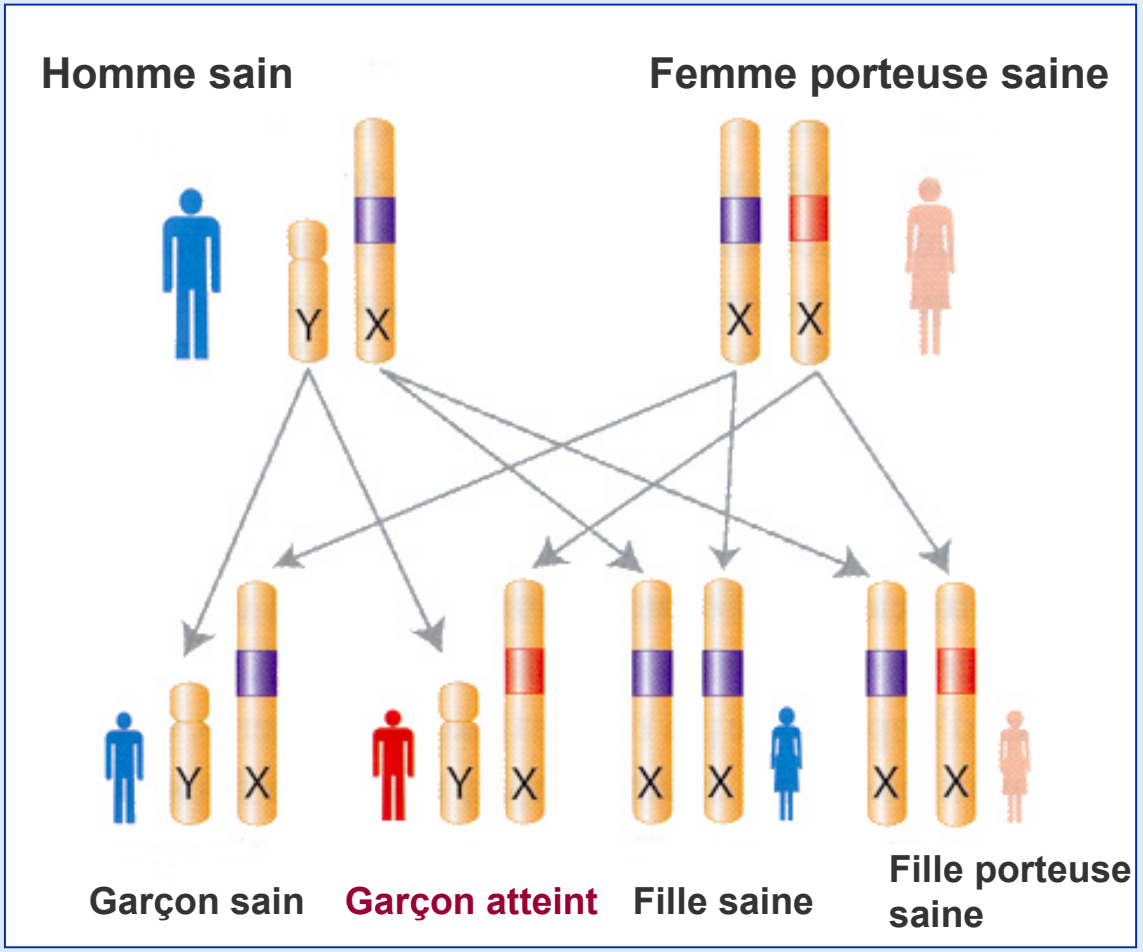
Allèle Non muté



Maladie liée au sexe

Allèle muté

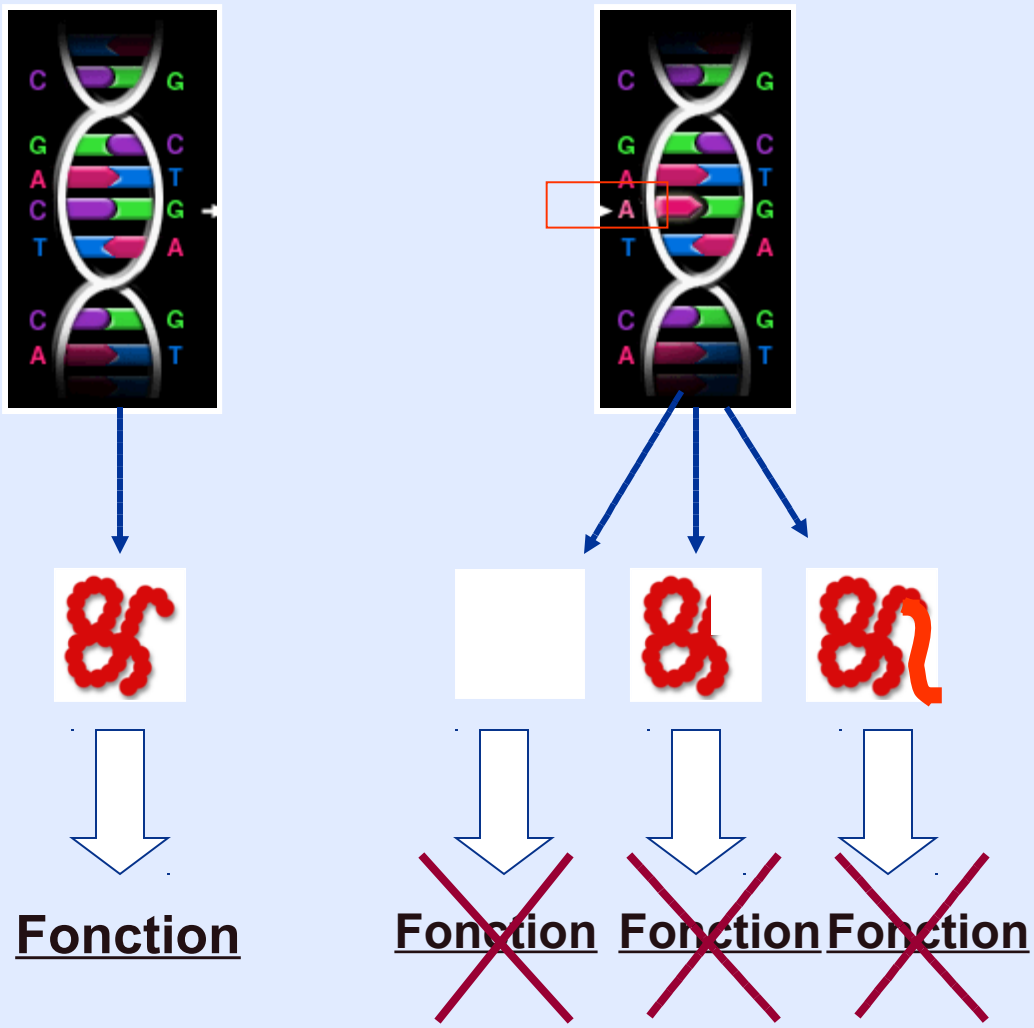
Allèle Non muté



Qu’est-ce qu’une mutation ?

Gènes :

Protéines :



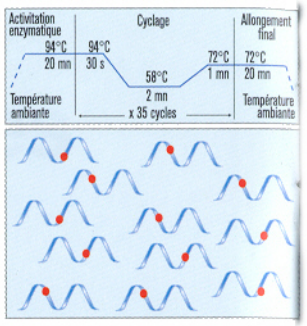
Identification d'une mutation

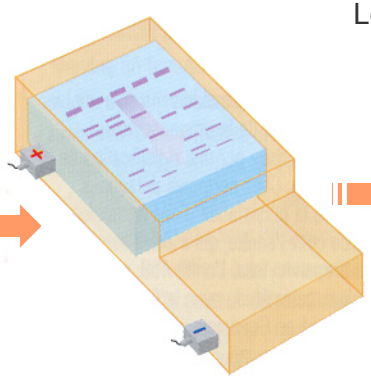
Prélèvement sanguin

ou

Extraction de l'ADN de la cellule

Amplification par PCR

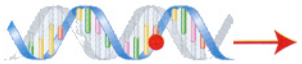


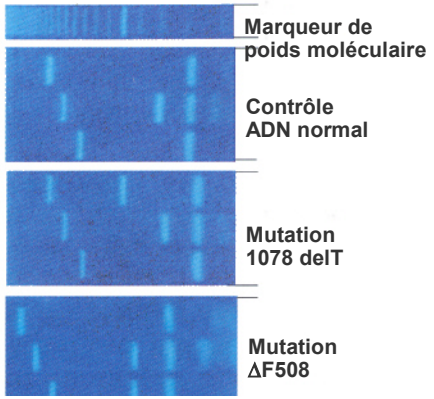


Electrophorèse

Identification des types de mutations

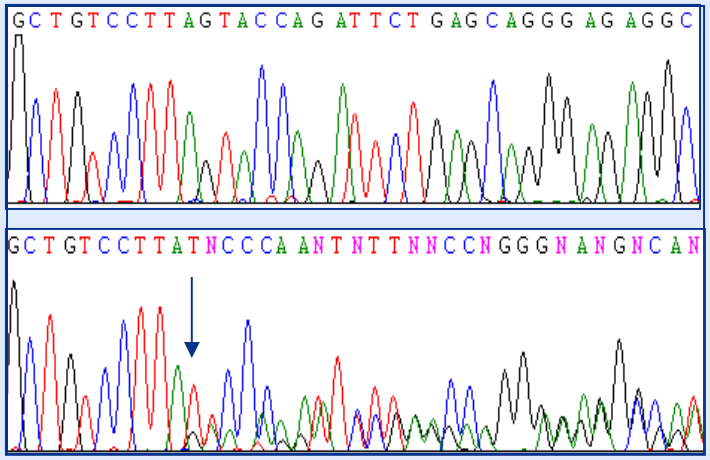
Les différents profils de bande illustrent différents types de mutation du gène CFTR





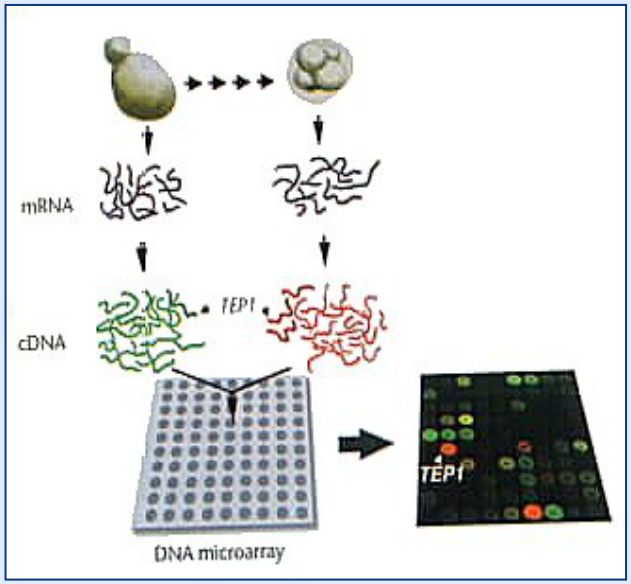
Les techniques d'études

Du séquençage ...



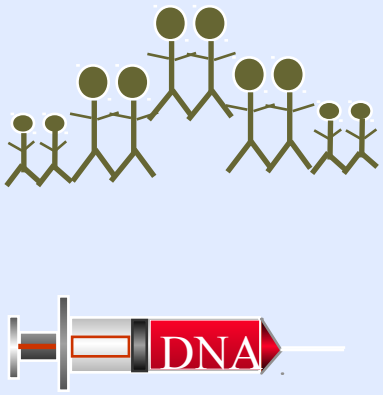
… Aux Puces à ADN

"DNA CHIPS"



Découverte du gène de la Pancréatite

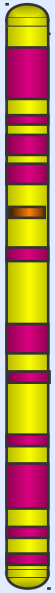
1. Famille



Recrutement

2. Cartographie

Gène de la Pancréatite Héréditaire



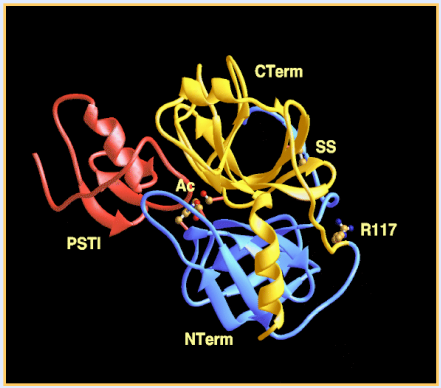
Chromosome 7

3. Mutation

ccaccaccagtcaggcac
actctaccaccATGAA
TCCACTCCTGAT
CCTTACCTTTGT
GG/ACAGCTGC
TCgtgagtatcatgccct
gcctcaggccccaaccac
ccccccgttcctggccga

Mutation dans le trypsinogène

4. Mécanisme

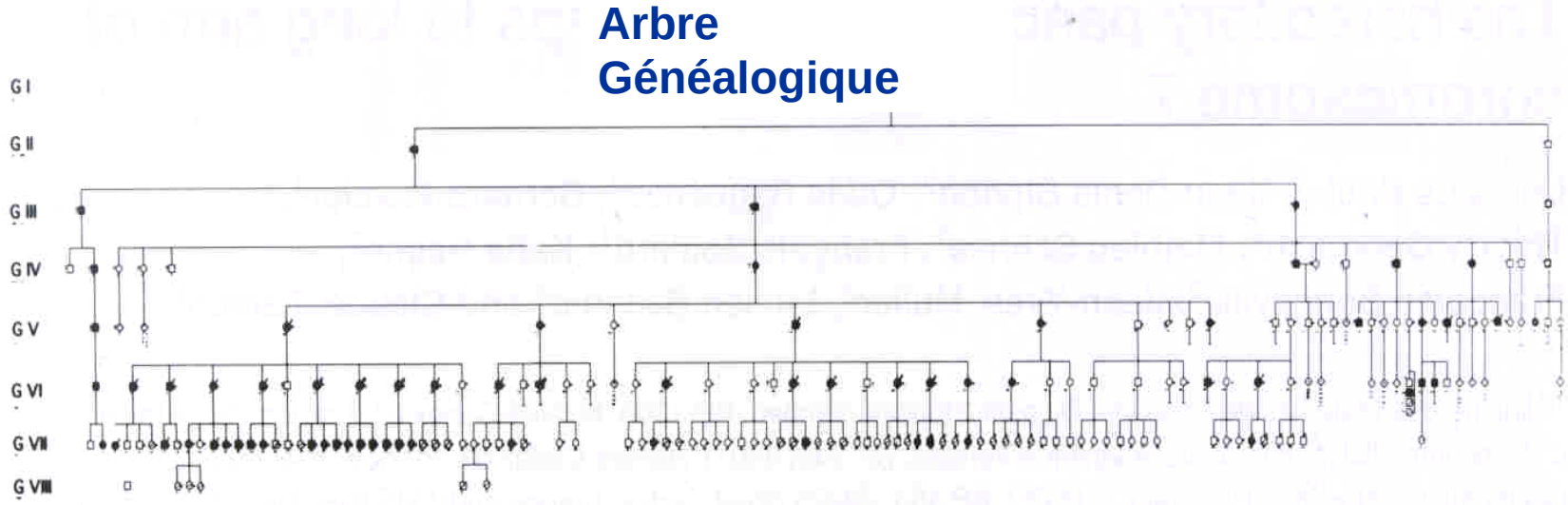


Trypsinogène

Physiopathologie

(D'après WHITCOMB - 2000)

pancréatites chroniques



"An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis"

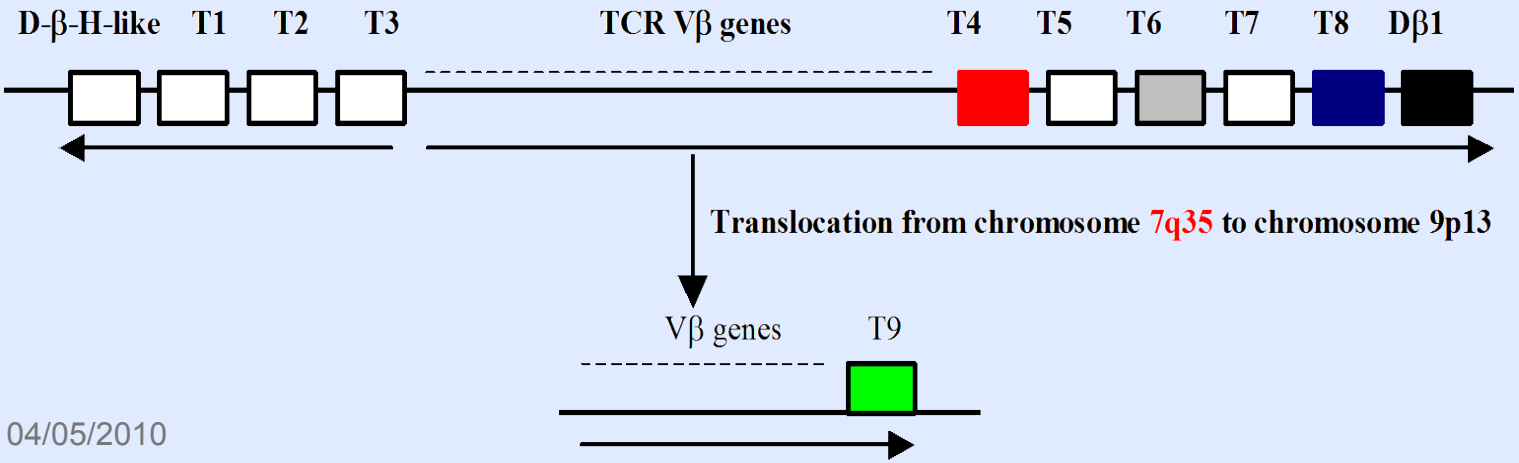
Le Bodic et al. Digestive Diseases and Sciences, Vol 41, No 7, pp1504-1510

pancréatites chroniques

- Identification du Trypsinogène cationique

  Whitcomb et al. *Nature Genetics 1996;14 (2):141-5*

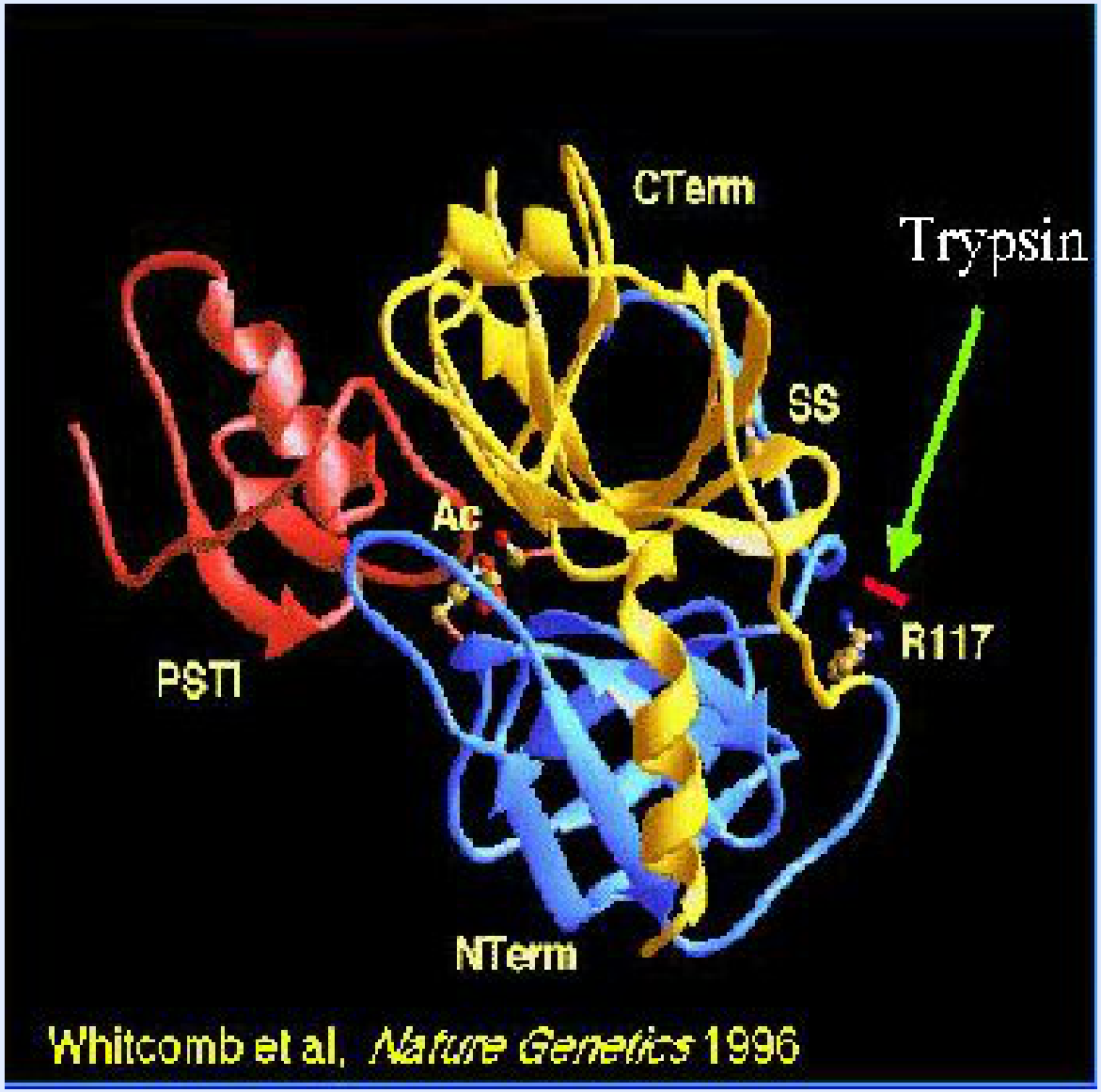
  - **Région du locus TCRB (685kb complètement séquencés)**
    - **Famille de trypsinogène (8 gènes)**
    - **5 gènes très homologues**
    - **3 pseudogènes**



pancréatites chroniques

- Mécanisme pathogénique
  - **Mise en évidence d'une mutation fréquente (30% des familles) R117H ou R122H**
  - **Mutation faux sens située à l'opposé du site actif catalytique de la molécule**
  - **Cette mutation est située au site de clivage de la molécule et la rend très probablement résistante aux protéases**

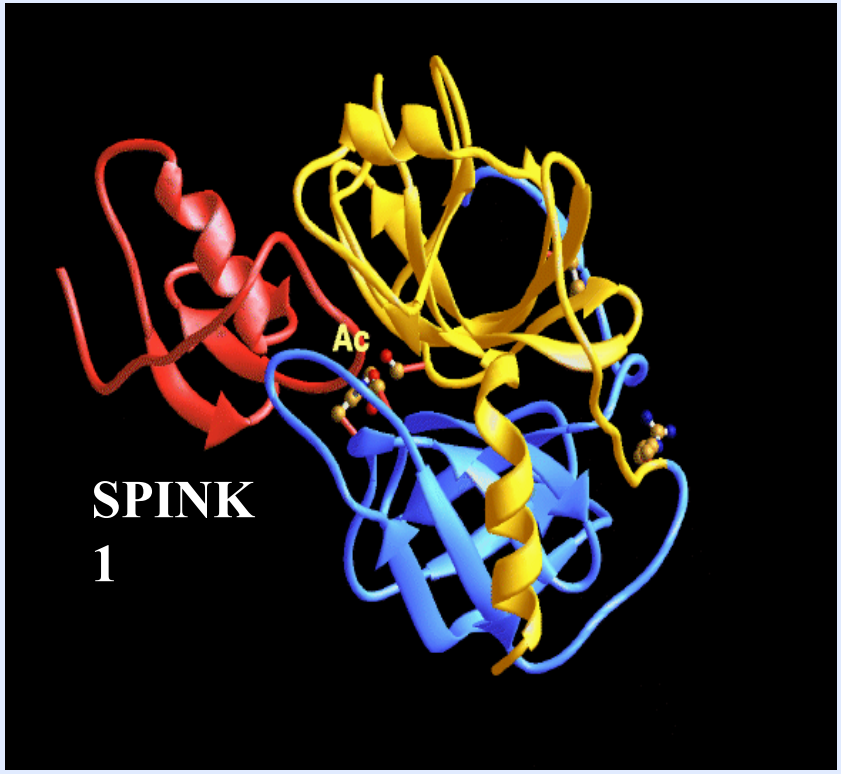
pancréatites chroniques



SPINK1

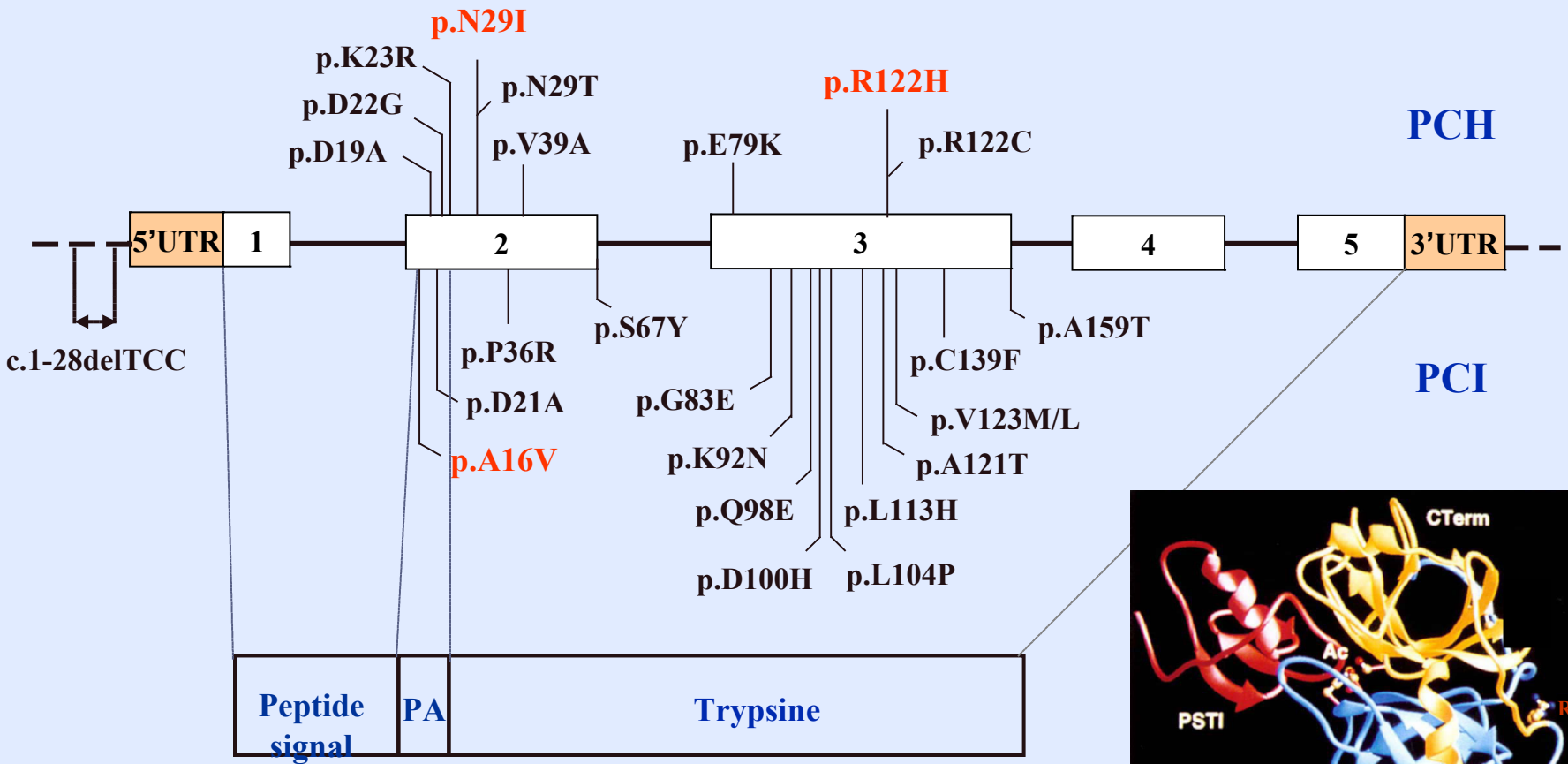
Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1

- synonyms: PSTI, TATI
- 79 amino acids
- signal peptide (23 AA)
- 4 exons, chromosome 5q33
- pancreatic trypsin inhibitor
- reactive centre: K41-I42



Gène *PRSS1* et pancréatite chronique

- Mutations ponctuelles de *PRSS1* :

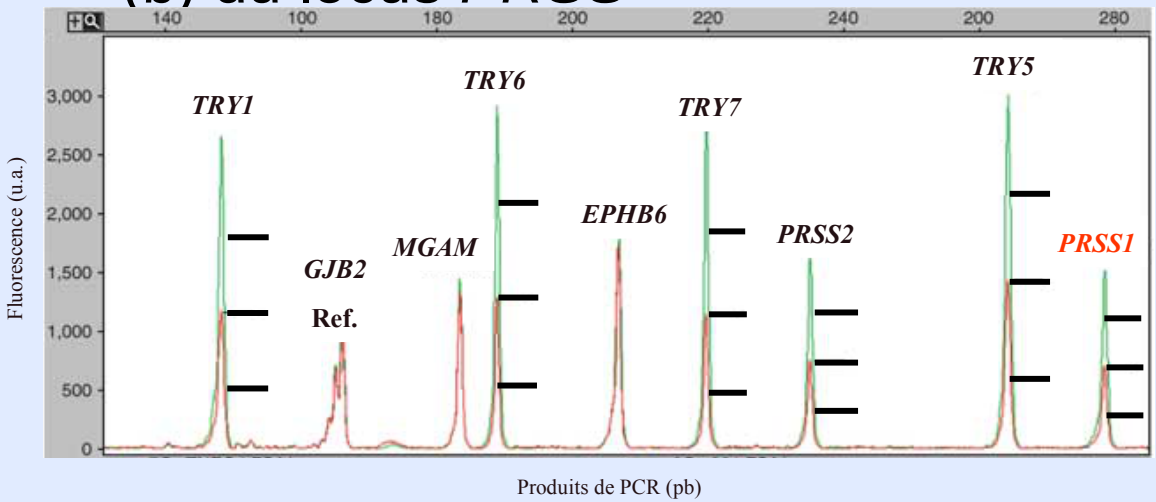


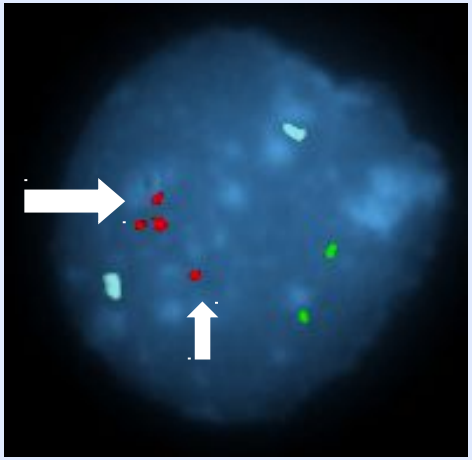
PA : Peptide d'activation; PCI : Pancréatite Chronique Idiopathique; PCH : Pancréatite Chronique Héréditaire

Gène *PRSS1* et pancréatite chronique

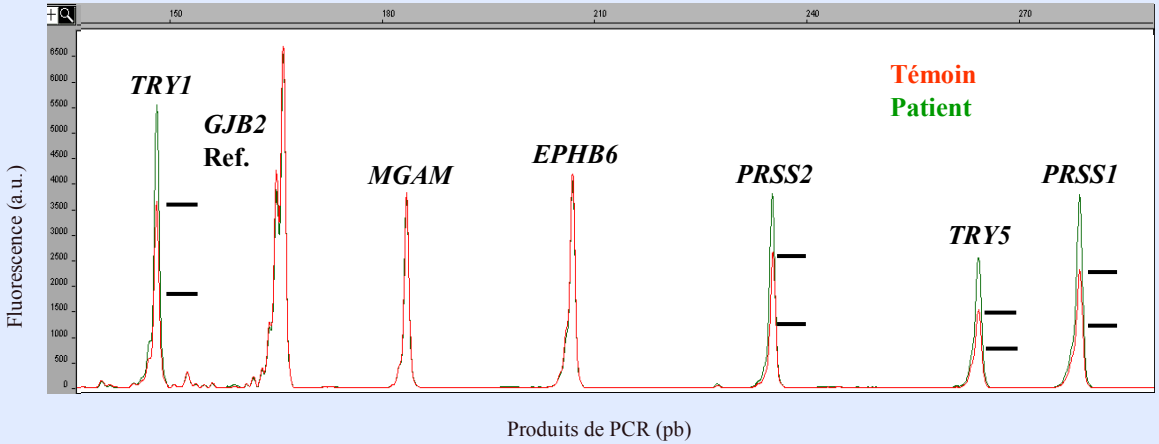
- Mise en évidence de la triplication (a) et de la duplication (b) du locus *PRSS*

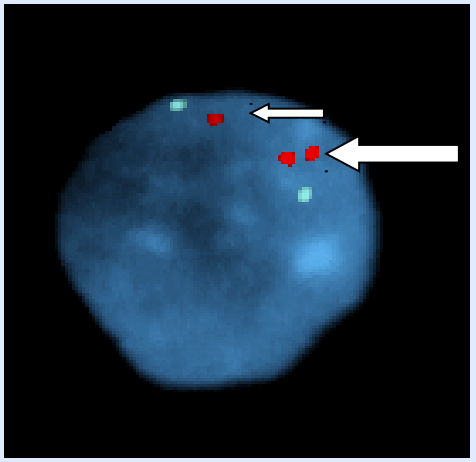
a





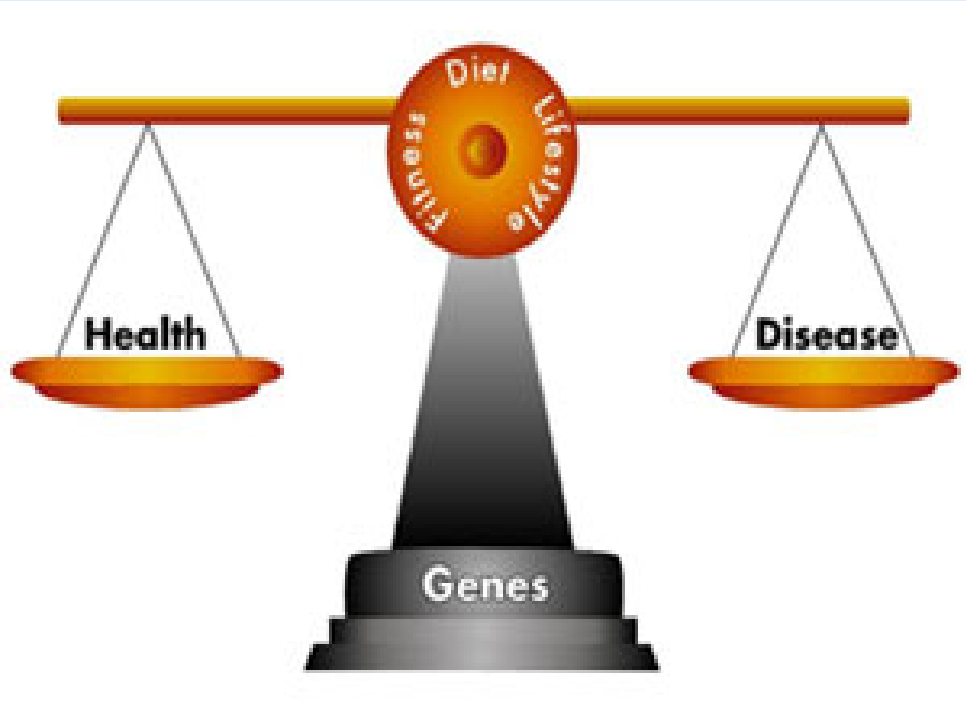
b





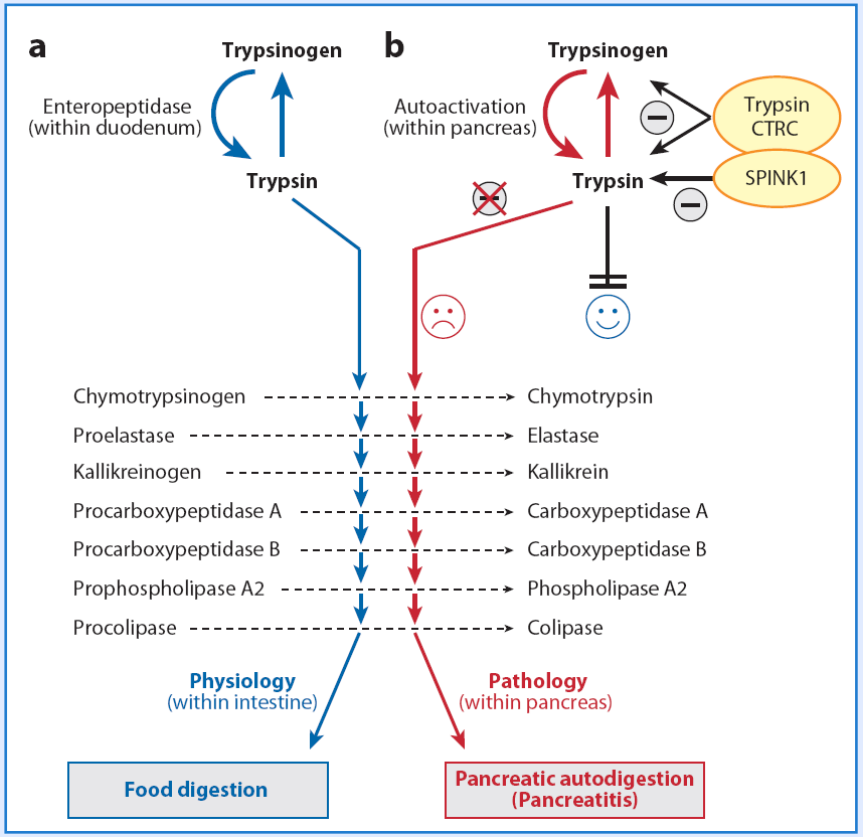
pancréatites chroniques

Anti-protease **Protease**



PRSS1, *SPINK1* et les autres gènes..

- Les gènes impliqués dans la voie d'activation du trypsinogène :
  - Forte pénétrance : *PRSS1*
  - Intermediaire *SPINK1*
  - Faible penetrance: *CTRC*

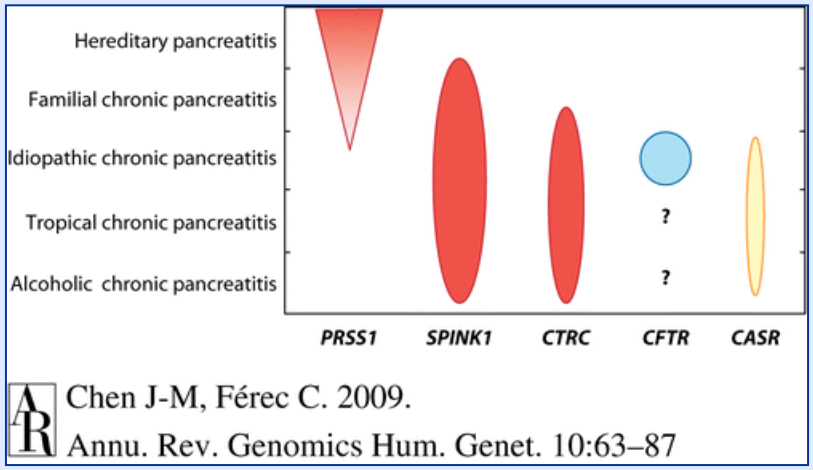


Chen,Ferec, Annu Rev Genomics Hum genet. 2009

PRSS1, *SPINK1* et gènes associés

- Aujourd'hui 15 ans apres la découverte du gène majeur ;
  - L'identification de *PRSS1*, *SPINK1* and *CTRC* a montré que ce sont les trois gènes majeurs impliqués dans la pancréatite chronique.
  - L'identification de *CFTR* and *CASR* comme des gènes de suseptibilité

- La pancréatite chronique représente une maladie complexe due à l'interaction entre un nombre inconnu de gènes et de facteurs environmentaux..



Chen J-M, Férec C. 2009.
Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 10:63–87