



Méthodes d'exploration du génome



Solena LE SCOUARNEC, PhD

Equipe I : Génétique humaine

L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Nantes, France



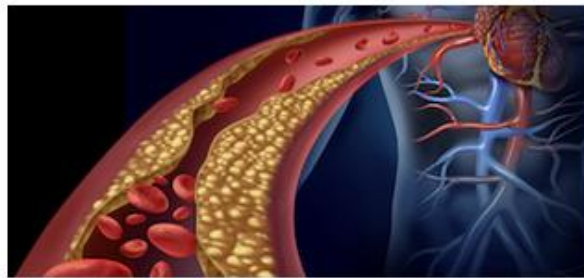
Human Genetics - J-J. SCHOTT / R. REDON



Ion Channels & Cardiopathies - F. CHARPENTIER / M. DE WAARD



Vascular & Pulmonary diseases - G. LOIRAND / V. SAUZEAU



Cardiometabolic diseases - B. CARIOU / C. LE MAY

TEAM I - Human Genetics

Jean-Jacques Schott

Richard Redon



Methods in biostatistics and
bioinformatics

C. DINA, A. GAIGNARD, P. LINDENBAUM AND R. REDON



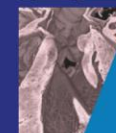
Cardiac arrhythmia

JULIEN BARC AND VINCENT PROBST



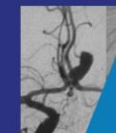
Congenital heart disease

ALBAN BARUTEAU AND JEAN-JACQUES SCHOTT



Cardiac valve disease

R. CAPOULADE, S. LE SCOUARNEC, J. MÉROT,
J.J. SCHOTT, AND T. LE TOURNEAU



Intracranial aneurysm

ROMAIN BOURCIER AND RICHARD REDON



Inherited erythrocytosis

BETTY GARDIE



Developmental disorders

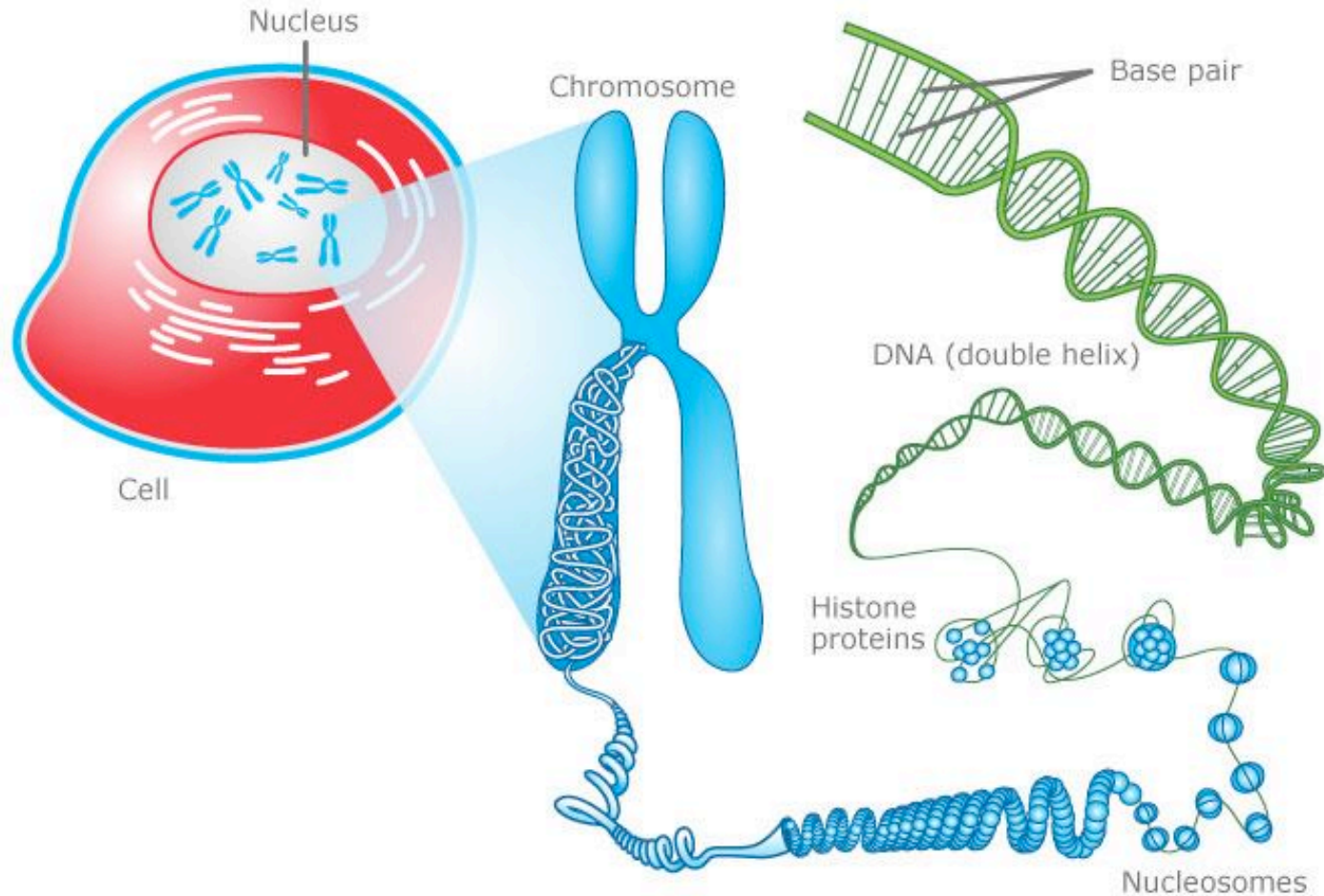
STÉPHANE BÉZIEAU

Plan

- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes

Plan

- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes



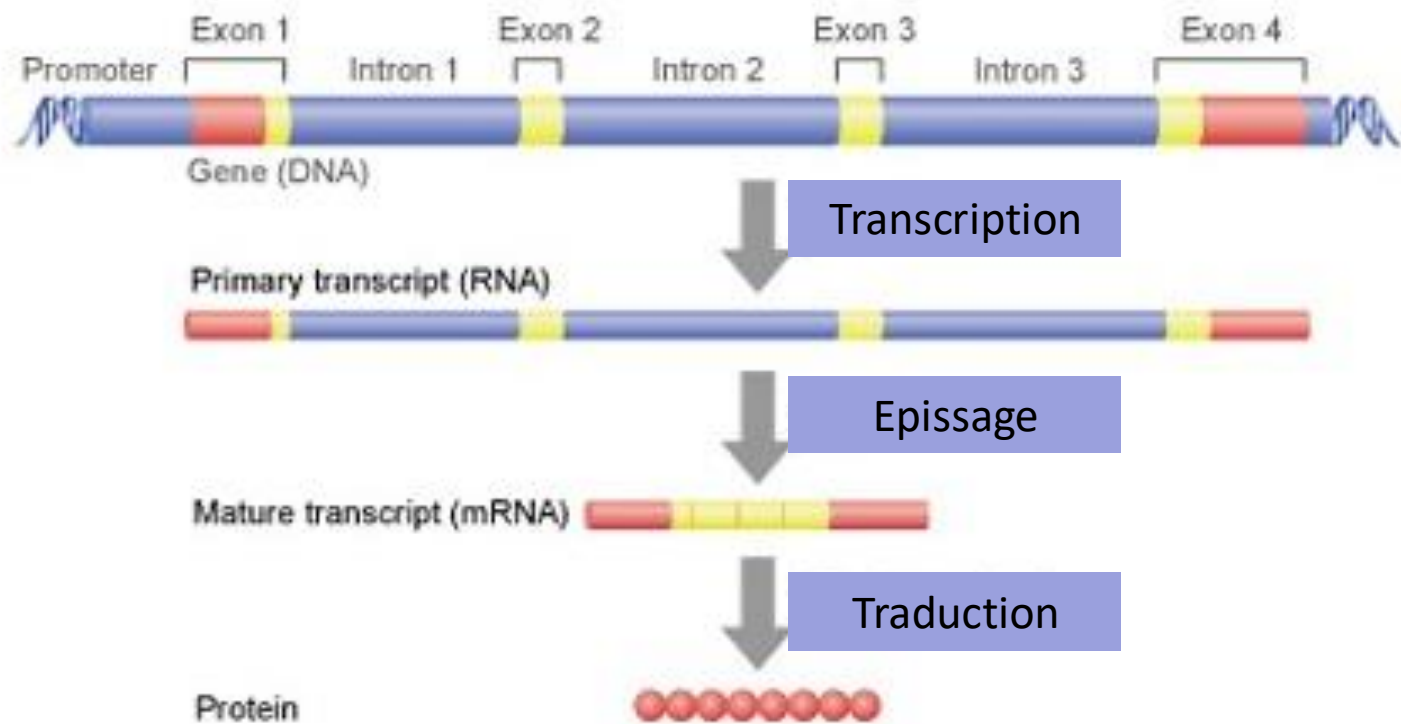
- Génome : ensemble du matériel génétique d'un organisme
- Chaque organisme possède son propre génome
- Génome humain : >3 milliards de paires de bases

Gène

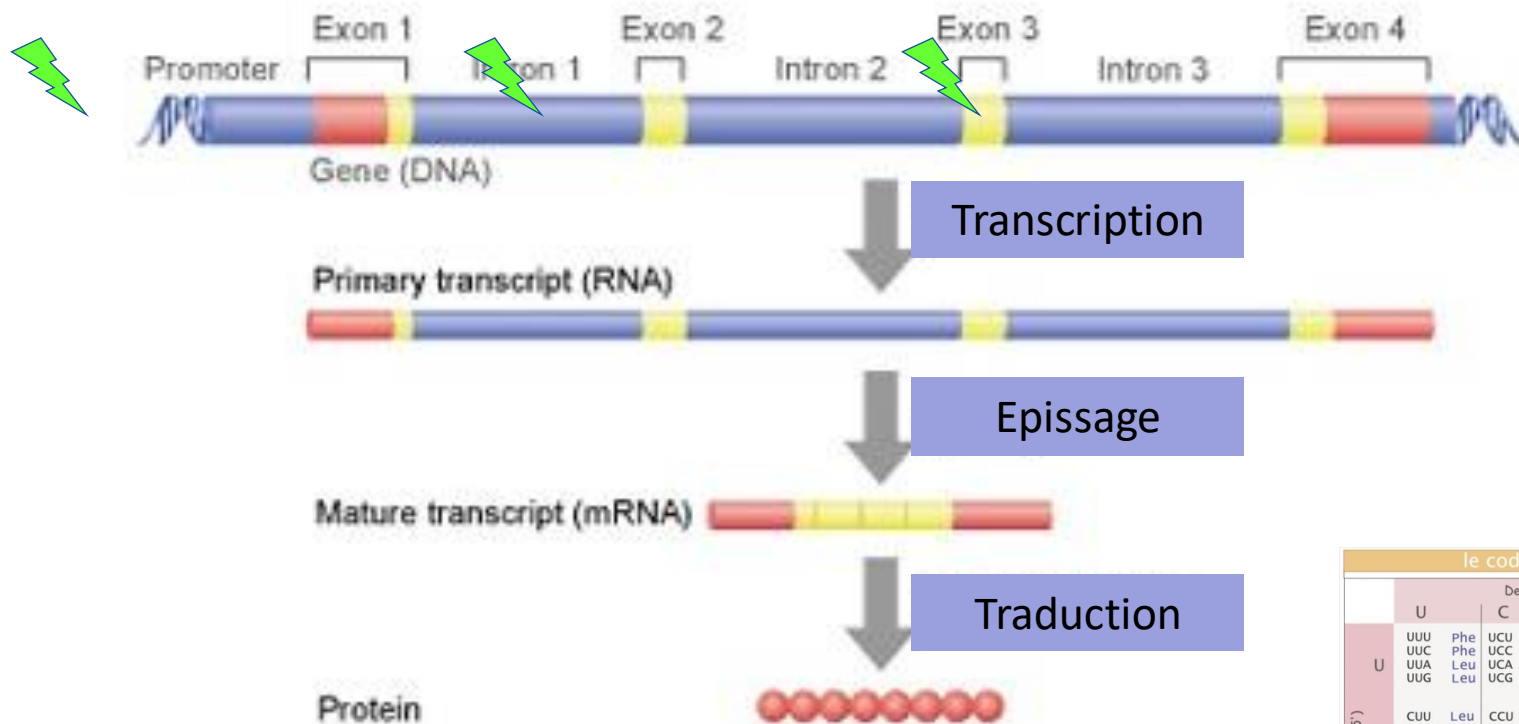
2 copies de chaque gène

20 000 – 25 000 gènes dans le génome humain

Exons / introns



Mutations génétiques



le code génétique												
Première lettre (côté 5')	Deuxième lettre											
	U	C	A	G	U	C	A	G	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UUA Ser UUG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA Stop UAG Stop	UGU Cys UGC Cys UGA Stop UGG Trp	U	C	A	G	U	C	A	G
C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg	U	C	A	G	U	C	A	G
A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Ser AGG Ser	U	C	A	G	U	C	A	G
G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly	U	C	A	G	U	C	A	G
codon d'initiation codon de terminaison												

Maladies cardiovasculaires

Maladies monogéniques

Arrhythmies cardiaques : syndrome du QT long, syndrome de Brugada...

Cardiomyopathies : hypertrophiques, dilatées...

Valvulopathies

Syndrome de Marfan

Hypercholestérolémie familiale

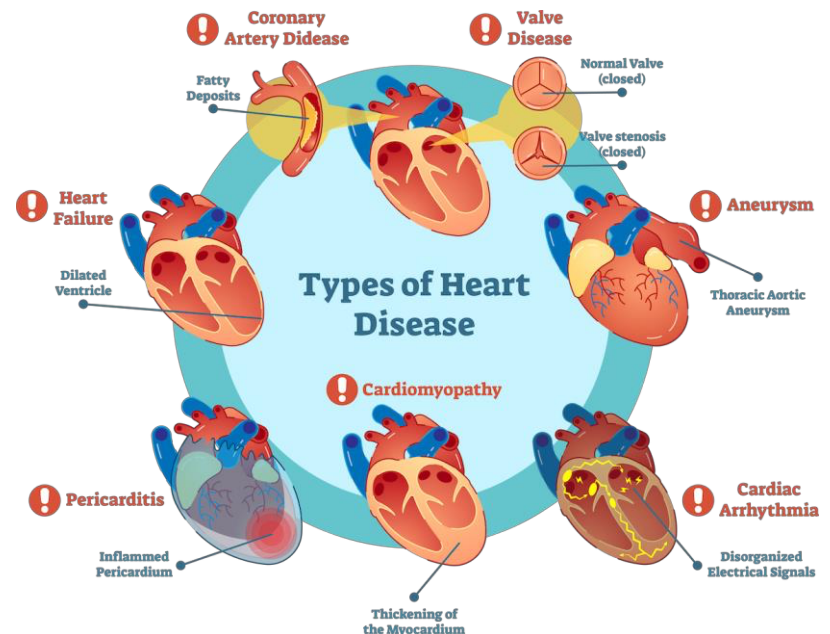
Maladies complexes

Hypertension artérielle

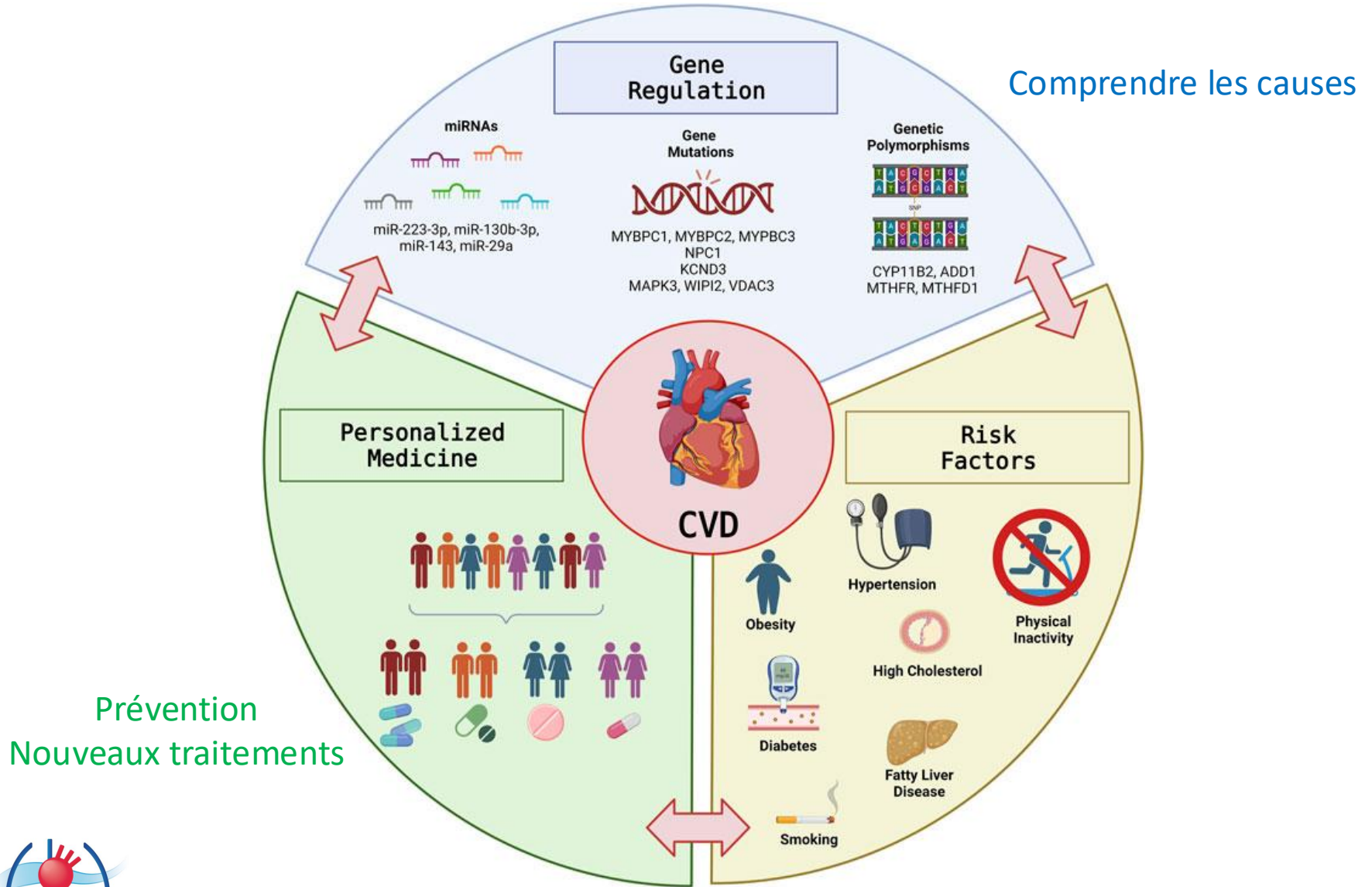
Maladie coronarienne

Fibrillation auriculaire

Asthme



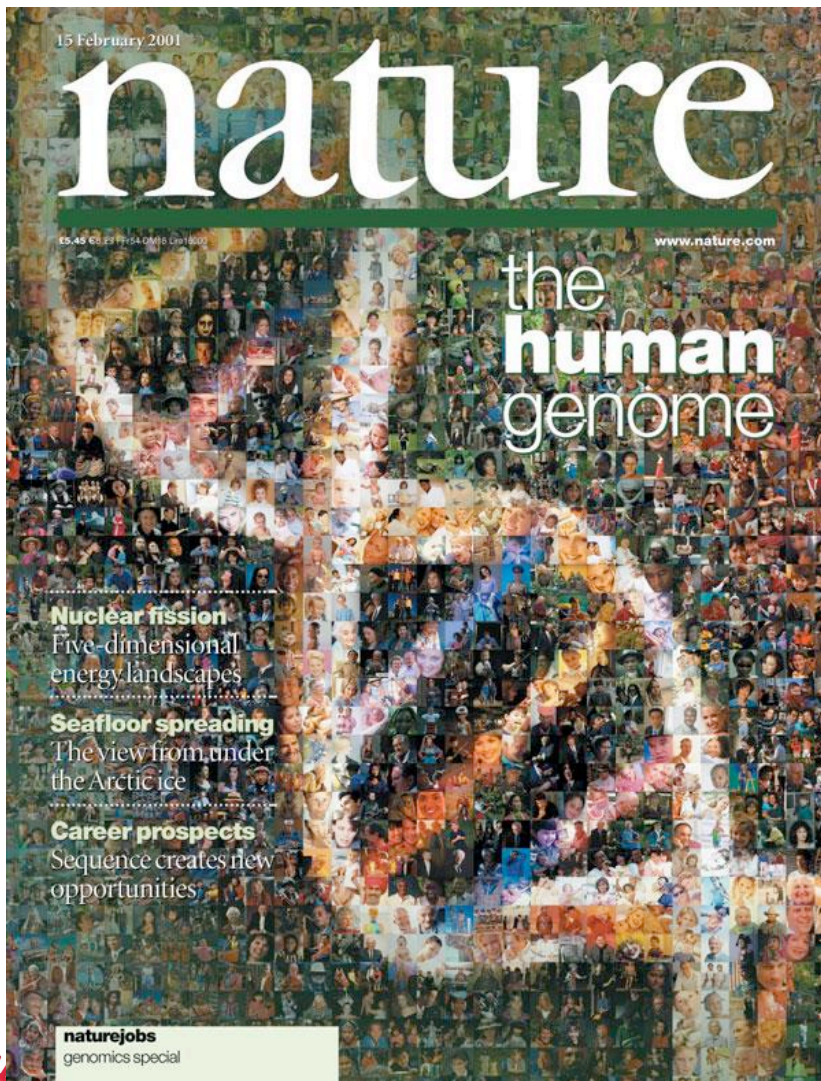
Pourquoi la génomique?





La séquence du génome humain
est-elle connue et depuis quand ?

Projet génome humain



HUMAN GENOMICS

The complete sequence of a human genome

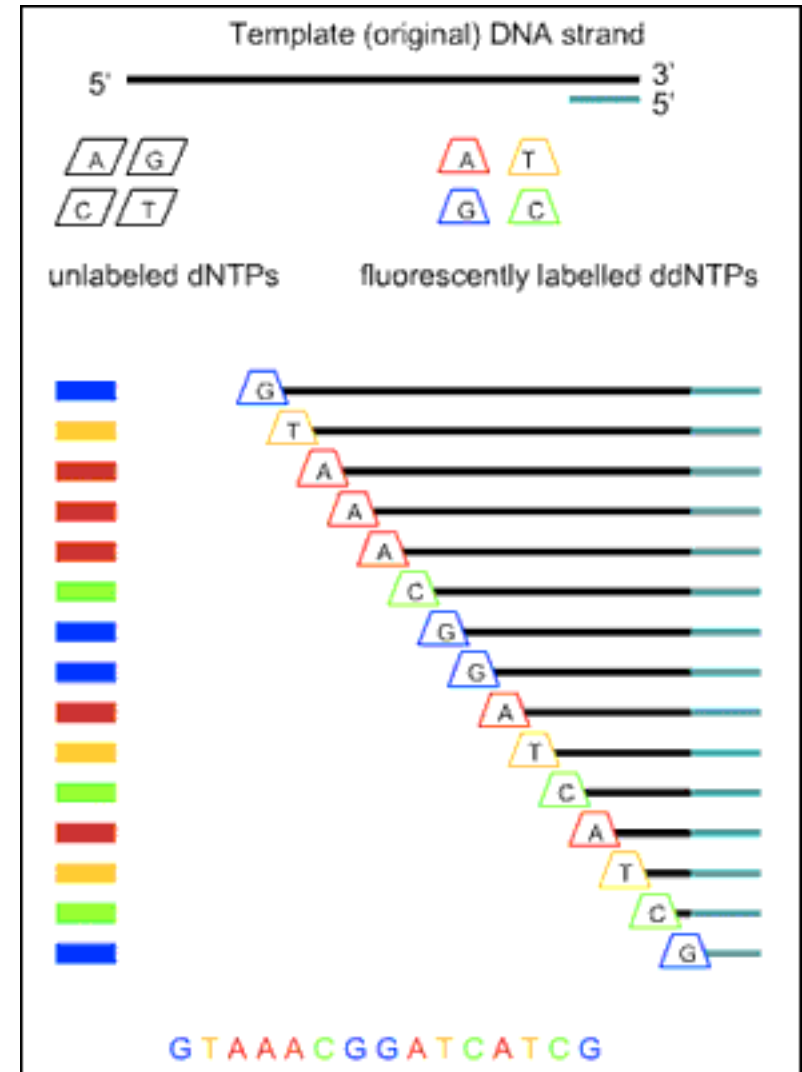
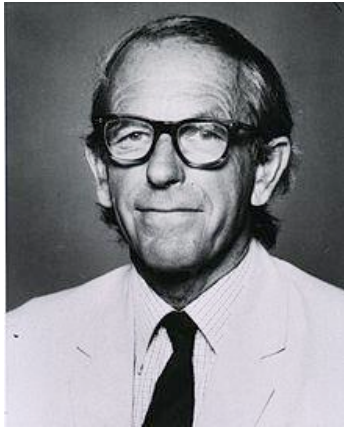
Sergey Nurk^{1†}, Sergey Koren^{1†}, Arang Rhie^{1†}, Mikko Rautiainen^{1†}, Andrey V. Bzikadze², Alla Mikheenko³, Mitchell R. Vollger⁴, Nicolas Altemose⁵, Lev Uralsky^{6,7}, Ariel Gershman⁸, Sergey Aganezov^{9‡}, Savannah J. Hoyt¹⁰, Mark Diekhans¹¹, Glennis A. Logsdon⁴, Michael Alonge⁹, Stylianos E. Antonarakis¹², Matthew Borchers¹³, Gerard G. Bouffard¹⁴, Shelise Y. Brooks¹⁴, Gina V. Caldas¹⁵, Nae-Chyun Chen⁹, Haoyu Cheng^{16,17}, Chen-Shan Chin¹⁸, William Chow¹⁹, Leonardo G. de Lima¹³, Philip C. Dishuck⁴, Richard Durbin^{19,20}, Tatiana Dvorkina³, Ian T. Fiddes²¹, Giulio Formenti^{22,23}, Robert S. Fulton²⁴, Arkarachai Fungtammasan¹⁸, Erik Garrison^{11,25}, Patrick G. S. Grady¹⁰, Tina A. Graves-Lindsay²⁶, Ira M. Hall²⁷, Nancy F. Hansen²⁸, Gabrielle A. Hartley¹⁰, Marina Haukness¹¹, Kerstin Howe¹⁹, Michael W. Hunkapiller²⁹, Chirag Jain^{1,30}, Miten Jain¹¹, Erich D. Jarvis^{22,23}, Peter Kerpedjiev³¹, Melanie Kirsche⁹, Mikhail Kolmogorov³², Jonas Korlach²⁹, Milinn Kremitzki²⁶, Heng Li^{16,17}, Valerie V. Maduro³³, Tobias Marschall³⁴, Ann M. McCartney¹, Jennifer McDaniel³⁵, Danny E. Miller^{4,36}, James C. Mullikin^{14,28}, Eugene W. Myers³⁷, Nathan D. Olson³⁵, Benedict Paten¹¹, Paul Peluso²⁹, Pavel A. Pevzner³², David Porubsky⁴, Tamara Potapova¹³, Evgeny I. Rogaev^{6,7,38,39}, Jeffrey A. Rosenfeld⁴⁰, Steven L. Salzberg^{9,41}, Valerie A. Schneider⁴², Fritz J. Sedlazeck⁴³, Kishwar Shafin¹¹, Colin J. Shew⁴⁴, Alaina Shumate⁴¹, Ying Sims¹⁹, Arian F. A. Smit⁴⁵, Daniela C. Soto⁴⁴, Ivan Sovic^{29,46}, Jessica M. Storer⁴⁵, Aaron Streets^{5,47}, Beth A. Sullivan⁴⁸, Françoise Thibaud-Nissen⁴², James Torrance¹⁹, Justin Wagner³⁵, Brian P. Walenz¹, Aaron Wenger²⁹, Jonathan M. D. Wood¹⁹, Chunlin Xiao⁴², Stephanie M. Yan⁴⁹, Alice C. Young¹⁴, Samantha Zarate⁹, Urvasi Surti⁵⁰, Rajiv C. McCoy⁴⁹, Megan Y. Dennis⁴⁴, Ivan A. Alexandrov^{3,7,51}, Jennifer L. Gerton^{13,52}, Rachel J. O'Neill¹⁰, Winston Timp^{8,41}, Justin M. Zook³⁵, Michael C. Schatz^{9,49}, Evan E. Eichler^{4,53*}, Karen H. Miga^{11,54*}, Adam M. Phillippy^{1*}

Since its initial release in 2000, the human reference genome has covered only the euchromatic fraction of the genome, leaving important heterochromatic regions unfinished. Addressing the remaining 8% of the genome, the Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium presents a complete 3.055 billion-base pair sequence of a human genome, T2T-CHM13, that includes gapless assemblies for all chromosomes except Y, corrects errors in the prior references, and introduces nearly 200 million base pairs of sequence containing 1956 gene predictions, 99 of which are predicted to be protein coding. The completed regions include all centromeric satellite arrays, recent segmental duplications, and the short arms of all five acrocentric chromosomes, unlocking these complex regions of the genome to variational and functional studies.



Quelles sont les différentes méthodes de
séquençage de l'ADN ?

Séquençage Sanger



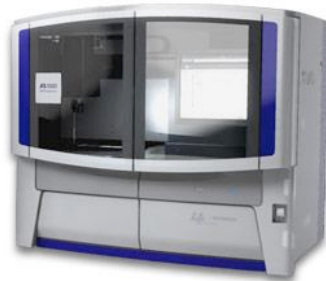
Nouvelles technologies de séquençage

2005-2013



Pyrosequencing

2006-



*Sequencing
by ligation*

2006-



*Sequencing
by
synthesis*

2011-



*Single molecule
via dye labels
Long reads*

2015-



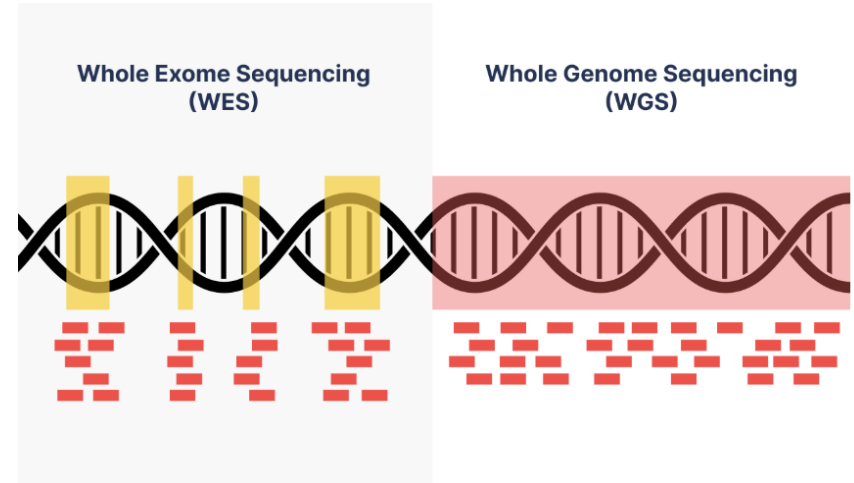
*Electronic nanopore sensing
No dye labels*



Nouvelles technologies de séquençage

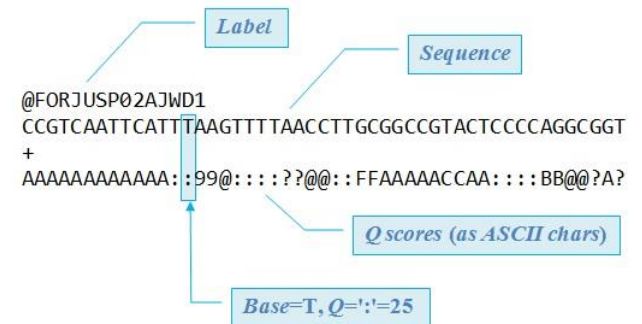
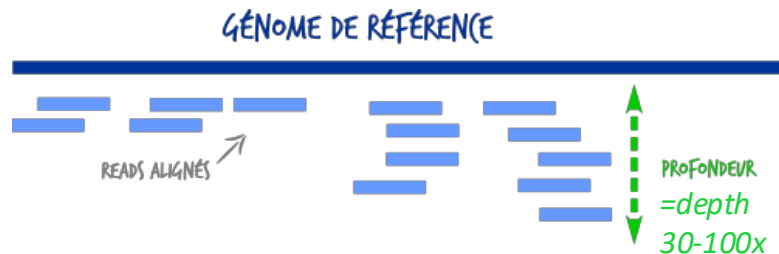
Next-generation sequencing (NGS) = Séquençage massif = Séquençage haut-débit

- Séquençage de génomes
- Séquençage ciblé (panels de gènes, exomes)
- Transcriptome
- Epigénétique



Technologies

- Short-read (Illumina) ~50-300 pb } Substitutions / indels
- Long-read (ONT, PacBio) 10-100 kb } Variants structuraux / assemblage *de novo*



Séquençage de génomes personnels

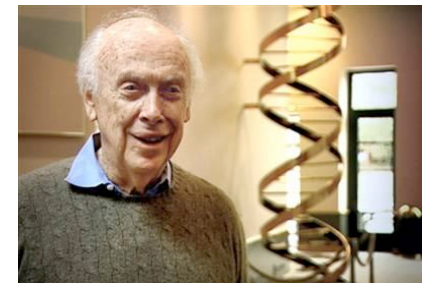
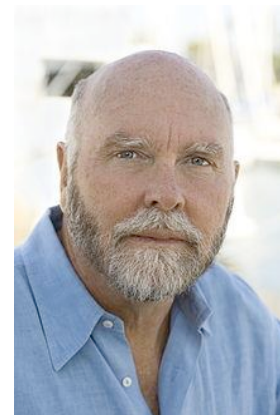
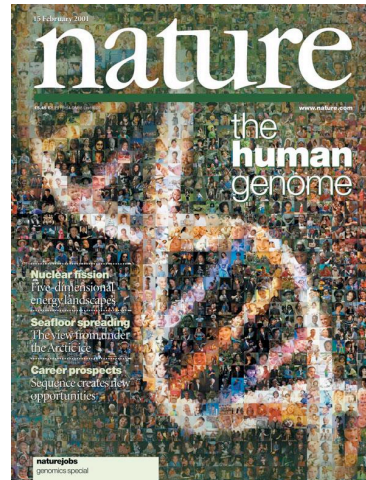
QUICKER, SMALLER, CHEAPER

Sanger

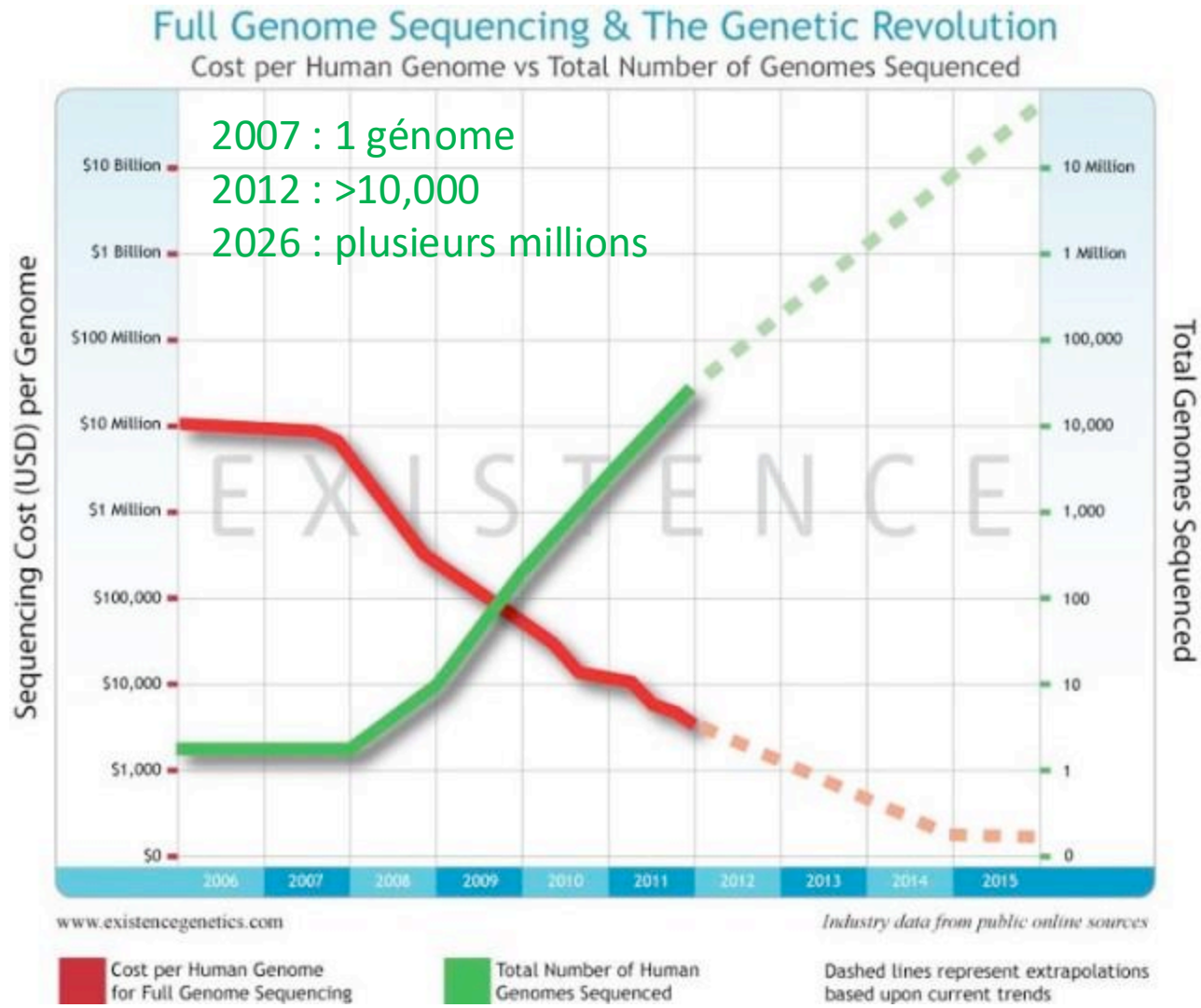
Sanger

454

Genome sequenced (publication year)	HGP (2003)	Venter (2007)	Watson (2008)
Time taken (start to finish)	13 years	4 years	4.5 months
Number of scientists listed as authors	> 2,800	31	27
Cost of sequencing (start to finish)	\$2.7 billion	\$100 million	< \$1.5 million
Coverage	8-10 ×	7.5 ×	7.4 ×
Number of institutes involved	16	5	2
Number of countries involved	6	3	1



Séquençage de génomes personnels



Séquençage de génomes personnels

FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025



1. CONSULTATION MÉDICALE
Proposition d'un examen génomique

2. RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)*

Discussion du dossier par les experts cliniciens, validation de la demande

3. CONSULTATION MÉDICALE
Prescription et recueil du consentement du patient et des apparentés

4. PRÉLÈVEMENT
Prise de sang, envoi des échantillons pour le séquençage

5. LABORATOIRE DE SÉQUENÇAGE
Séquençage à très haut débit, analyse et interprétation par des bio-informaticiens et des biologistes

6. RÉUNION D'INTERPRÉTATION ET RCP***, SI NÉCESSAIRES**
entre experts, cliniciens et biologistes

7. CONSULTATION MÉDICALE
Restitution des résultats au patient et sa famille et prise en charge adaptée

Parcours du séquençage du génome

PERIGENOMED
PERINATAL GENOMIC MEDICINE

**UN PROJET SUR L'EXTENSION DU DÉPISTAGE NÉONATAL
PAR LA MÉDECINE GÉNOMIQUE**

Offrons aux nouveau-nés atteints de maladies rares un meilleur départ dans la vie

POUR NOUS
CONTACTER :
perigenomed@chu-dijon.fr

CHU DIJON
BOURGOGNE

Un programme
de recherche
en santé
publique...

... axé sur
l'innovation
dans les sciences
de la vie...

Le bénéfice
pour l'enfant au
cœur de notre
démarche.

Le génome humain

- 3,3 milliards de paires de bases
- 23 paires de chromosomes
- 20-25 000 gènes et ~6 isoformes par gène
- ~1-2 % du génome ⇔ **exome** (régions codantes)



1 génome
2 jours
<1000 euros
150 Go

If you spoke
one 'letter' of DNA
per second

A, T, C, G, T, A, A, C, G, T...

24 hours a day,

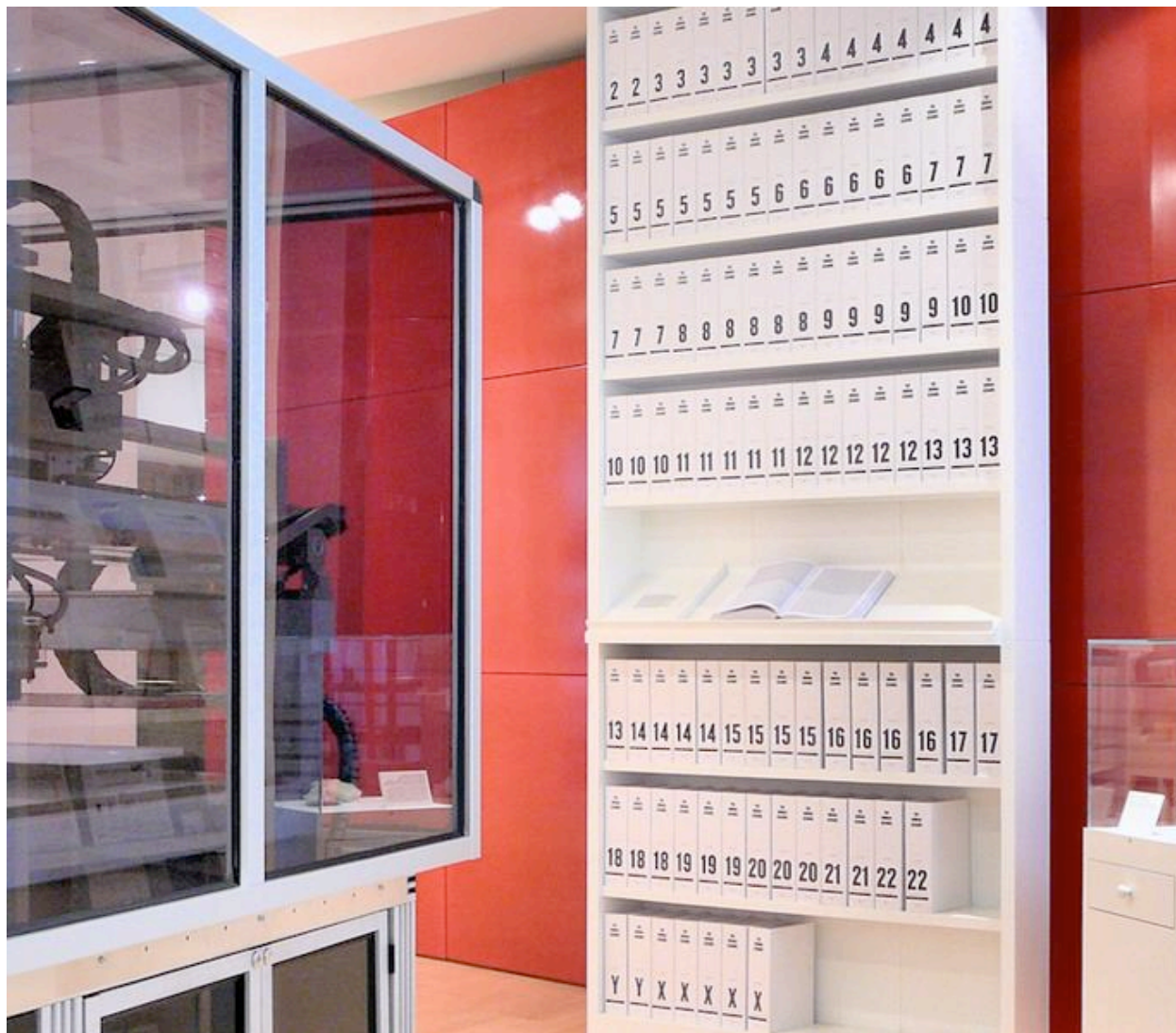
it would take about

100 years to recite the entire
human genome



Plan

- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes





Quels sont les différents types de variants
du génome humain ?

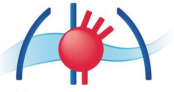
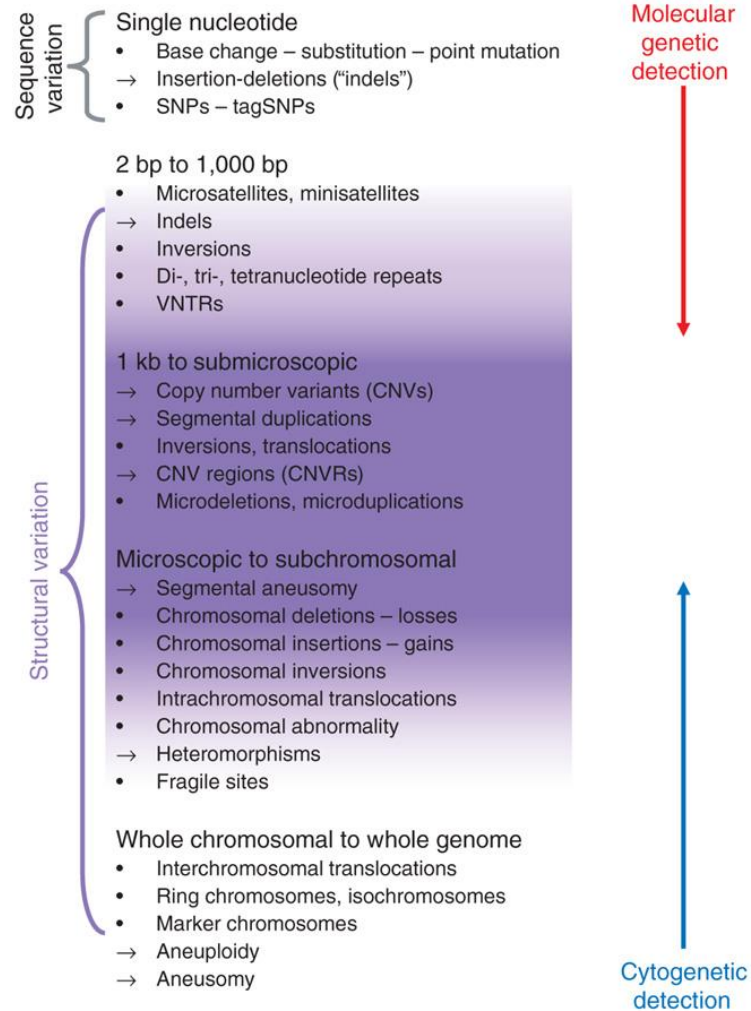


- 1 Allez sur wooclap.com
- 2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
THORAXGENET

 Activer les réponses par SMS

Types de variations



Variation du génome

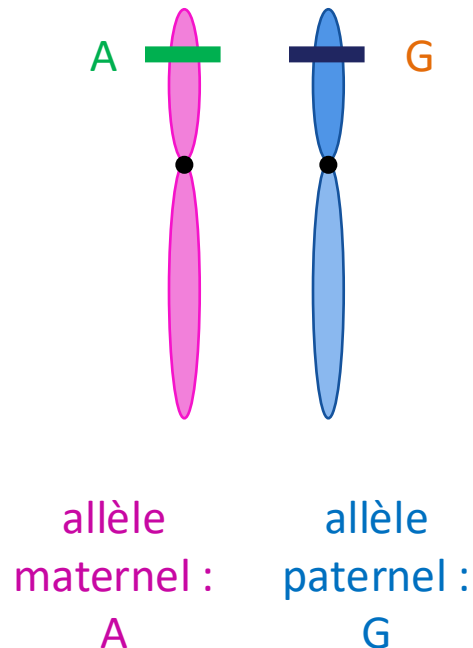
- Deux génomes humains sont identiques à 99,9%
- Différences dans la séquence du génome = variations génétiques
- Chaque variation génétique est caractérisée par ≥ 2 allèles

Allèle

Version variable d'un même locus génétique

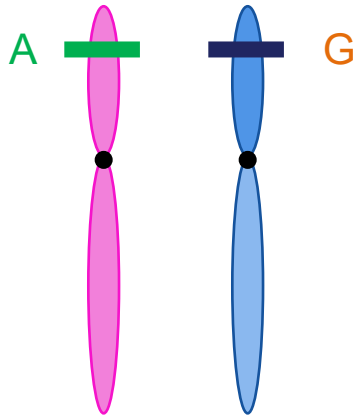
Exemple : à une position donnée, allèle A ou allèle G

CGATGCTA[A/G]GCATGCAT

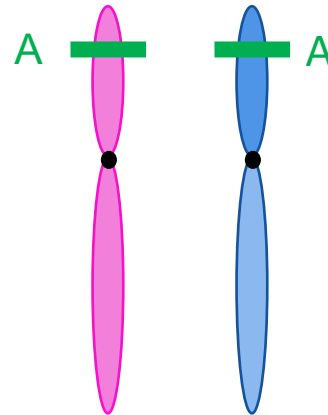


Génotype

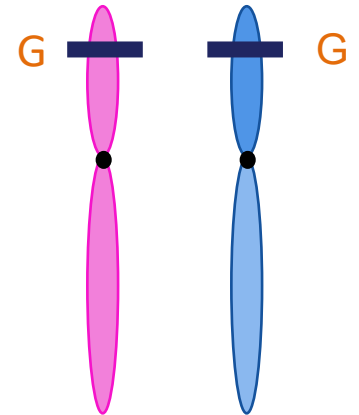
Composition allélique pour une variation génétique donnée



Génotype individu 1 : A/G



Génotype individu 2 : A/A



Génotype individu 3 : G/G

Si les 2 allèles sont différents,
on parle d'hétérozygotie.

Si les 2 allèles sont identiques,
on parle d'homozygotie.

Variation du génome

- Deux génomes humains sont identiques à 99,9%
- Différences dans la séquence du génome = variations génétiques
- Chaque variation génétique est caractérisée par ≥ 2 allèles
- Chaque variation peut être fréquente, rare ou privée (notion de **fréquence**)

Exemple de variant fréquent



Génome de référence : CGATGCTA**A**GCATGCAT

Variant : CGATGCTA**G**GCATGCAT

SNP
Polymorphisme



60 **G** / 200 allèles
=30 %

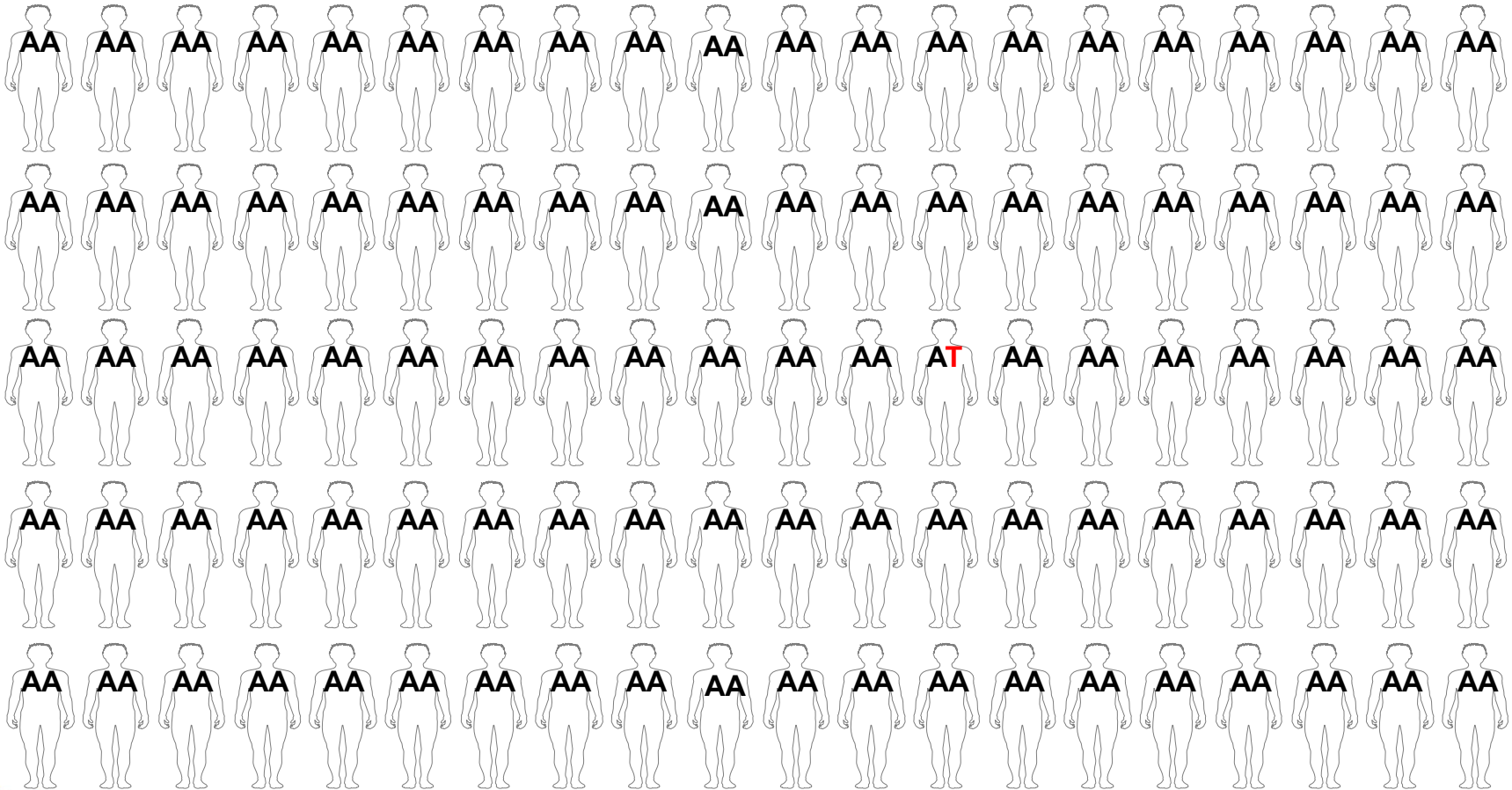
Exemple de variant rare (<1%)



Génome de référence : CGATGCTA**A**GCATGC**A**T

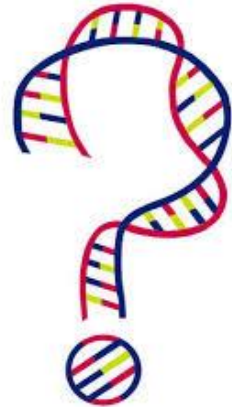
Variant : CGATGCTA**G**GCATGC**T**T

SNV
Variant

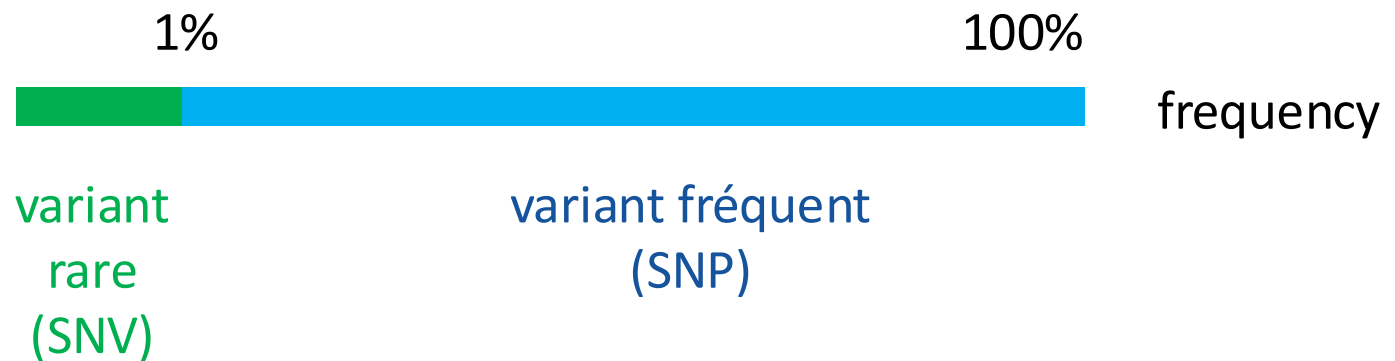


1 **T** / 200 allèles
=0,5 %

Fréquence des variants : SNV ou SNP ?



- 5%
- 0.8%

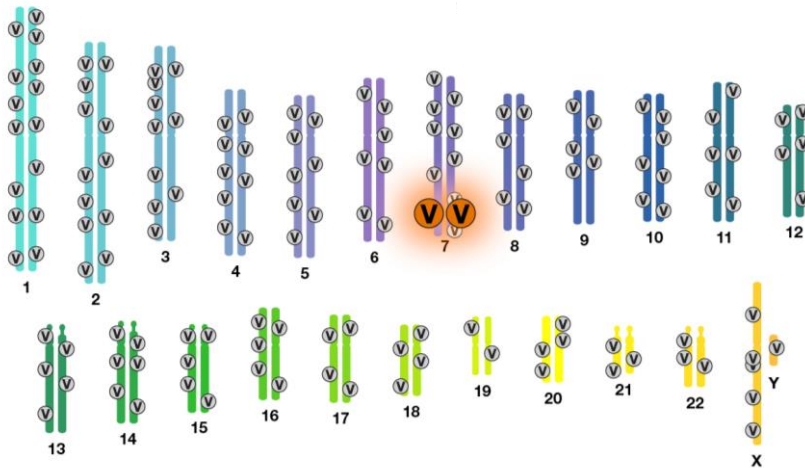


Variation du génome

- Deux génomes humains sont identiques à 99,9%
- Différences dans la séquence du génome = variations génétiques
- Chaque variation génétique est caractérisée par ≥ 2 allèles
- Chaque variation peut être fréquente, rare ou privée (notion de fréquence)
- Chaque variation, selon sa localisation, peut être bénigne, contribuer à des traits phénotypiques, prédisposer aux maladies, ou être responsable de maladies (notion d'effet)

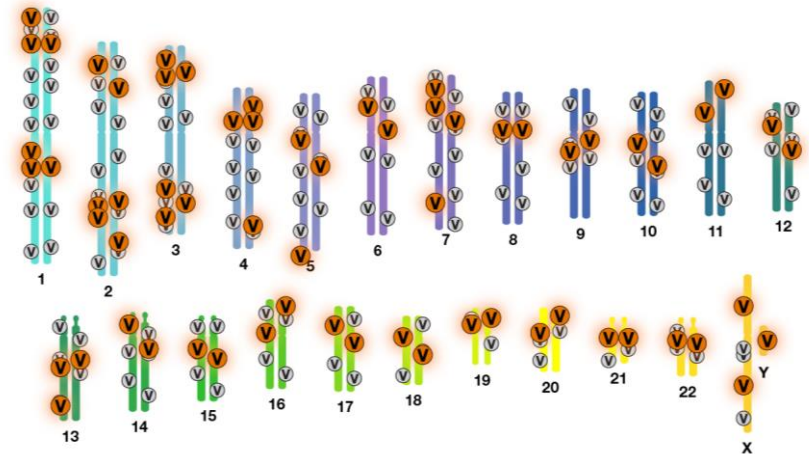
Effet des variants génétiques

Effets forts Modèle monogénique



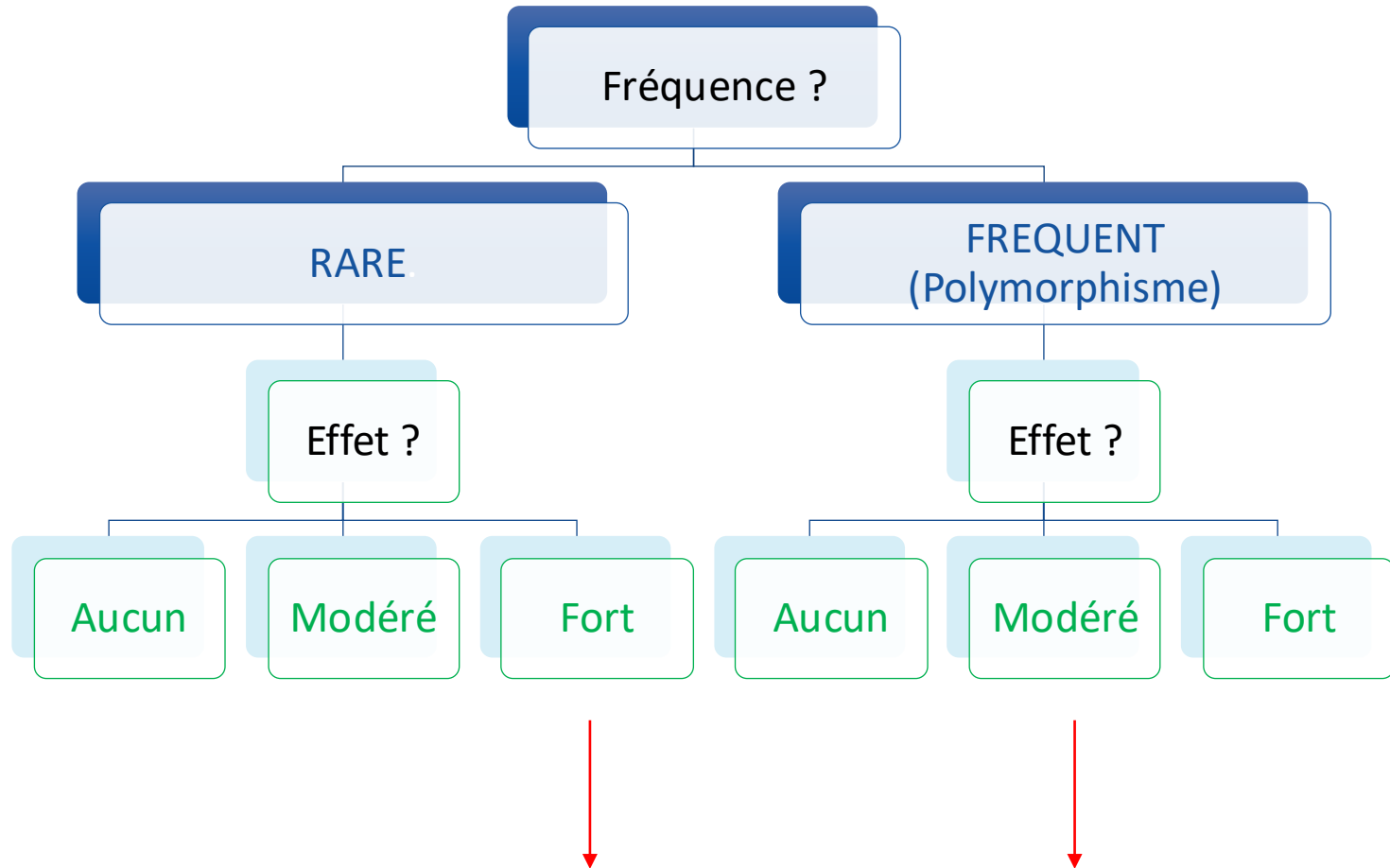
Etude de familles ou cas isolés

Effets faibles Modèle polygénique



Etude de populations

Effet des variants génétiques



Approche familiale

Exemple :
Syndrome du QT long

Approche population

↑ risque
Exemple :
Maladie coronarienne

Variabilité du génome



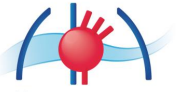
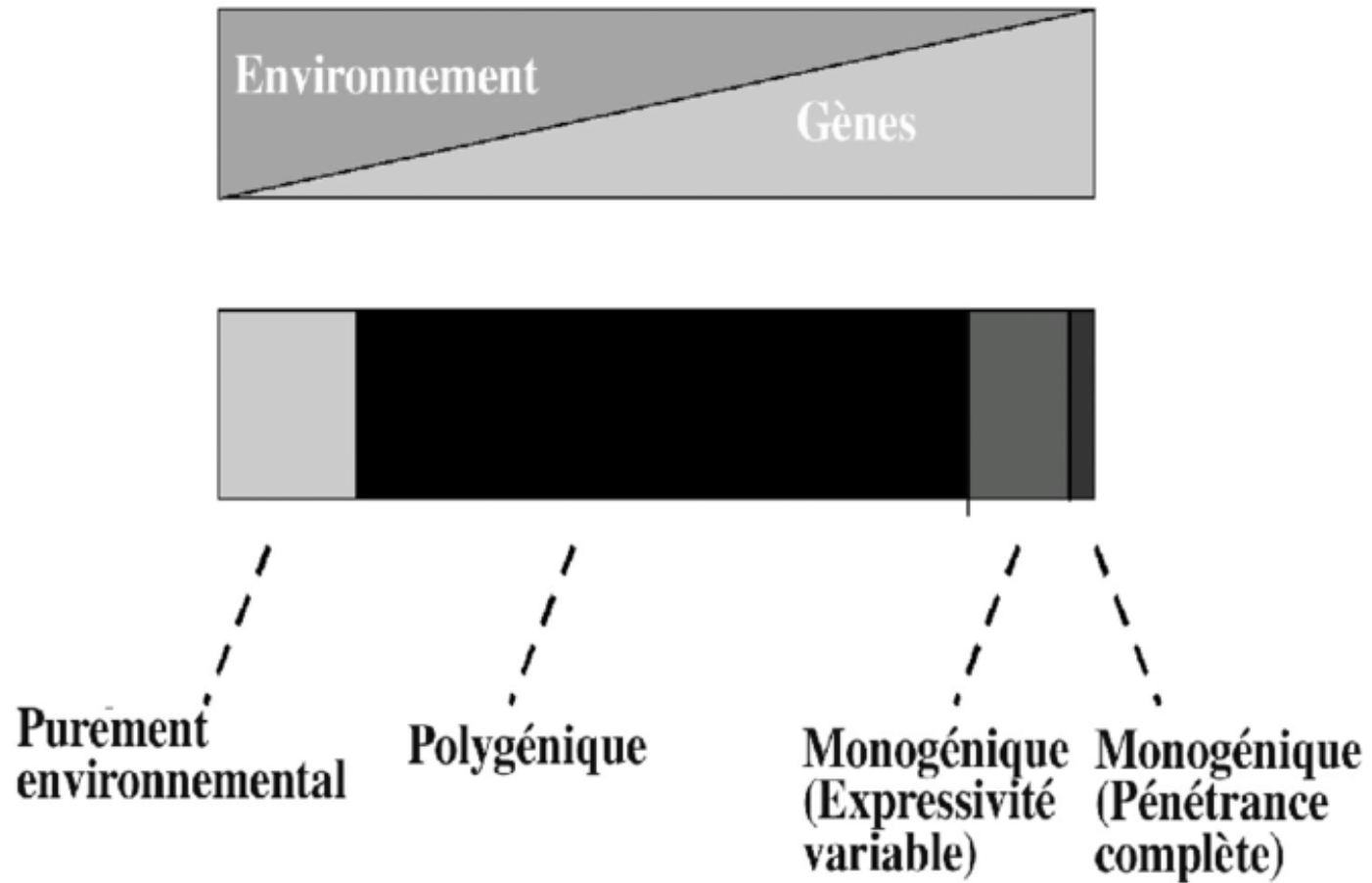
3-4 millions

~20 000

Plan

- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes

Maladies humaines



Génétique moléculaire

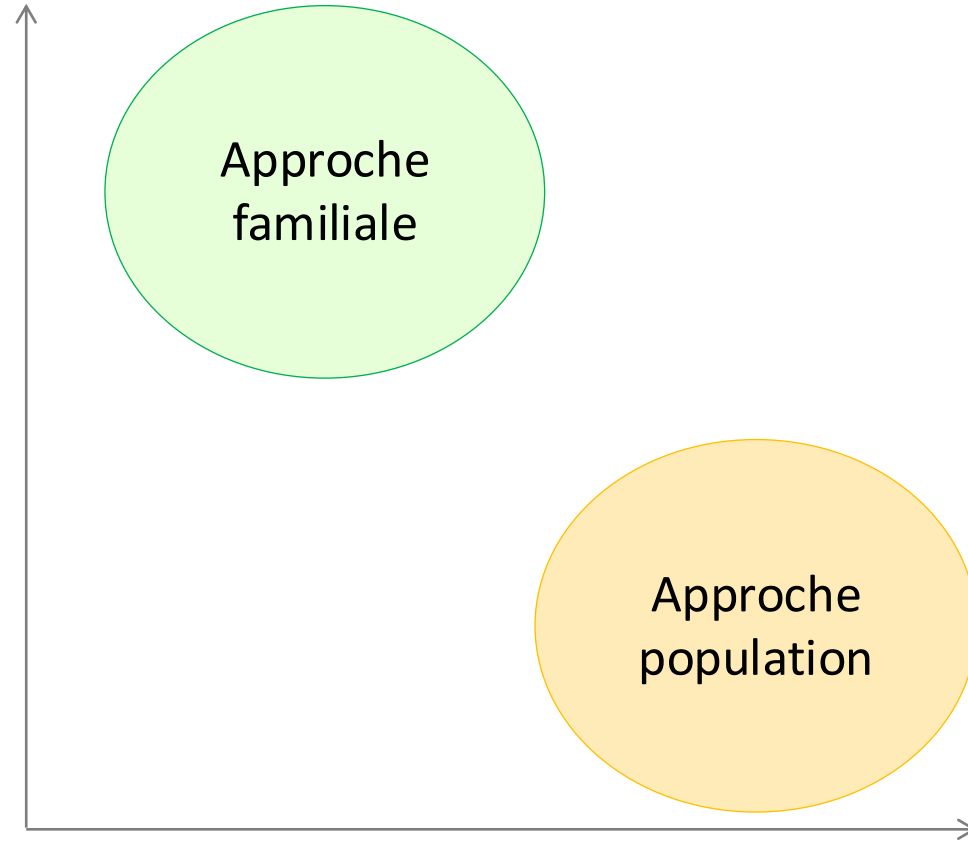
- ⇒ Gènes de susceptibilité
- ⇒ Nouvelles connaissances physiopathologiques
- ⇒ Nouveaux traitements
- ⇒ Médecine personnalisée

Implications éthiques et légales !

Ex : 23andMe

Stratégies génétiques

Effet du variant



Fréquence du variant

Plan

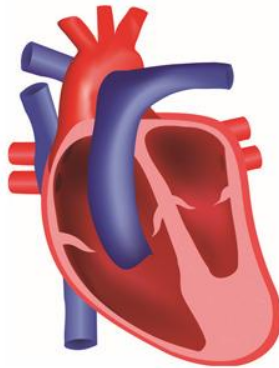
- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes



Exemples de maladies monogéniques

($\Leftrightarrow$ thorax) ?

Exemples

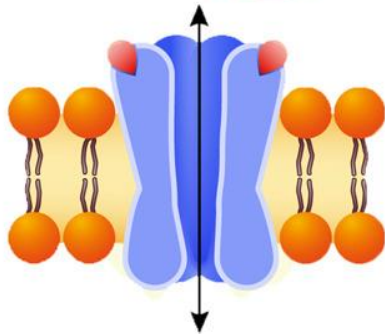


Cardiomyopathies

Hypertrophic CM
Arrhythmogenic CM
LV Noncompaction
Dilated CM

Example genes:

MYH7[†], MYBPC3, TNNT2
PKP2, DSG2, DSP
MYH7, MYBPC3, TNNT2
TTN[§], LMNA[†], RBM20[†]

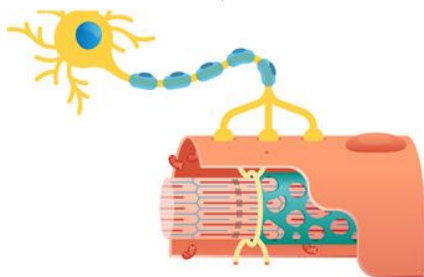


Channelopathies

Long QT Syndrome
Brugada Syndrome
Short QT Syndrome
CPVT

Example genes:

KCNQ1*, KCNH2*, SCN5A*
SCN5A*
KCNH2*, KCNQ1*, KCNJ2[†]
RYR2, CASQ2



Metabolic/Others

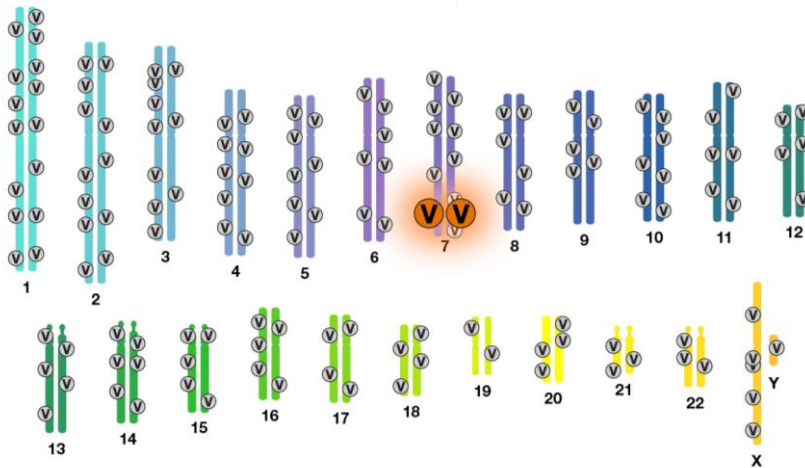
Metabolic
Conduction System
Congenital
Neuromuscular
Mitochondrial

Example genes:

GLA[†], PRKAG2[†], GAA
TRPM4, LMNA[†], SCN5A*[†]
TBX5[†], NKX2.5, GATA4
DMD, EMD, DMPK1[†]
mtDNA deletions, MT-TL1

Maladies monogéniques

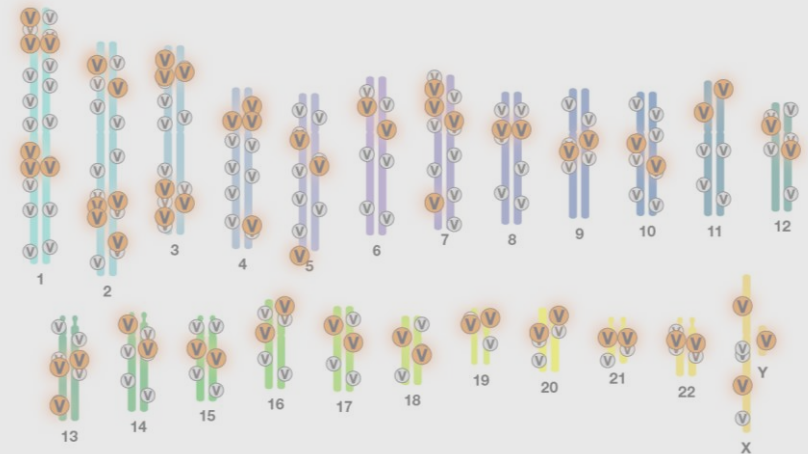
Effets forts Modèle monogénique



Etude de familles ou cas isolés

- Un gène
- Mutations rares avec un effet fort
- Agrégation familiale (souvent)
- Age d'apparition souvent précoce

Effets faibles Modèle polygénique



Etude de populations

Les modes de transmission: autosomique dominant

Un des 2 parents est atteint

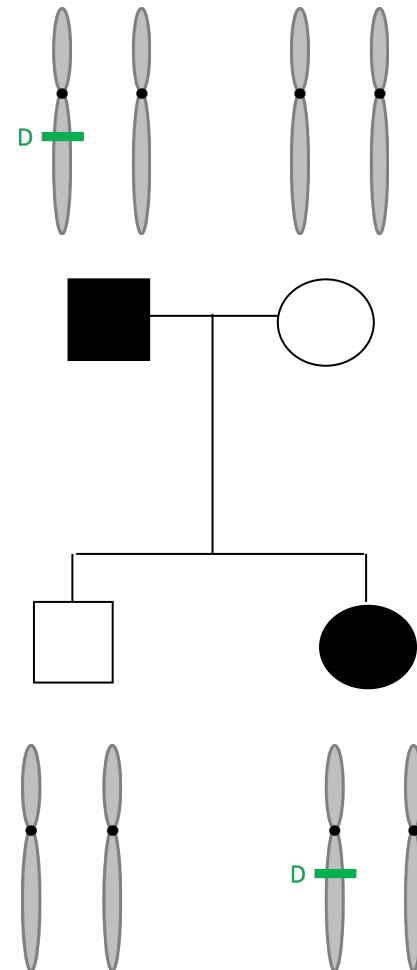
⇒ Un enfant sur 2 est atteint

Mais parfois dans une famille, on observe:

-la mutation chez un individu sain (« **non pénétrance** »)

-la mutation est absente chez un individu atteint (« **phénocopie** »)

-une variabilité dans les phénotypes observés: **expressivité variable** (fonction d'autres gènes, de l'environnement?!)



Les modes de transmission: autosomique récessif

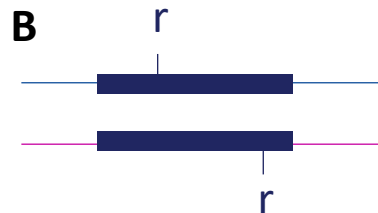
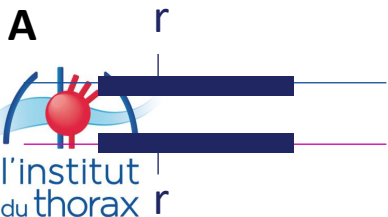
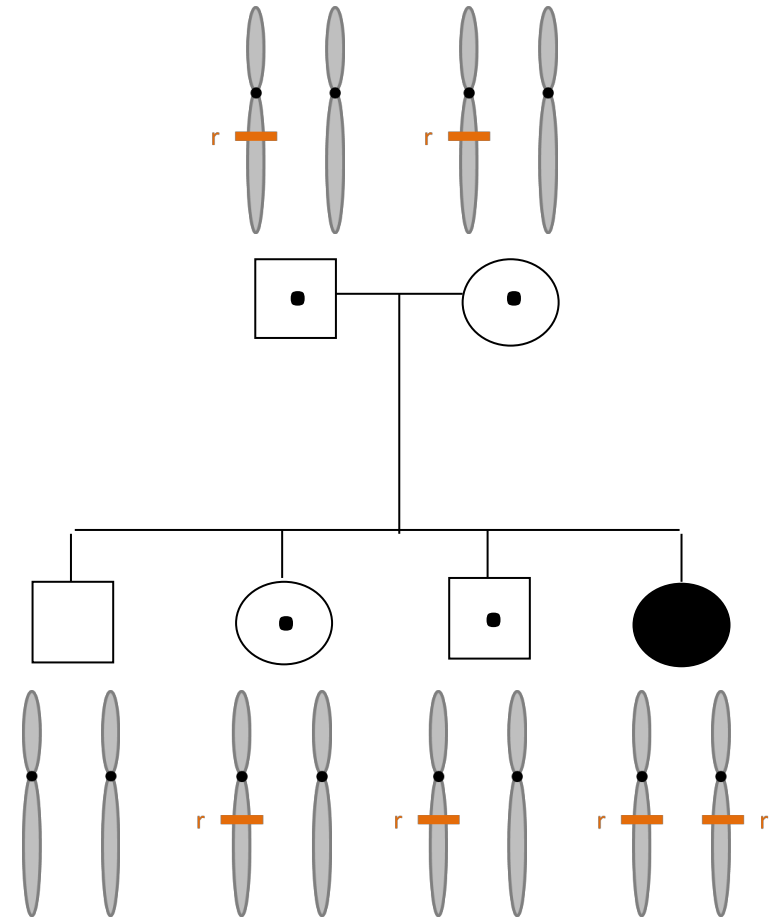
Les parents ne sont pas atteints

⇒ Un enfant sur 4 est atteint

⇒ Un enfant sur 2 est porteur sain

-si les variants paternels/maternels sont identiques, il y a donc homozygotie chez l'enfant atteint (**A**). Risque ↗ avec consanguinité.

-si les 2 variants sont distincts, mais situés dans un même gène, alors l'enfant atteint est **hétérozygote composite** pour le gène (**B**), ce qui a le même effet qu'un variant récessif homozygote (les 2 copies du gène sont altérées)



Modes de transmission

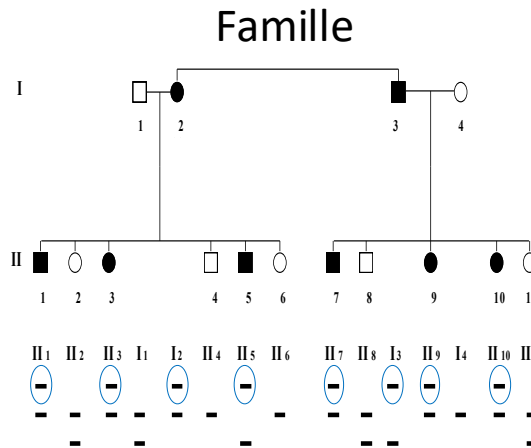
Mode de transmission	Localisation du locus responsable du trait	Principales caractéristiques	Exemples de phénotypes
Autosomique dominant	Chromosome 1-22	-hommes et femmes sont atteints avec une fréquence équivalente -les enfants atteints ont un parent atteint	Huntington, syndrome de Marfan, arythmies, cardiomyopathies
Autosomique récessif	Chromosome 1-22	-hommes et femmes sont atteints avec une fréquence équivalente -les enfants atteints n'ont pas de parent atteint -peut « sauter » une ou plusieurs générations	Mucoviscidose, drépanocytose
Dominant lié à l'X	Chromosome X	-les femmes atteintes ont 50% d'enfants atteints -les hommes sont plus sévèrement atteints -toutes les filles de pères atteints sont atteintes	Syndrome de Rett
Récessif lié à l'X	Chromosome X	-beaucoup plus d'hommes atteints que de femmes -les hommes atteints ont une mère saine (porteuse) -le trait n'est jamais transmis de père à fils -peut « sauter » une ou plusieurs générations	Hémophilie
Lié à l'Y	Chromosome Y	-tous les hommes atteints passent le trait à leur fils -les femmes ne sont pas atteintes	Stérilité
Mitochondrial	Pas chromosomique ADN mitochondrial	-tous les enfants d'une femme atteinte sont atteints -les hommes atteints ne transmettent pas le trait	Neuropathie optique de Leber

Du malade au gène et du gène au malade

Malade
(cas index)



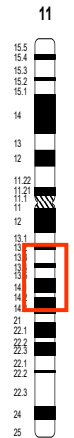
*Enquête
familiale*



*Génotypage
Analyse de liaison*



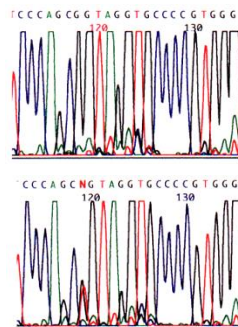
Locus



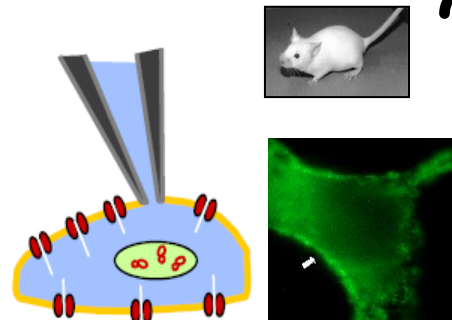
Séquençage



Gène/Mutation



Fonction



Malade
Diagnostic
moléculaire
Prise en charge
clinique

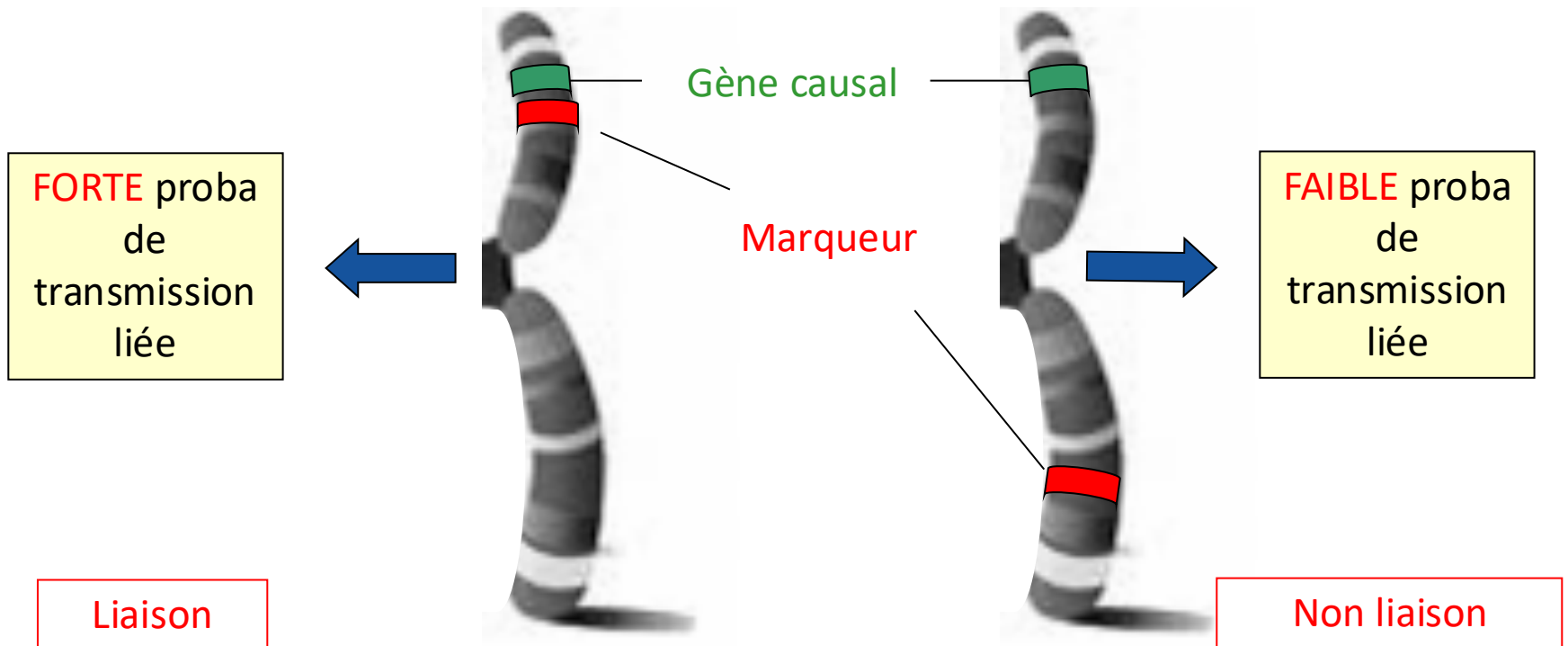
Analyse de liaison

Corréler la transmission d'un génotype avec
un phénotype

L'analyse de liaison génétique

= clonage positionnel

= « linkage »



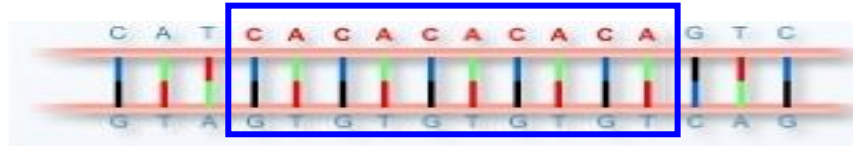
Lod Score > 3

Génotypage de marqueurs

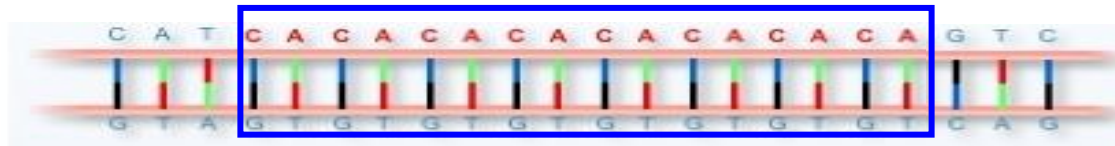
Allèle 4



Allèle 3



Allèle 2

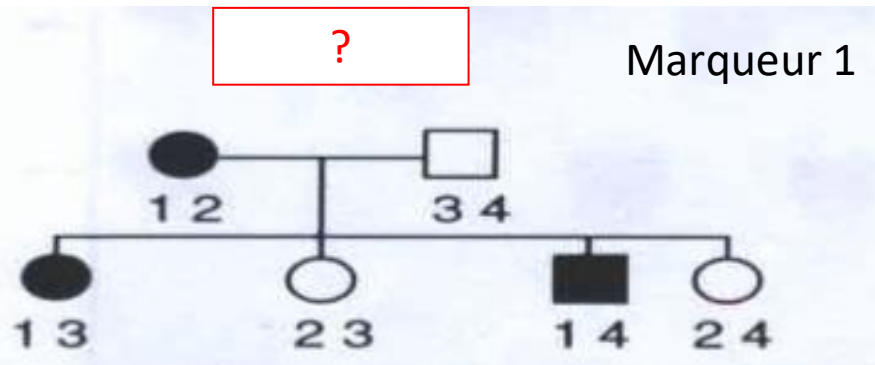


Allèle 1



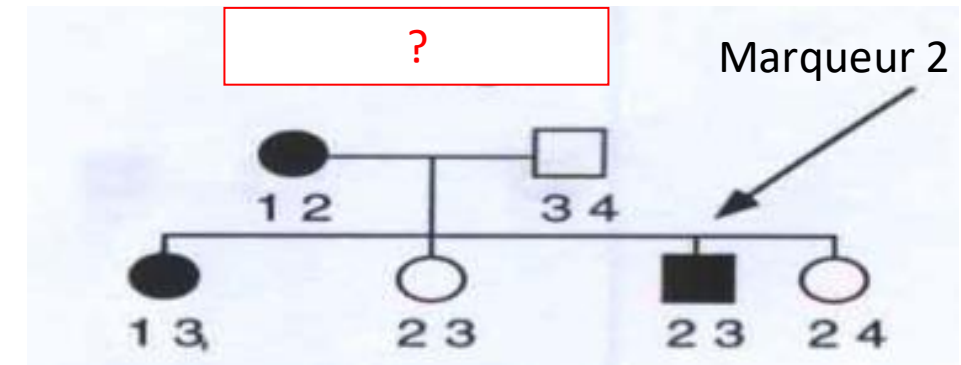
?

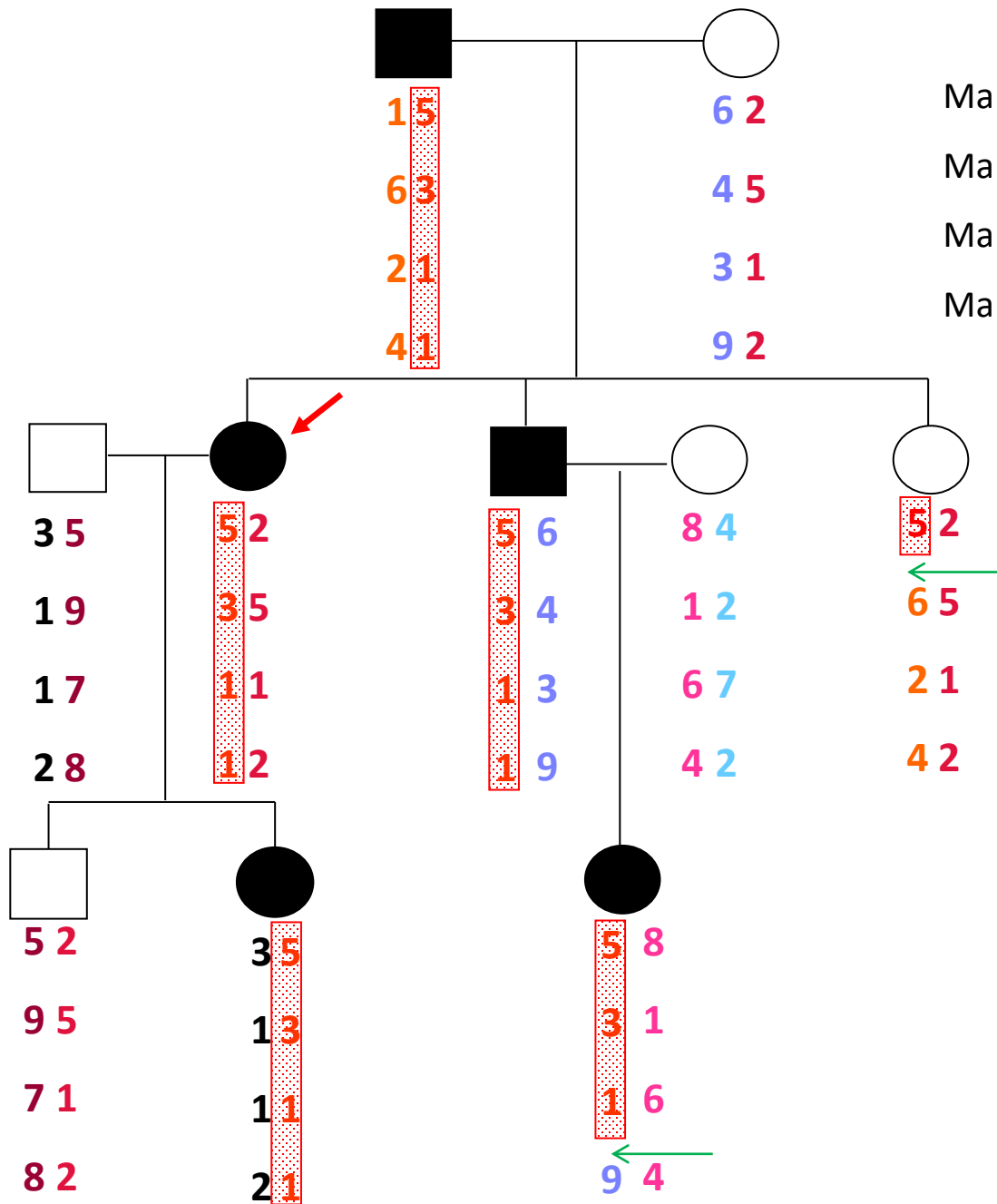
Marqueur 1



?

Marqueur 2



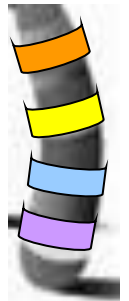


Marqueur A: D5S393

Marqueur B: D5S414

Marqueur C: D5S1979

Marqueur D: D5S673



Le locus

A

SPOCK1

sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan 1

KLHL3

kelch-like 3 (Drosophila)

HNRPA0

heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A0

NPY6R

neuropeptide Y receptor Y6 (pseudogene)

B

MYOT

myotilin

PKD2L2

polycystic kidney disease 2-like 2

WNT8A

wingless-type MMTV integration site family, member 8A

NME5

BRD8

KIF20A

CDC23

CDC23 (cell division cycle 23, yeast, homolog)

GFRA3

GDNF family receptor alpha 3

C

CDC25C

cell division cycle 25C

FAM53C

family with sequence similarity 53, member C

JMJD1B

jumonji domain containing 1B

REEP2

receptor accessory protein 2

EGR1

early growth response 1

ETF1

eukaryotic translation termination factor 1

HSPA9B

heat shock 70kDa protein 9B (mortalin-2)

D

Marqueur A: D5S393

Marqueur B: D5S414

Marqueur C: D5S1979

Marqueur D: D5S673

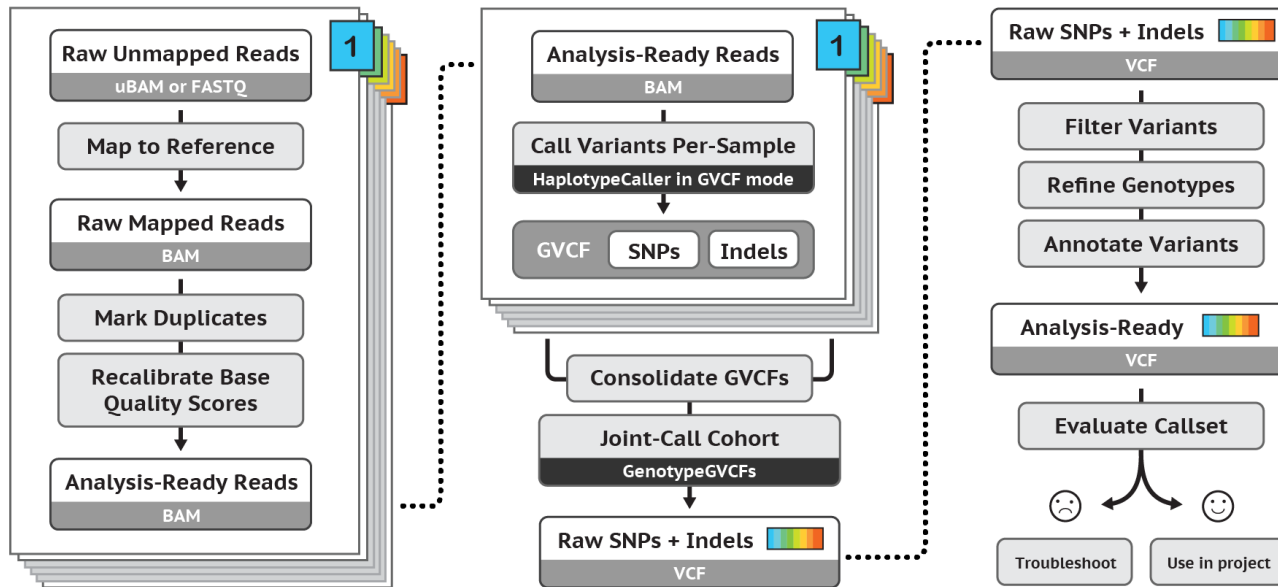
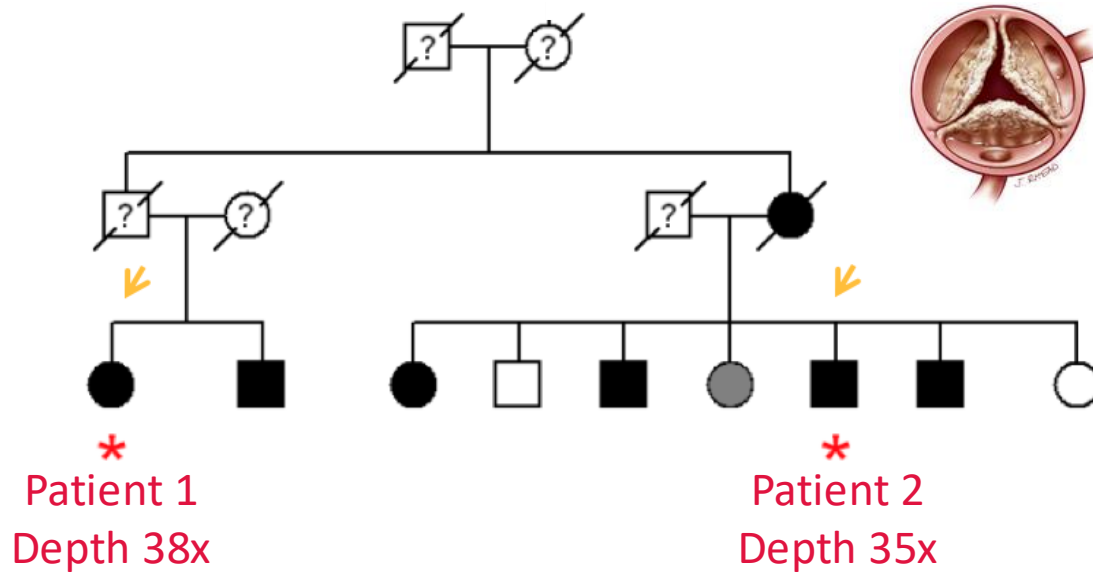


2,3 cM

3,5 Mb

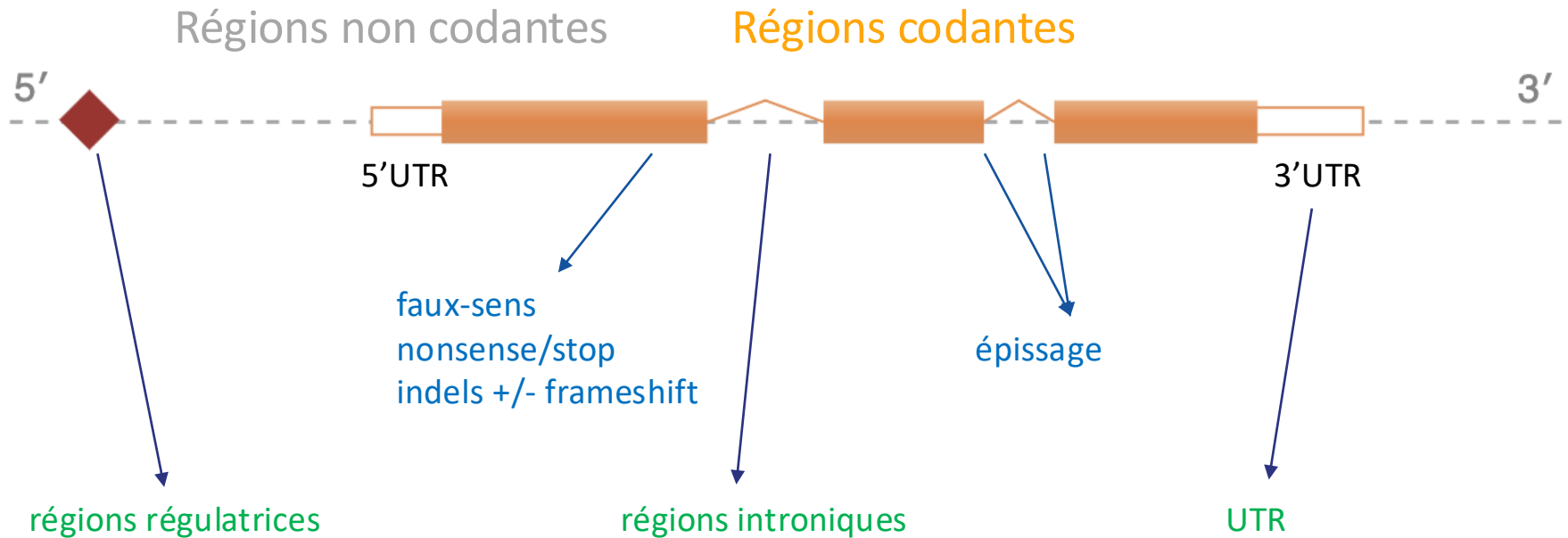
Dans quel gène est le variant causal?

Analyse des données de séquençage

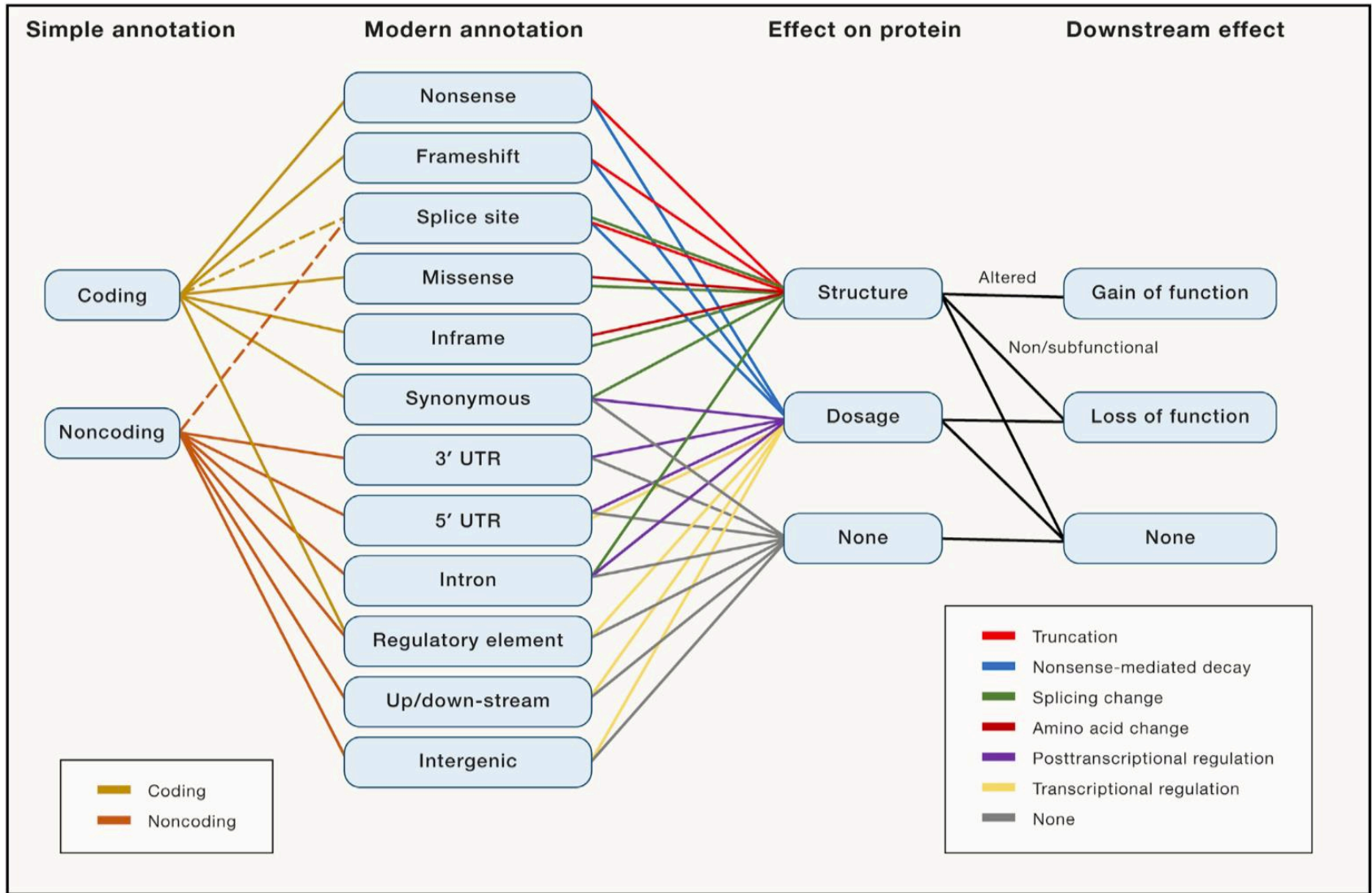


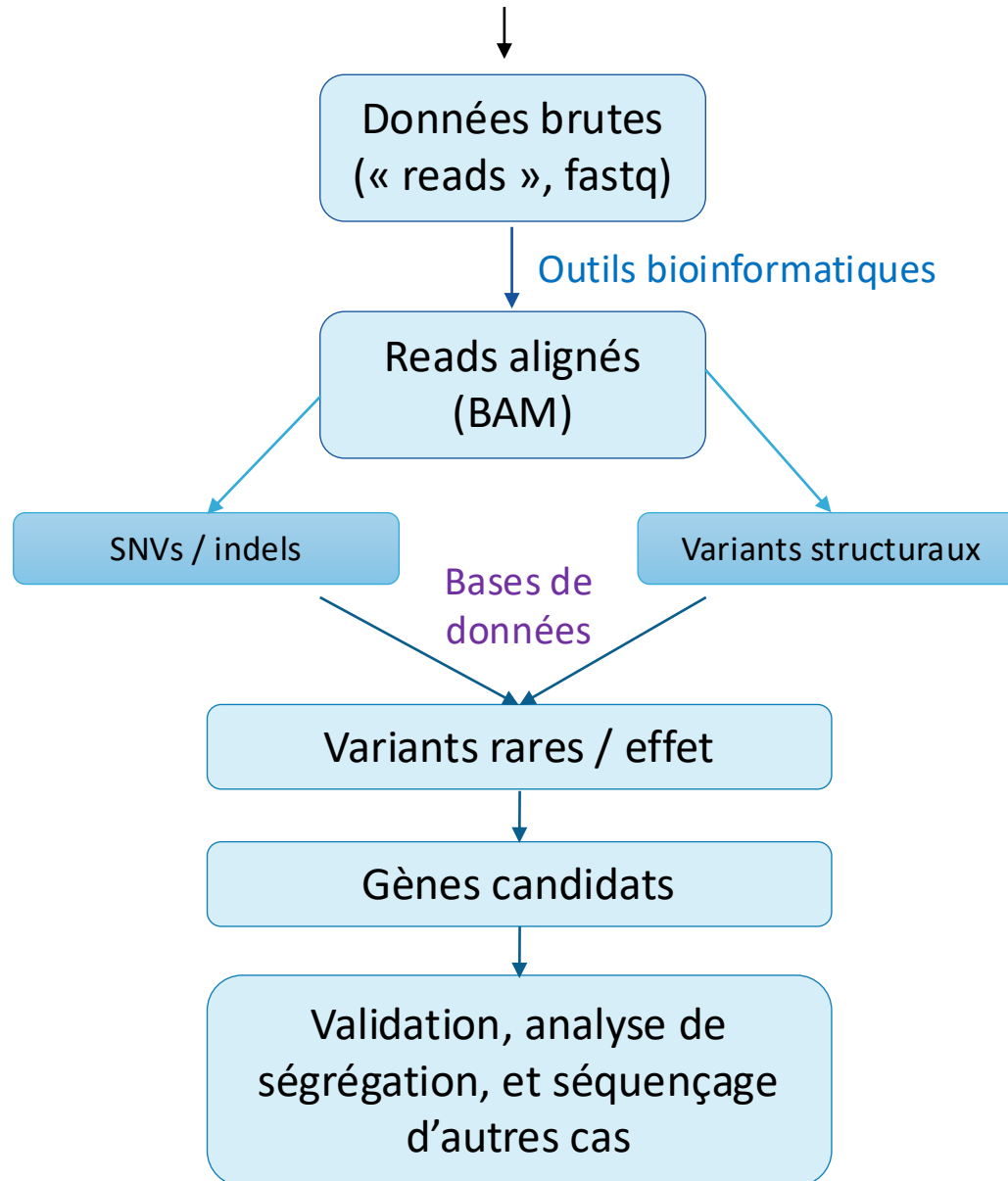
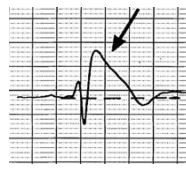
Analyses
bioinformatiques

Conséquences des variations



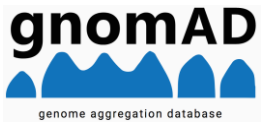
Déterminer l'effet des variations : un challenge





Interprétation des données de séquençage

	Patient 1	Patient 2
# total substitutions + indels	4 978 101	4 867 920
# variants rares	58 468	52 972
# variants rares + conséquence (exons / épissage)	450	438
# variants rares + faux-sens	276	266
# variants rares + stop	8	12
# variants rares + frameshift	44	38
# variants rares + conséquence partagés	55 (dont 8 stop/frameshift)	

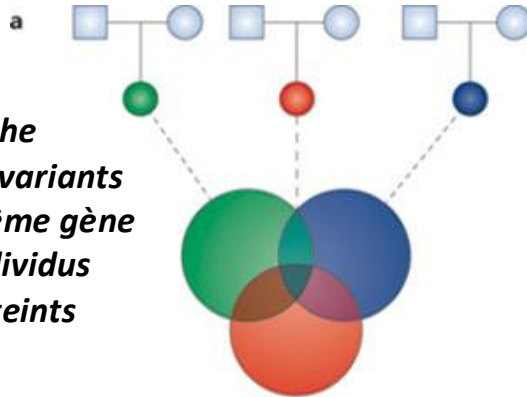


« Grands » gènes (exemple de la *TTN* : un variant rare faux-sens chez un individu sur 2)

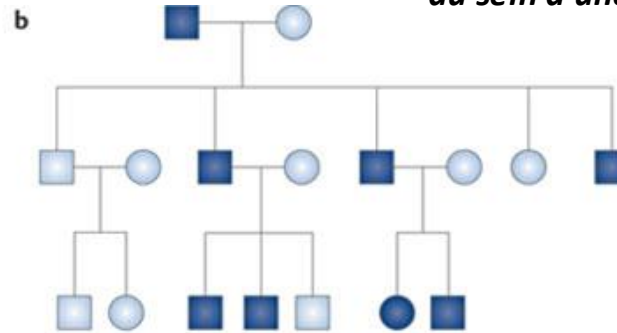
Take-home message : la plupart des variants rares sont bénins

Découverte par séquençage de variants rares causant des maladies

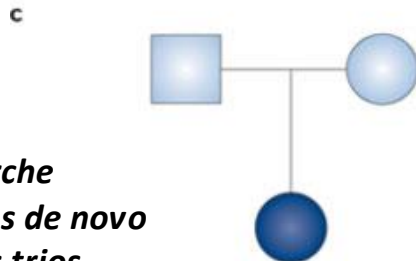
**Recherche
de nouveaux variants
touchant le même gène
chez des individus
non liés atteints**



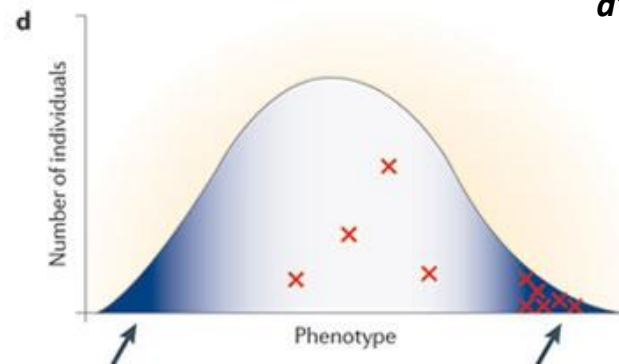
**Recherche de nouveaux variants
partagés entre individus atteints
au sein d'une même famille**



**Recherche
de mutations de novo
dans des trios
dont seul l'enfant est atteint**



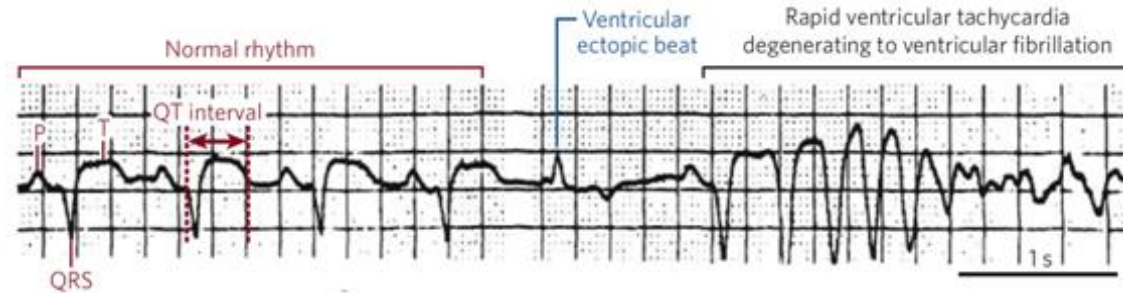
**Recherche
d'une concentration
de variants rares
aux extrêmes
d'un phénotype
quantitatif**



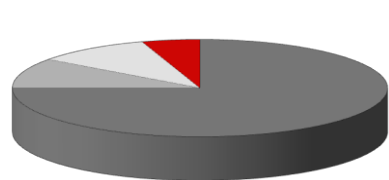
Nature Reviews | Genetics

Arythmies cardiaques

Mort subite cardiaque



Fibrillation ventriculaire : mécanisme dans 80% des cas de MSC



Chugh SS, 2000

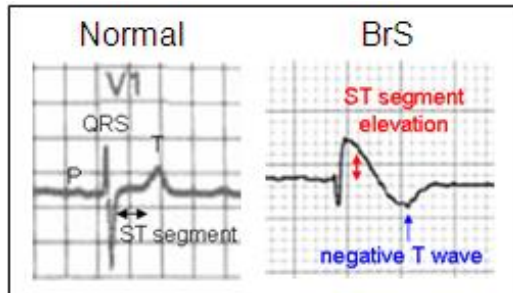
- Maladie coronarienne (75%)
- Cardiomyopathie hypertrophique (10%)
- Cardiomyopathie dilatée (10%)
- Coeur structurellement normal (5%)

Fibrillation ventriculaire

- ⇒ **Syndrome de Brugada**
- ⇒ **Syndrome de repolarisation précoce**
- ⇒ **Syndrome du QT long**
- ⇒ ...

Syndrome de Brugada

Elévation du segment ST (> 2 mm) dans les dérivations précordiales droites

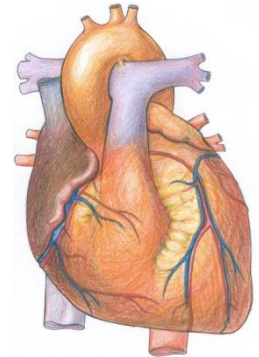


Brugada et al, 1992
Chen et al, 1998

Susceptibilité aux arythmies ventriculaires



Coeur structurellement normal (à la description du syndrome)



- Modèle : transmission autosomique dominante ou complexe
- Mutations *SCN5A* dans ~ 15-25% des cas
- Faible pénétrance
- Mutations dans plus de 20 autres gènes

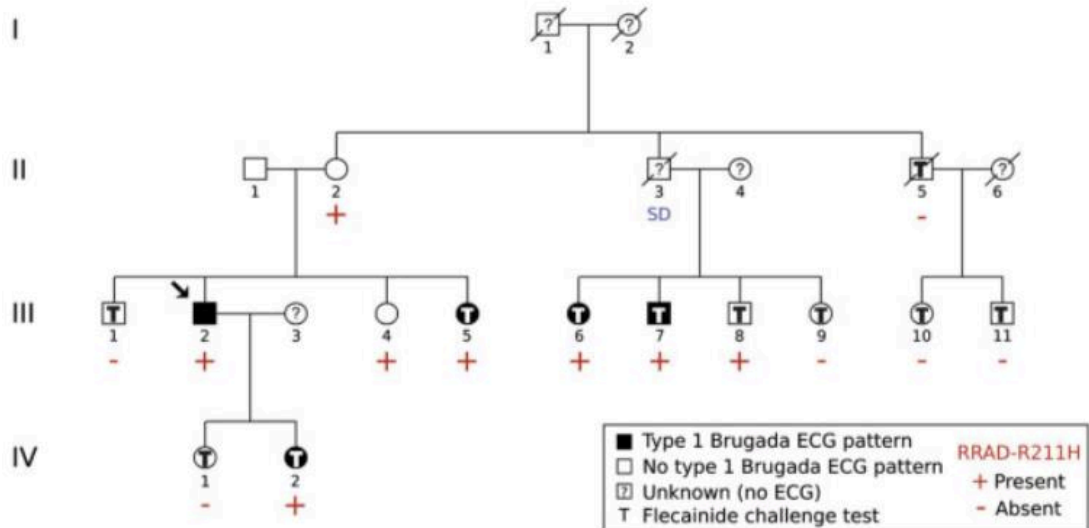
➤ La majorité des cas sont encore inexpliqués => autres études

Séquençage d'exome – syndrome de Brugada

RRAD mutation causes electrical and cytoskeletal defects in cardiomyocytes derived from a familial case of Brugada syndrome

Belbachir*, Portero* et al
European Heart Journal, 2019

- Identification de RRAD-R211H dans une forme familiale
- 3 autres variants identifiés chez des cas sporadiques
- Investigations fonctionnelles iPSC-CMs



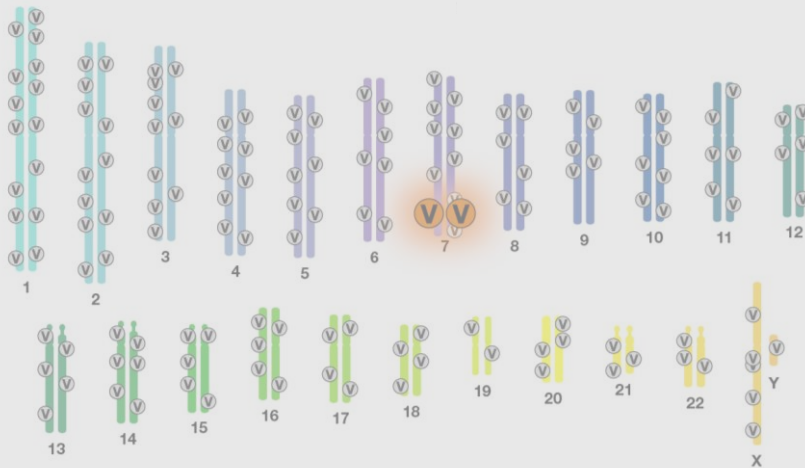
Exome sequencing (patient III:2)	
Coding +/- 8 bp*	22,562
Functional**	10,412
Rare in ExAC***	217
In shared genomic regions	9
Validated and shared by the 5 BrS patients	6 missense variants (RRAD, FHOD1, H6PD, SNAP23, two in SPTBN5)
Predicted deleterious (SIFT and PolyPhen)	RRAD (R211H)

Plan

- Introduction
- Variation du génome humain
- Méthodes d'identification de gènes
 - ✓ Maladies monogéniques
 - ✓ Maladies complexes

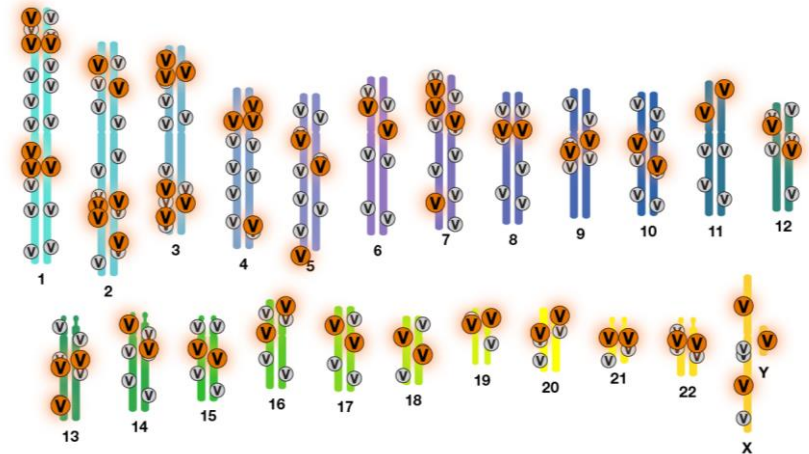
Maladies polygéniques

Effets forts Modèle monogénique



Etude de familles ou cas isolés

Effets faibles Modèle polygénique



Etude de populations

Etude d'association

Corréler la présence d'un génotype avec un phénotype

Hypothèse : l'héritabilité des maladies communes est liée à des variants génétiques fréquents

Principe de l'étude d'association

Marqueur 1

Cas 35 %

Témoins 15 %

Association

Marqueur 2

Cas 20 %

Témoins 20 %

Pas d'association

Etudes d'association chez l'homme

Meilleure compréhension de
la variation du génome
humain (HapMap, 1000G)

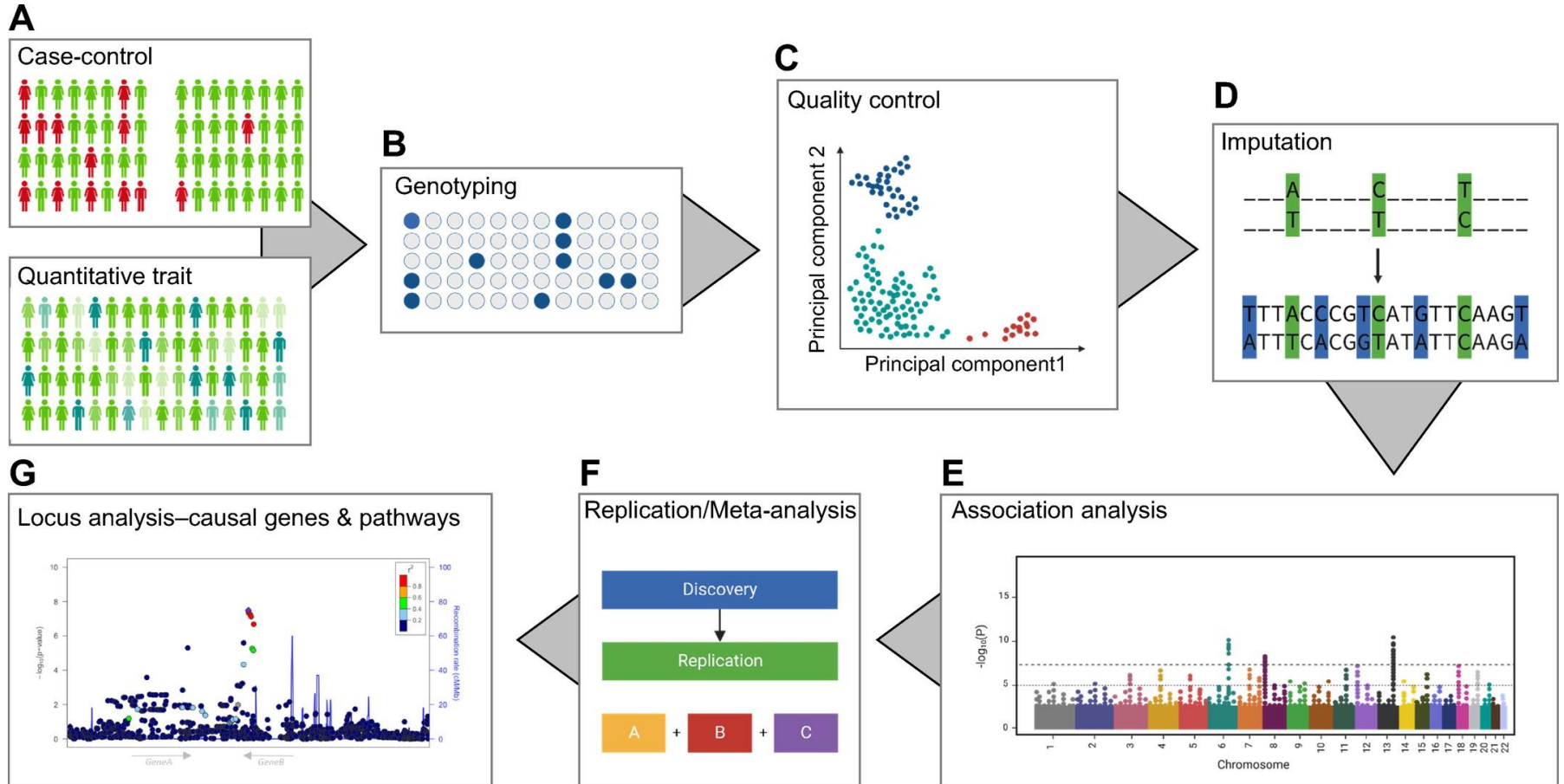
Avancées dans les
technologies de génotypage
(SNP)

Grandes bio-collections
de patients

Genome-wide association studies
= (GWAS)

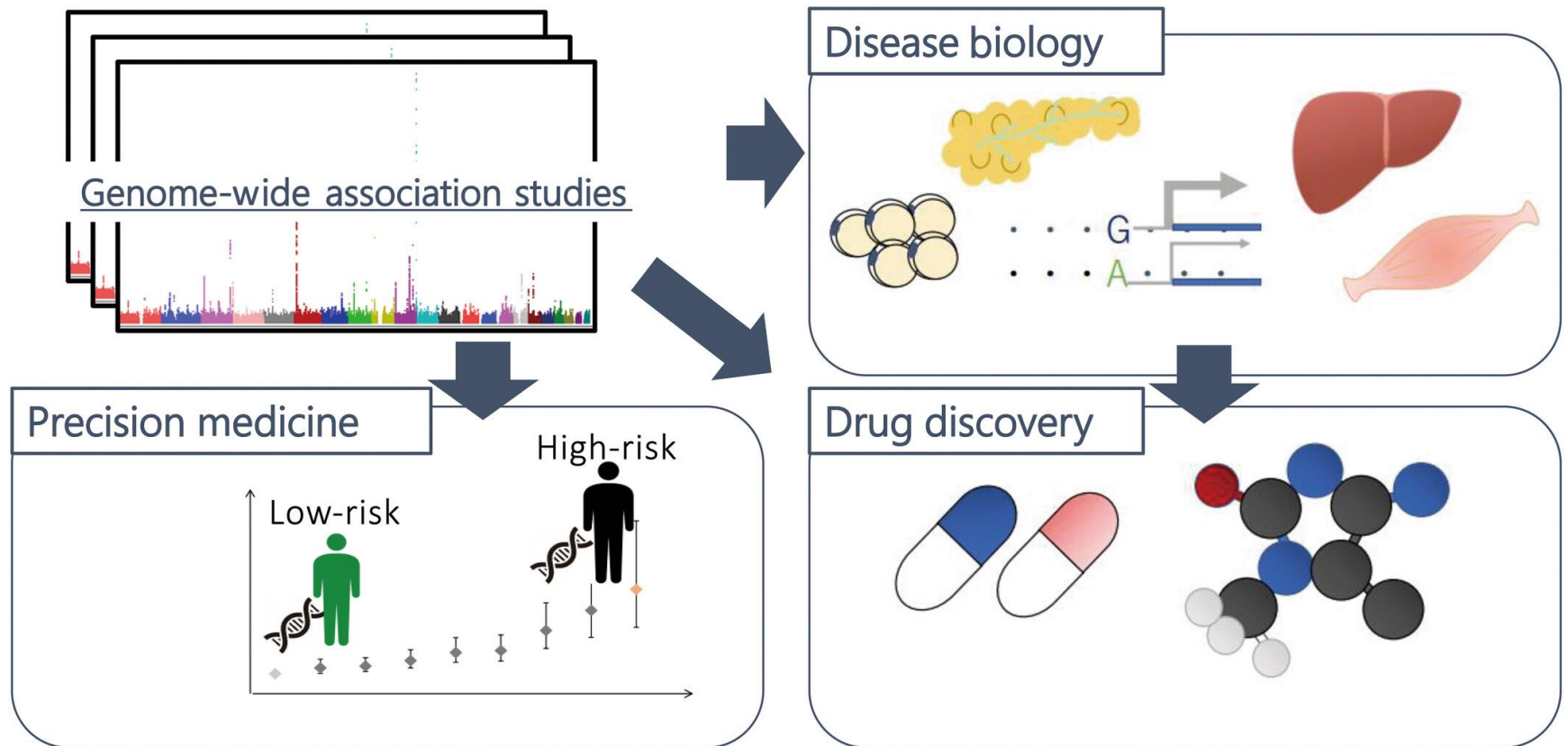


Etapes d'une GWAS

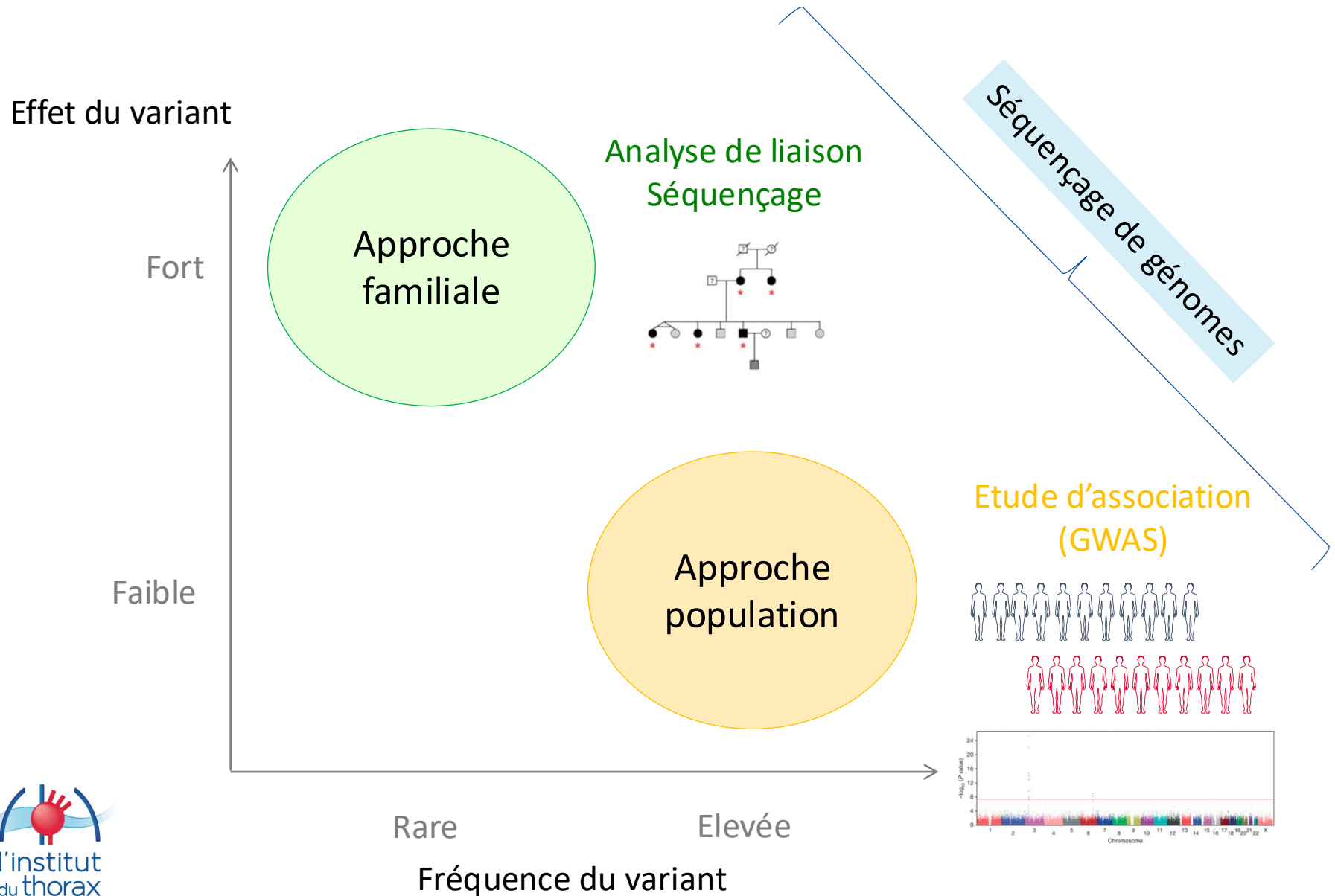


Abdominal aortic aneurysm	Coffee consumption	Hepatitis B vaccine response	Neuroblastoma	Response to metaformin
Acute lymphoblastic leukemia	Cognitive function	Hepatocellular carcinoma	Nicotine dependence	Response to statin therapy
Adhesion molecules	Conduct disorder	Hirschsprung's disease	Obesity	Restless legs syndrome
Adiponectin levels	Colorectal cancer	HIV-1 control	Open angle glaucoma	Retinal vascular caliber
Age-related macular degeneration	Corneal thickness	Hodgkin's lymphoma	Open personality	Retinol levels
AIDS progression	Coronary disease	Homocysteine levels	Optic disc parameters	Rheumatoid arthritis
Alcohol dependence	Cortical thickness	HPV seropositivity	Osteoarthritis	Ribavirin-induced anemia
Alopecia areata	Creutzfeldt-Jakob disease	Hypospadias	Osteoporosis	Schizophrenia
Alzheimer disease	Crohn's disease	Idiopathic pulmonary fibrosis	Otosclerosis	Serum metabolites
Amyloid A levels	Crohn's disease and celiac disease	IFN-related cytopeni	Other metabolic traits	Skin pigmentation
Amyotrophic lateral sclerosis	Cutaneous nevi	IgA levels	Ovarian cancer	Smoking behavior
Angiotensin-converting enzyme activity	Cystic fibrosis severity	IgE levels	Pancreatic cancer	Speech perception
Ankylosing spondylitis	Dermatitis	Inflammatory bowel disease	Pain	Sphingolipid levels
Arterial stiffness	DHEA-s levels	Insulin-like growth factors	Paget's disease	Statin-induced myopathy
Asparagus anosmia	Diabetic retinopathy	Intracranial aneurysm	Panic disorder	Stevens-Johnson syndrome
Asthma	Dilated cardiomyopathy	Iris color	Parkinson's disease	Stroke
Atherosclerosis in HIV	Drug-induced liver injury	Iron status markers	Periodontitis	Sudden cardiac arrest
Atrial fibrillation	Drug-induced liver injury (amoxicillin-clavulanate)	Ischemic stroke	Peripheral arterial disease	Suicide attempts
Attention deficit hyperactivity disorder	Endometrial cancer	Juvenile idiopathic arthritis	Personality dimensions	Systemic lupus erythematosus
Autism	Endometriosis	Keloid	Phosphatidylcholine levels	Systemic sclerosis
Basal cell cancer	Eosinophil count	Kidney stones	Phosphorus levels	T-tau levels
Behcet's disease	Eosinophilic esophagitis	LDL cholesterol	Photoc sneeze	Tau AB1-42 levels
Bipolar disorder	Epirubicin-induced leukopenia	Leprosy	Phytosterol levels	Telomere length
Biliary atresia	Erectile dysfunction and prostate cancer treatment	Leptin receptor levels	Platelet count	Testicular germ cell tumor
Bilirubin	Erythrocyte parameters	Liver enzymes	Polycystic ovary syndrome	Thyroid cancer
Bitter taste response	Esophageal cancer	Longevity	Primary biliary cirrhosis	Thyroid volume
Birth weight	Essential tremor	LP (a) levels	Primary sclerosing cholangitis	Tooth development
Bladder cancer	Exfoliation glaucoma	LpPLA(2) activity and mass	PR interval	Total cholesterol
Bleomycin sensitivity	Eye color traits	Lung cancer	Progranulin levels	Triglycerides
Blond or brown hair	F cell distribution	Magnesium levels	Progressive supranuclear palsy	Tuberculosis
Blood pressure	Fibrinogen levels	Major mood disorders	Prostate cancer	Type 1 diabetes
Blue or green eyes	Folate pathway vitamins	Malaria	Protein levels	Type 2 diabetes
BMI, waist circumference	Follicular lymphoma	Male pattern baldness	PSA levels	Ulcerative colitis
Bone density	Fuch's corneal dystrophy	Mammographic density	Psoriasis	Urate
Breast cancer	Freckles and burning	Matrix metalloproteinase levels	Psoriatic arthritis	Urinary albumin excretion
Butyrylcholinesterase levels	Gallstones	MCP-1	Pulmonary funct. COPD	Urinary metabolites
C-reactive protein	Gastric cancer	Melanoma	QRS interval	Uterine fibroids
Calcium levels	Glioma	Menarche & menopause	QT interval	Venous thromboembolism
Cardiac structure/function	Glycemic traits	Meningioma	Quantitative traits	Ventricular conduction
Cardiovascular risk factors	Graves disease	Meningococcal disease	Recombination rate	VEGF levels
Carnitine levels	Hair color	Metabolic syndrome	Red vs.non-red hair	Vertical cup-disc ratio
Carotenoid/tocopherol levels	Hair morphology	Migraine	Refractive error	Vitamin B12 levels
Carotid atherosclerosis	Handedness in dyslexia	Moyamoya disease	Renal cell carcinoma	Vitamin D insufficiency
Celiac disease	HDL cholesterol	Multiple sclerosis	Renal function	Vitamin E levels
Celiac disease and rheumatoid arthritis	Heart failure	Myeloproliferative neoplasms	Response to antidepressants	Vitiligo
Cerebral atrophy measures	Heart rate	Myopia (pathological)	Response to antipsychotic therapy	Warfarin dose
Chronic lymphocytic leukemia	Height	N-glycan levels	Response to carbamazepine	Weight
Chronic myeloid leukemia	Hemostasis parameters	Narcolepsy	Response to clopidogrel therapy	White cell count
Cleft lip/palate	Hepatic steatosis	Nasopharyngeal cancer	Response to hepatitis C treat	White matter hyperintensity
	Hepatitis	Natriuretic peptide levels	Response to interferon beta therapy	YKL-40 levels

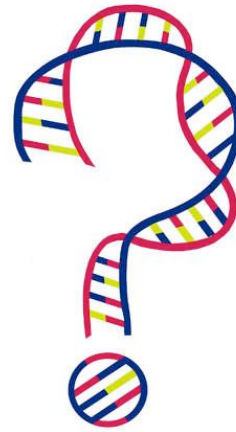
Perspectives



Stratégies génétiques



Questions



=> Suite : cours Julien Barc
29 octobre 2026

umr1087.univ-nantes.fr



L'unité de recherche de l'institut du thorax
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291
Nantes, France



Daniel Buren et Patrice Bouchain, Les Anneaux, Quai des Antilles, Nantes, création pérenne Estuaire 2007 © Martin Argüello/LVAN

Evaluation (QCM)