

1^{ière} Réunion de la Dyskinésie
Ciliaire Primitive (DCP)
Lyon 10 novembre 2007

Génétique de la DCP

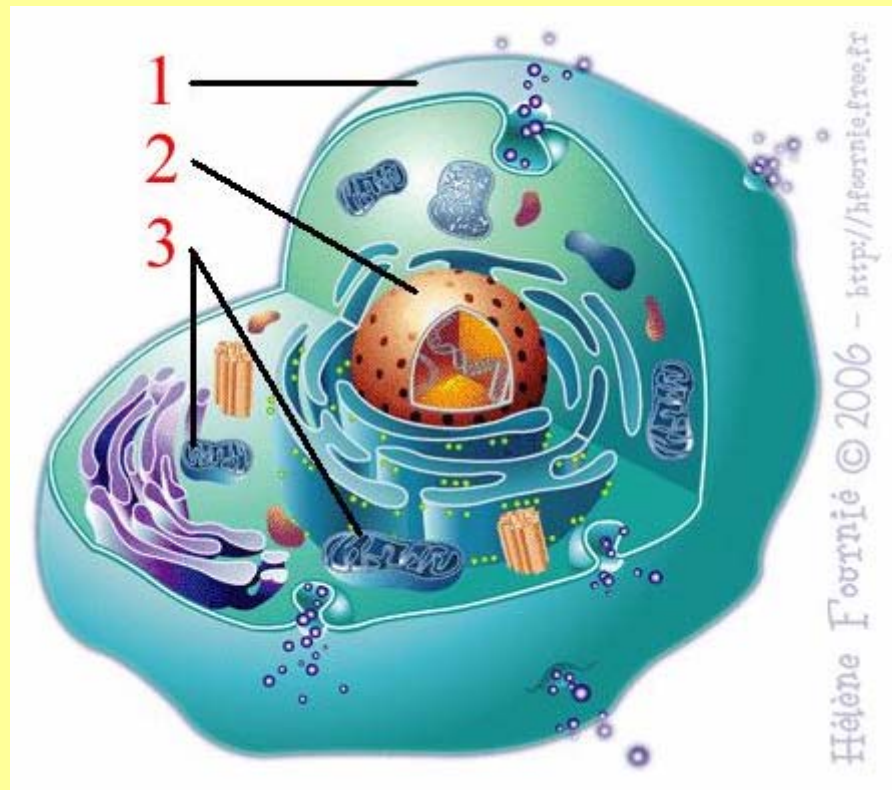
Patrice Bouvagnet

La DCP est une maladie génétique

- Cette maladie est secondaire à une anomalie dans un gène
- Qu'est-ce qu'un gène ?

Qu'est-ce qu'un gène

- Un gène est un bout d'ADN situé dans le noyau de la cellule

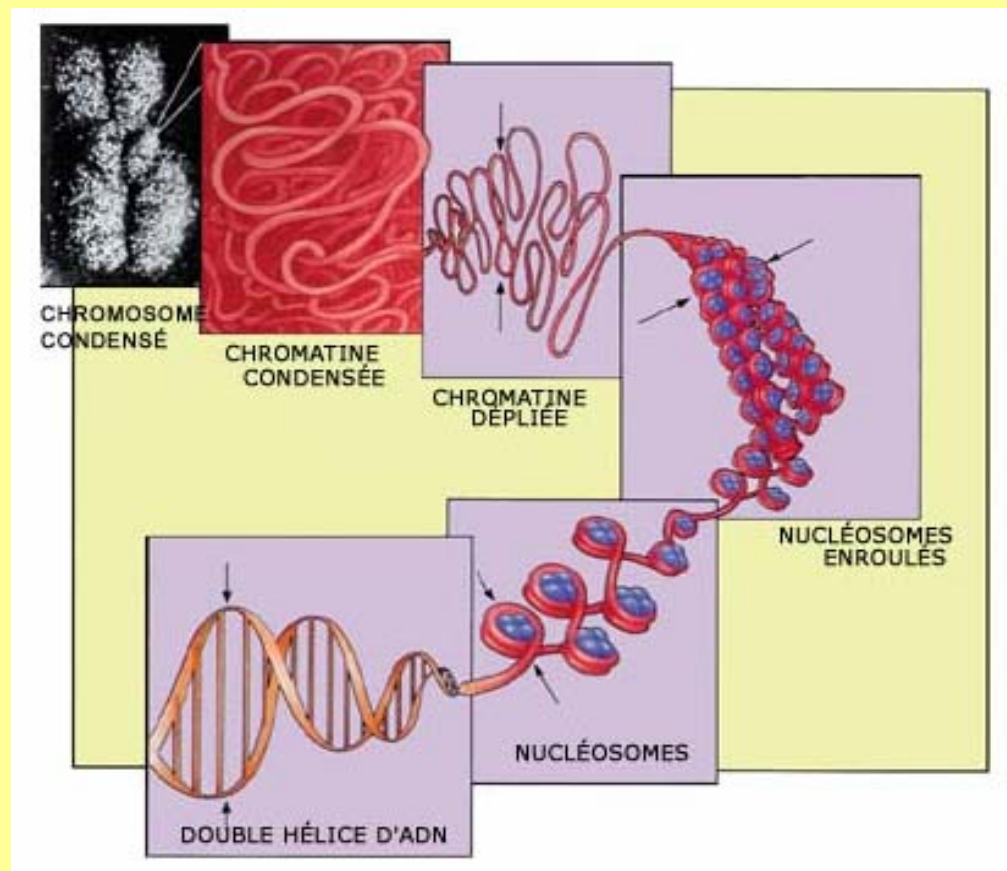


Qu'est-ce que l'ADN ?

C'est une molécule composée de 4 éléments différents :

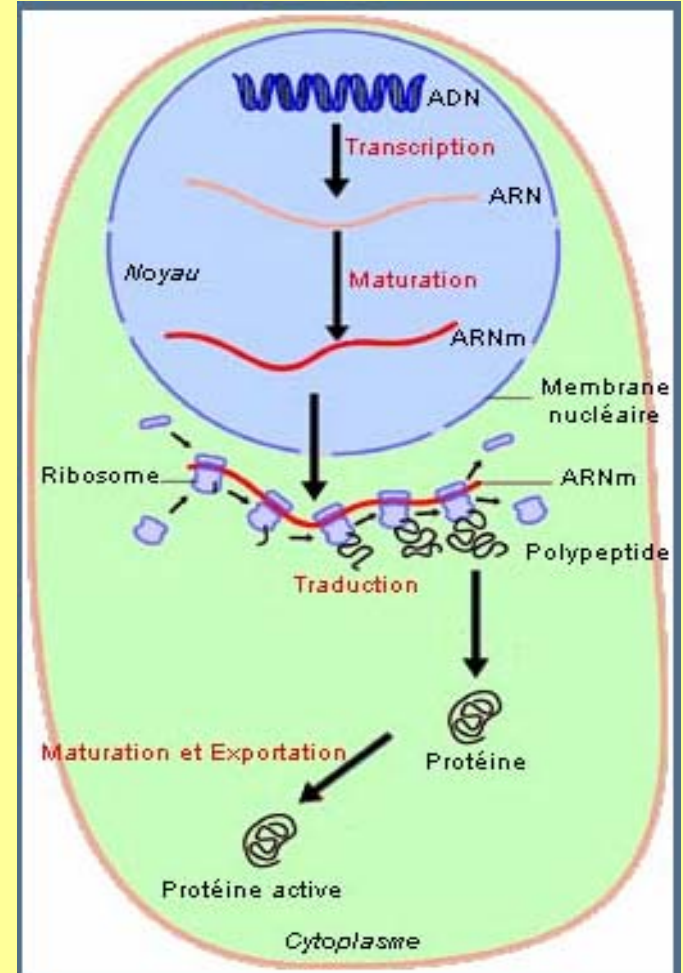
A, C, G et T

Dans chaque cellule, il y a 3×10^9 d'éléments (1 mètre)



Du gène à la protéine

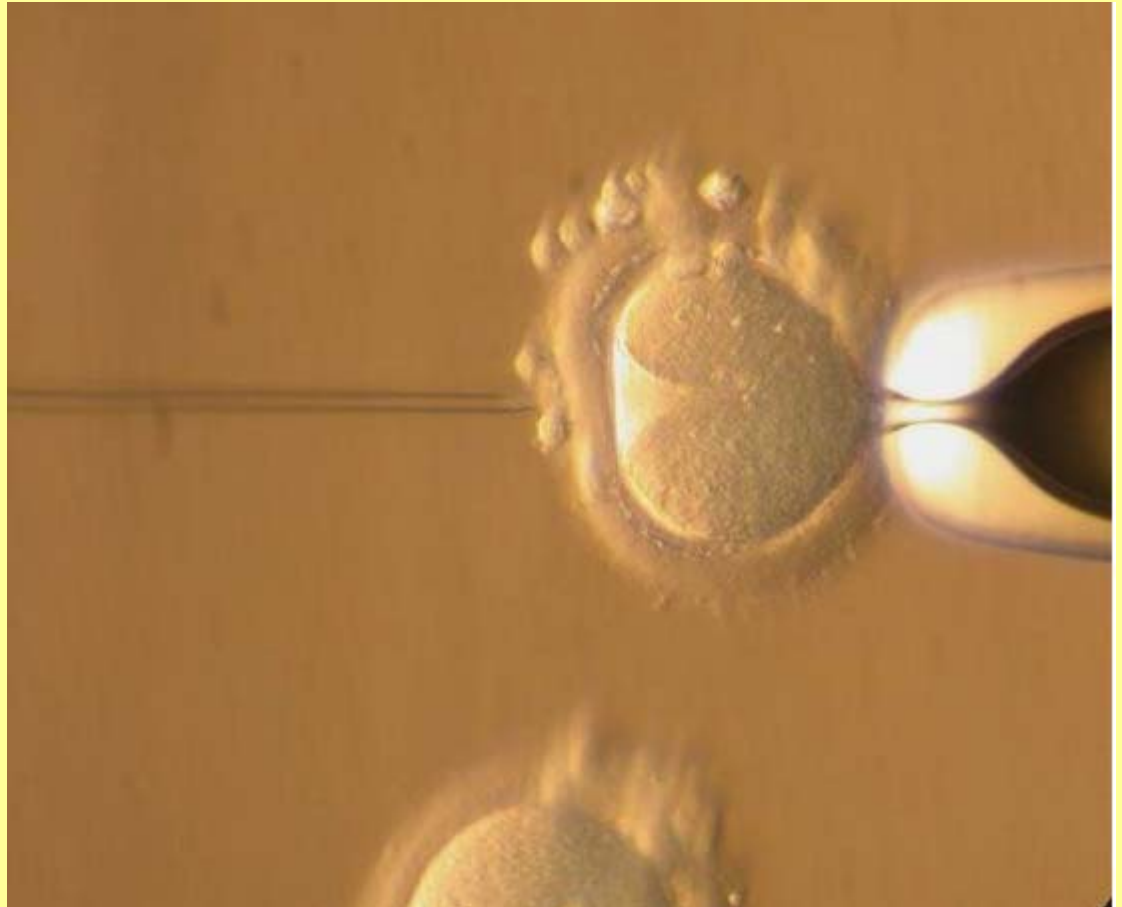
- Notre ADN contient 35 000 gènes
- C'est 35 000 gènes représentent seulement 5 – 10% de notre ADN
- Toutes les cellules d'un individu ont la même copie de l'ADN (gènes)
- Les cellules n'utilisent pas tous les gènes



La Fécondation

Spermatozoïde +
Ovocyte = 2 copies
des 35 000 gènes

Nous avons tous
entre 10 et 15 gènes
mutés



DCP = Maladie des cellules épithéliales respiratoires

Cils :
250 voire 800
composants !

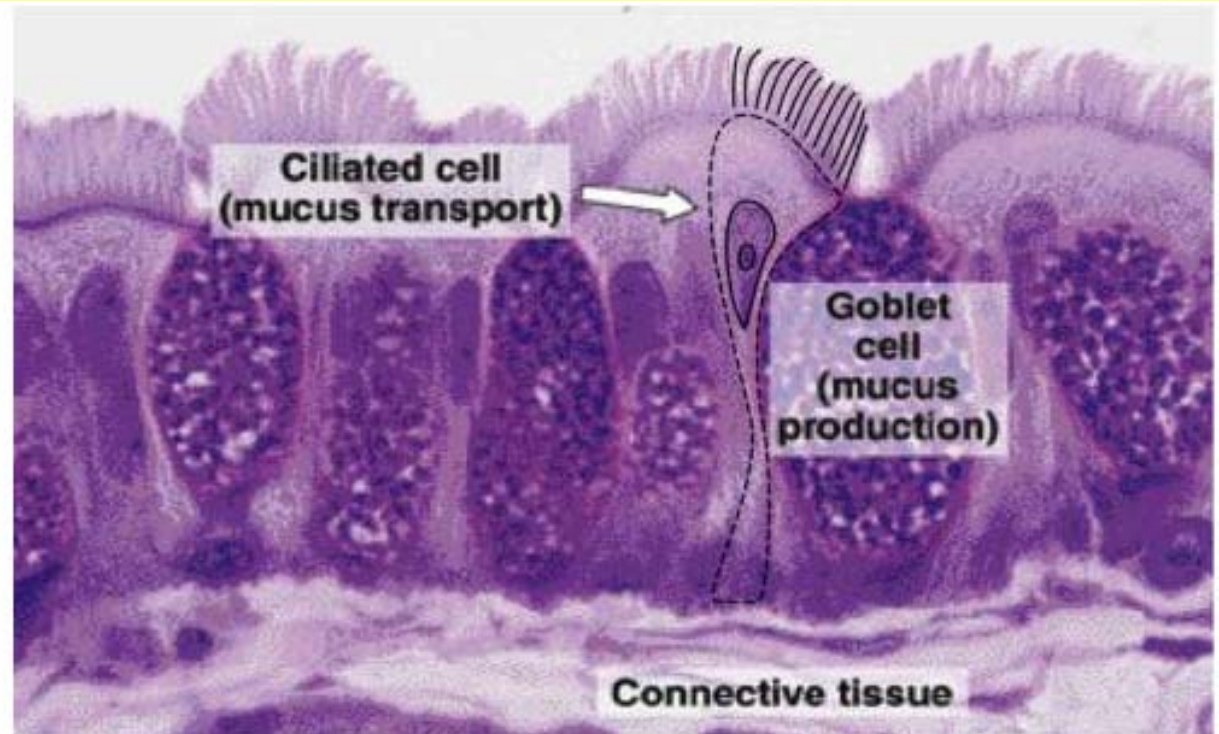


Figure 64: Micrograph depicting the main components of the respiratory epithelium, ciliated and goblet cells. The nuclei of basal cells are present also. Taken from *Junqueira and Carneiro, Basic Histology, a text and atlas, p. 350, Figure 17-2.*

D'où vient la DCP ?

- Une anomalie dans les 2 copies d'un gène

Malades



Non malades



Combien de gènes connus ?

- DNAI1 (Chaîne intermédiaire de dynéine de type 1) :
 - S. Amselem, 1999
- DNHA5 (Chaîne lourde de dynéine de type 5) :
 - H. Omran, 2002
- RPGR (Régulateur GTPase de la Rétinite pigmentaire) :
 - S. Amselem, 2006
- TXNDC3 (kinase diphosphate thiorédoxine-réductase) :
 - S. Amselem, 2007

Combien de gènes inconnus ?

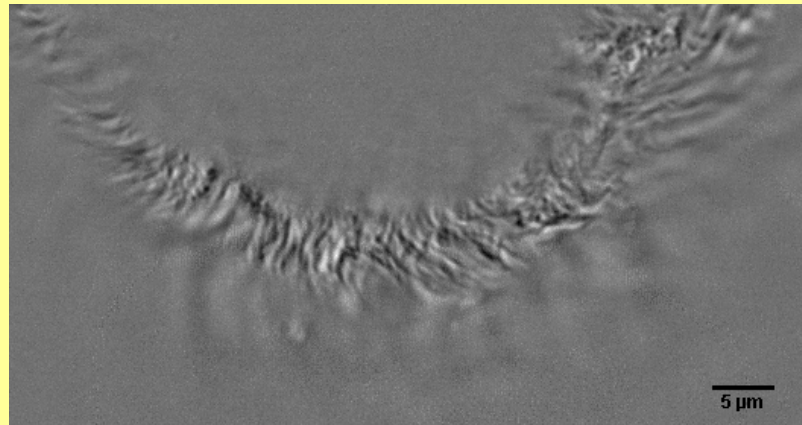
- DNAI1 10%
- DNAH5 27%
- RPGR < 1%
- TXNDC3 < 1%

- Autres 63%

Quelle relation entre DCP et situs
inversus

QUE FAIRE DEVANT UNE SUSPICION DE DCP ?

- Etablir le diagnostic :
 - Sur des critères cliniques
 - Sur des images :
 - microscopie électronique
 - Vidéo microscopie



QUE FAIRE DEVANT UNE SUSPICION DE DCP ?

- Rechercher le gène responsable
- Prise de sang, extraction d'ADN



QUE FAIRE DEVANT UNE SUSPICION DE DCP ?

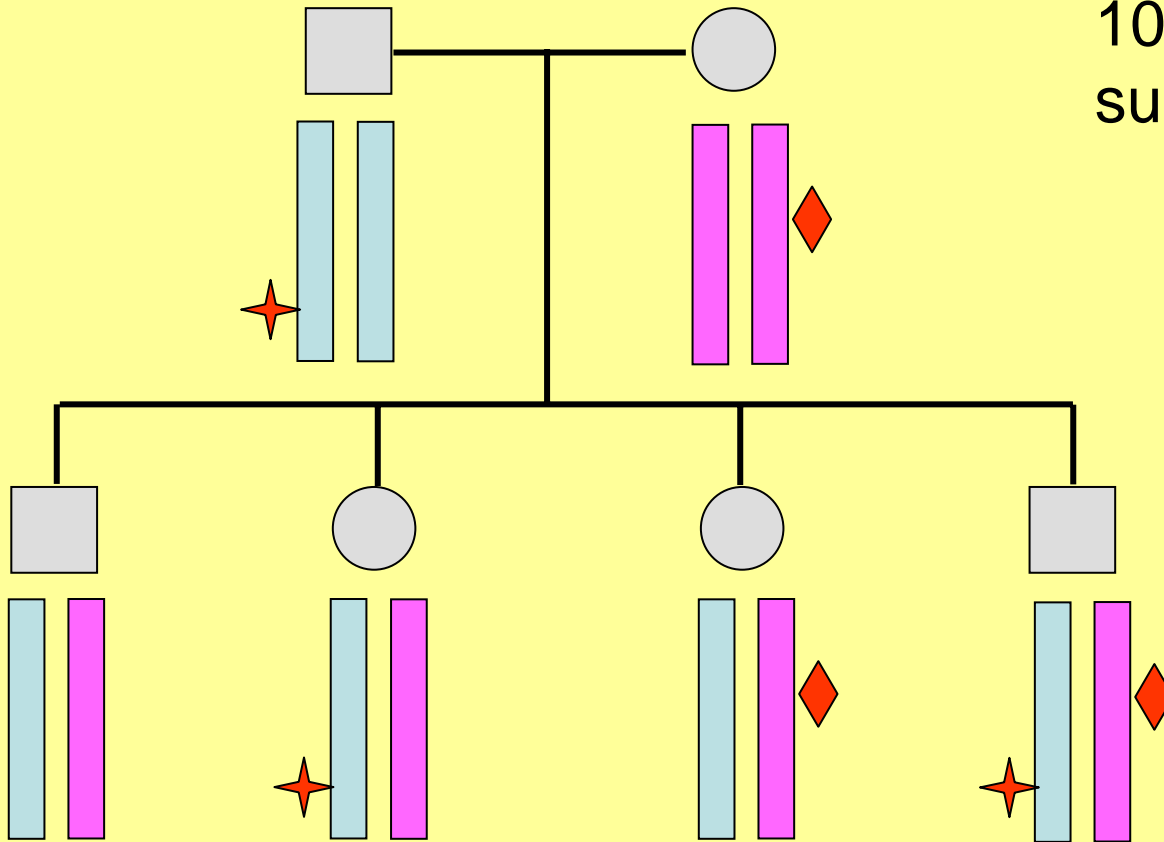
- Rechercher une mutation dans gène DNAI1 et DNAH5 (2097 + 13872 = 15969 bases !)
- Plusieurs mois de travail, plusieurs milliers d'euros

Pourquoi tester l'ADN ?

- Trouver la cause de la maladie
- Prédire le risque de récurrence
- Préparer la thérapie génique

DCP : Transmission autosomique récessive

10 - 15 mutations
sur les 35 000 gènes



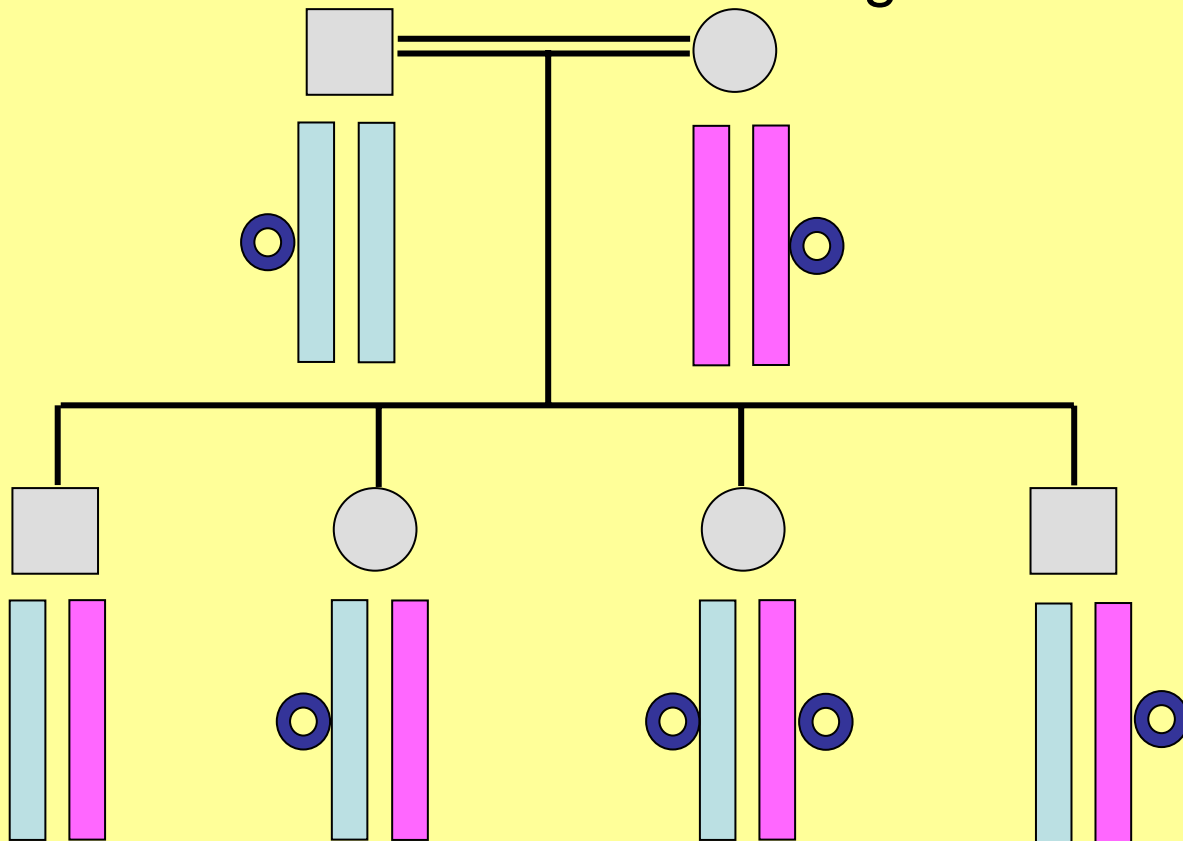
$\frac{1}{4}$ des enfants

DCP et consanguinité

Mariages :

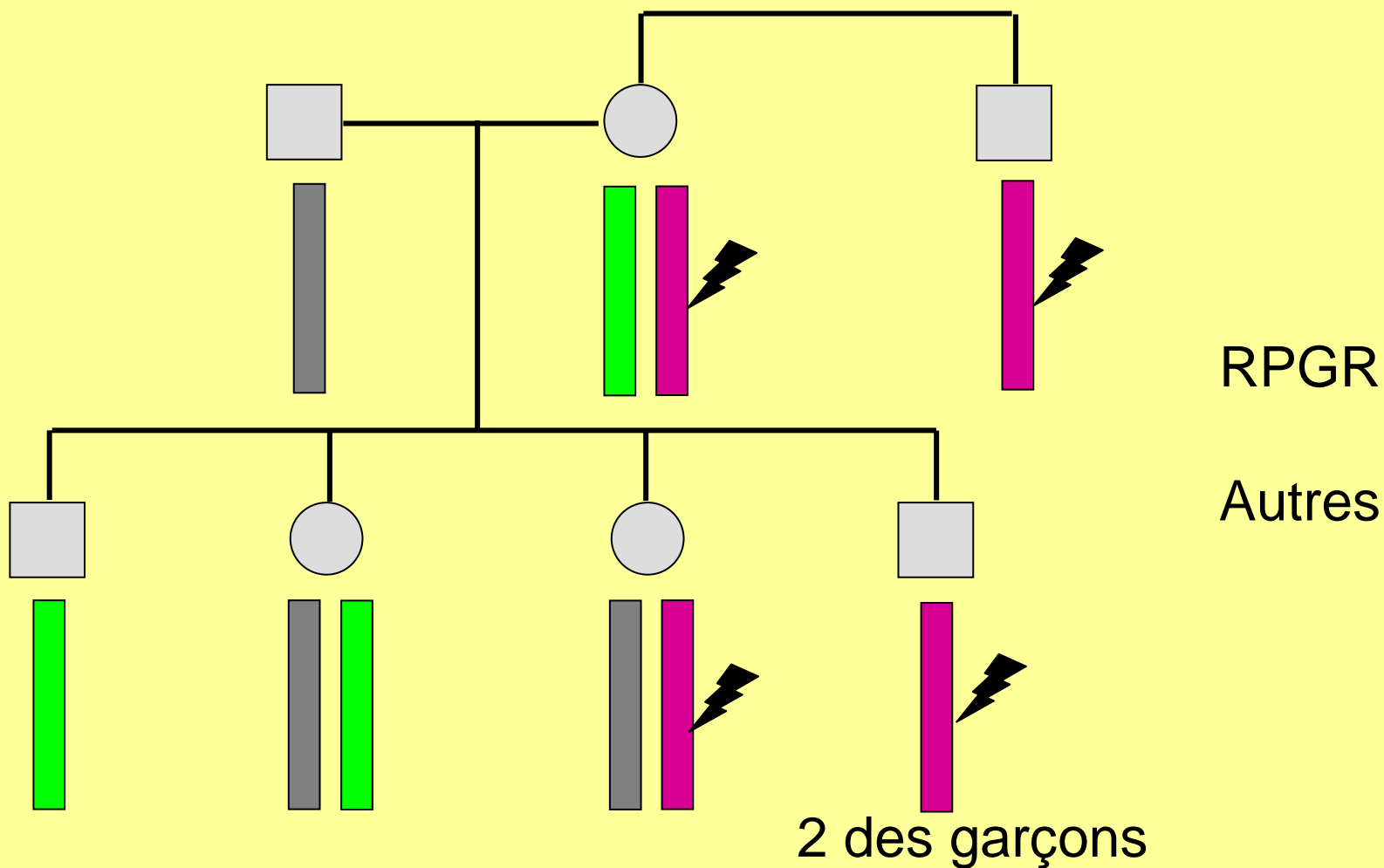
Oncle/niece : $1/8$ (12,5%) gènes communs

Cousins germains : $1/16$ gènes communs

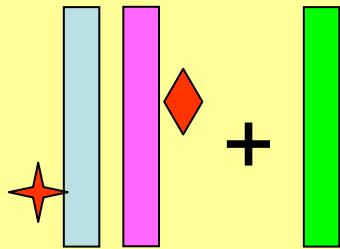


$1/4$ des enfants

Hérédité rare ou exceptionnelle Liée à l'X récessive

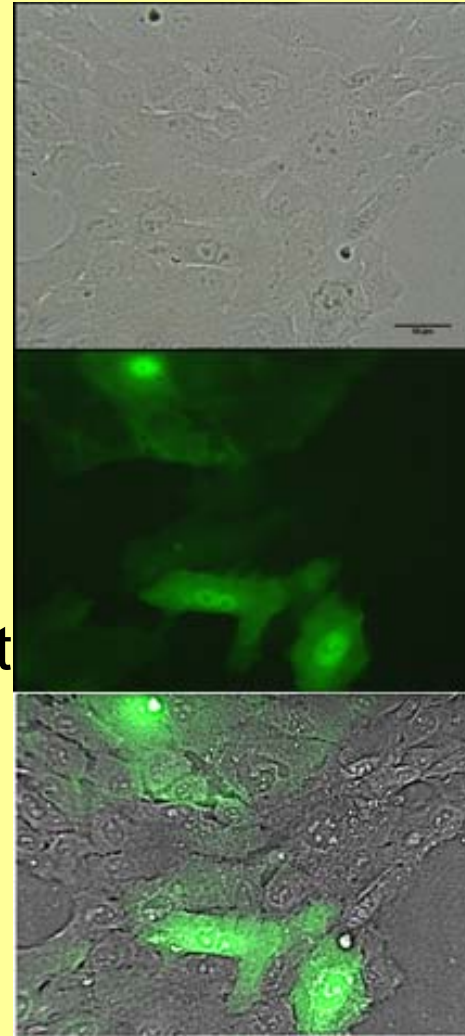


Thérapie génique ex-vivo



Transfection des cellules respiratoires humaines avec un lentivirus contenant le gène médicament

- Le gène est introduit dans les cellules
- Le gène est transcrit en ARN
- Le gène est traduit en protéine
- Le gène médicament corrige-t-il le défaut de battement ciliaire ?



Perspectives

- Diagnostic facile, fiable, rapide :
 - Culture cellulaire et observation du battement ciliaire par vidéomicroscopie à partir d'un brossage ou biopsie nasale ou bronchique
 - Thérapie génique restaurant tôt dans la vie un battement ciliaire normal
- Recherche de mutation exhaustif et rapide
 - Puces à ADN
- Corriger la Dyskinésie Ciliaire Primitive :
 - Thérapie génique

Conclusions : génétique DCP

- Cause de la maladie : mutation dans gènes
- Explique le mode de transmission : autosomique récessif ou autre
- Espoir : thérapie génique in vivo

Remerciements

- Alain Alibert et les membres du bureau ADCP
- Les sponsors : MSA, Groupama
- Brigitte Chhin, doctorante (thérapie génique)
- Brigitte Aime, Christophe Ollagnier (Diagnostic moléculaire)

