



CiliaVar

Base de données pour les mutations de DCP

Rahma MANI, PhD

UMR_S933 – Maladies génétiques d'expression pédiatrique

Serge Amselem



LABORATOIRE
DE MALADIES
GENETIQUES
PEDIATRIQUES



Doctorat en Sciences Biologiques et Biotechnologie
Sujet: Etude Moléculaire de la Dyskinésie Ciliaire Primitive
Faculté de Médecine de Sousse-Tunisie
Dir. Pr. Zohra SOUA

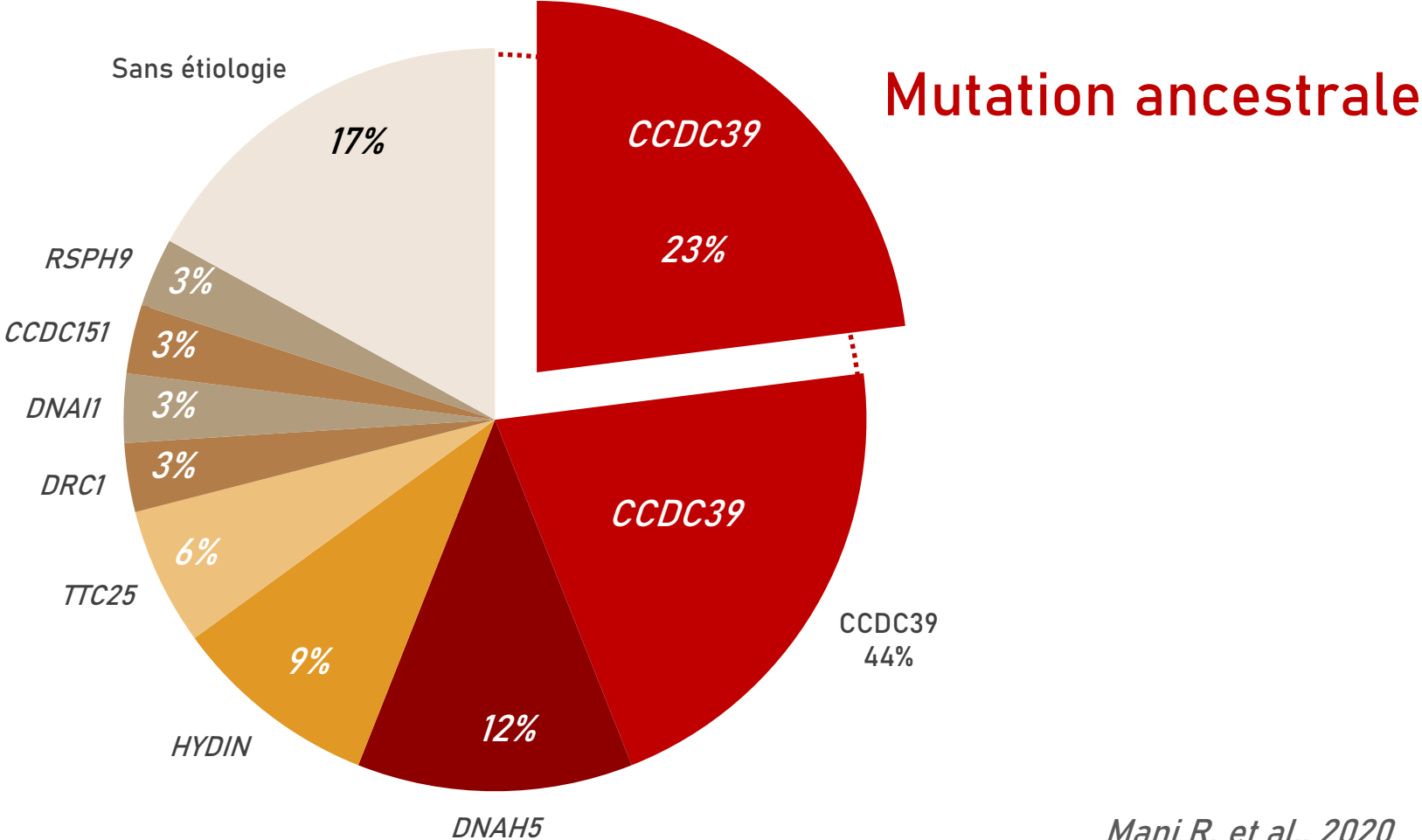
Deux stages (2 et 5 mois) à l'unité Inserm UMRS933
Dir. Pr. Serge AMSELEM
Encadrement :
Dr. Marie LEGENDRE
Dr. Estelle ESCUDIER



<https://geneticdiseases-lab.fr>

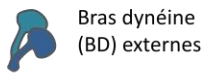
Etude moléculaire des patients DCP tunisiens

34 patients tunisiens
Séquençage haut débit



Dyskinésies ciliaires primitives : hétérogénéité génétique

Impliqué par l'équipe depuis 1999



Bras dynéine (BD) externes



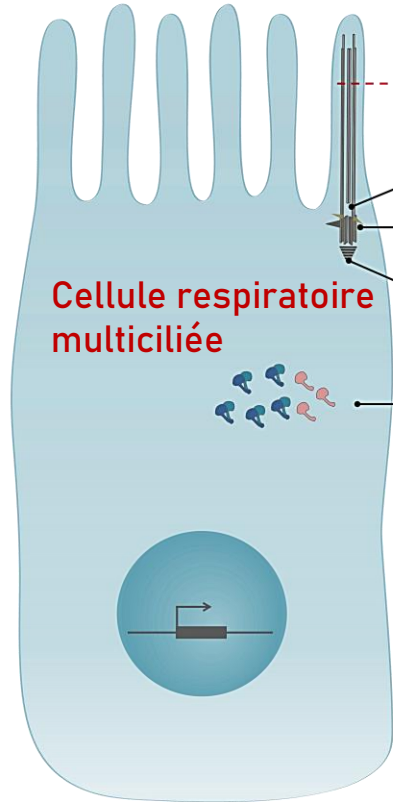
Complexe de régulation nexine-dynéine



BD internes



Pont radiaire



Cellule respiratoire multiciliée

Base de l'axonème
RPGR

Assemblage appendice distal
CEP164 OFD1

Pied basal, racine
* GAS2L2

Assemblage cytoplasmique BD
CFAP298 DNAAF5
CFAP300 * DNAAF6
* DNAAF1 * LRRC6
DNAAF2 SPAG1
DNAAF3 * TTC12
DNAAF4 ZMYND10

Multiciliogénèse
CCNO MCIDAS
FOXJ1 NEK10

Complexe ancrage BD externes
ARMC4 EFCAB1
CCDC114 TTC25
CCDC151

Bras dynéine (BD) externes

DNAH5 DNAI1
* DNAH9 DNAI2
DNAH11 DNAL1

Face interne tubules A

* CCDC39
CCDC40

Tige pont radiaire

* DNAJB13 NME5
* RSPH3

Tête pont radiaire

* RSPH1
RSPH4A
RSPH9

Complexe de régulation nexine-dynéine
CCDC65
DRC1
* GAS8

Assemblage/ancrage BDs
CCDC103

Gaine centrale
CFAP74
CFAP221
HYDIN
SPAG6
SPEF2

Assemblage/adressage sous-type BD internes
CFAP57

Modificateur des bras internes (MIA)
DAW1

Fonction/localisation exactes à déterminer
LRRC56
NME8
STK36

Adapté d'après Legendre et al.
Semin Cell Dev Biol. 2021

Séquençage en Exome = tous les exons (parties codantes du génome) d'un sujet

1 sujet

50,000 variations / génome de référence

3,000 rare ou non-décrite dans la population générale (databases)

300 potentiellement pathogène

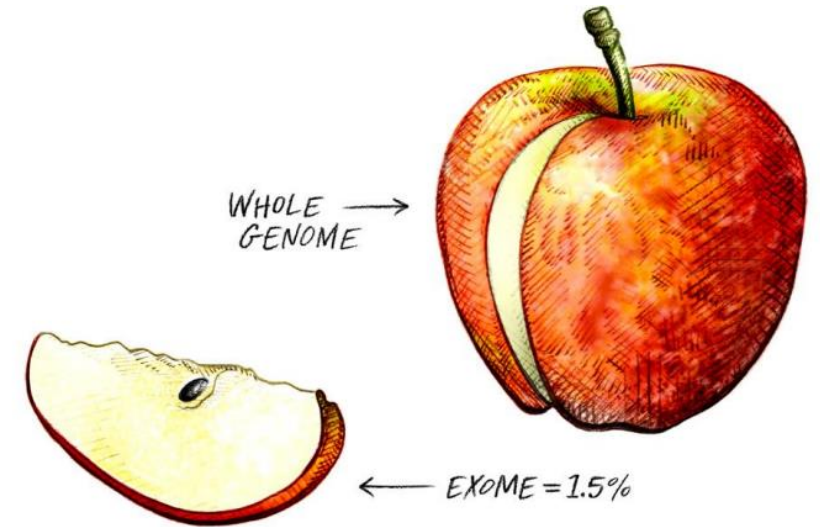
100 synonymes

200 faux-sens

2 épissage

5 nonsense/Stop

10-100 = mutations pathogènes



The whole exome contains 1.5% of your genome but it is most of the useful information for diagnosing genetic issues. It is lower cost and faster than the full genome sequencing.

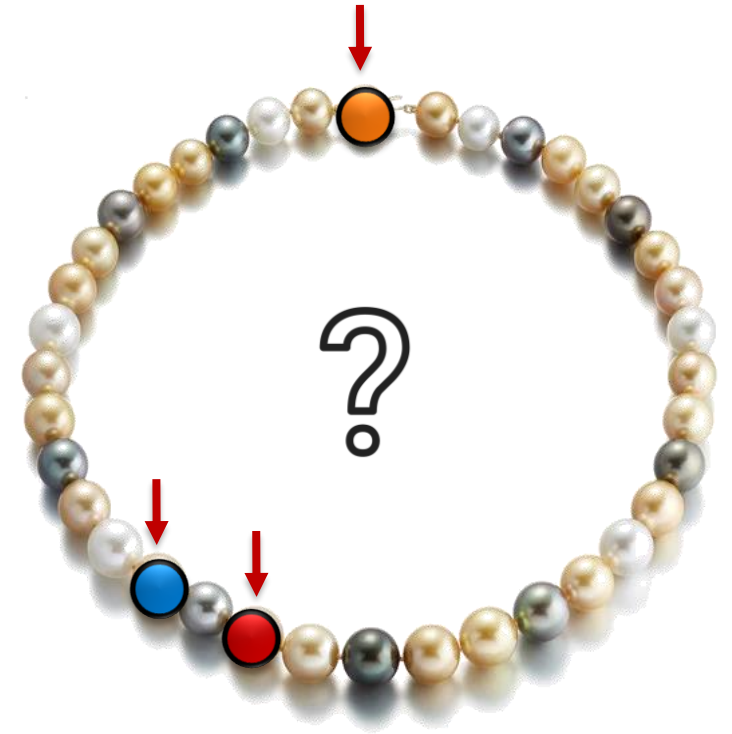
Normal



Mutation non-sens « Stop »



Mutation faux-sens Substitution d'un acide aminé par au autre

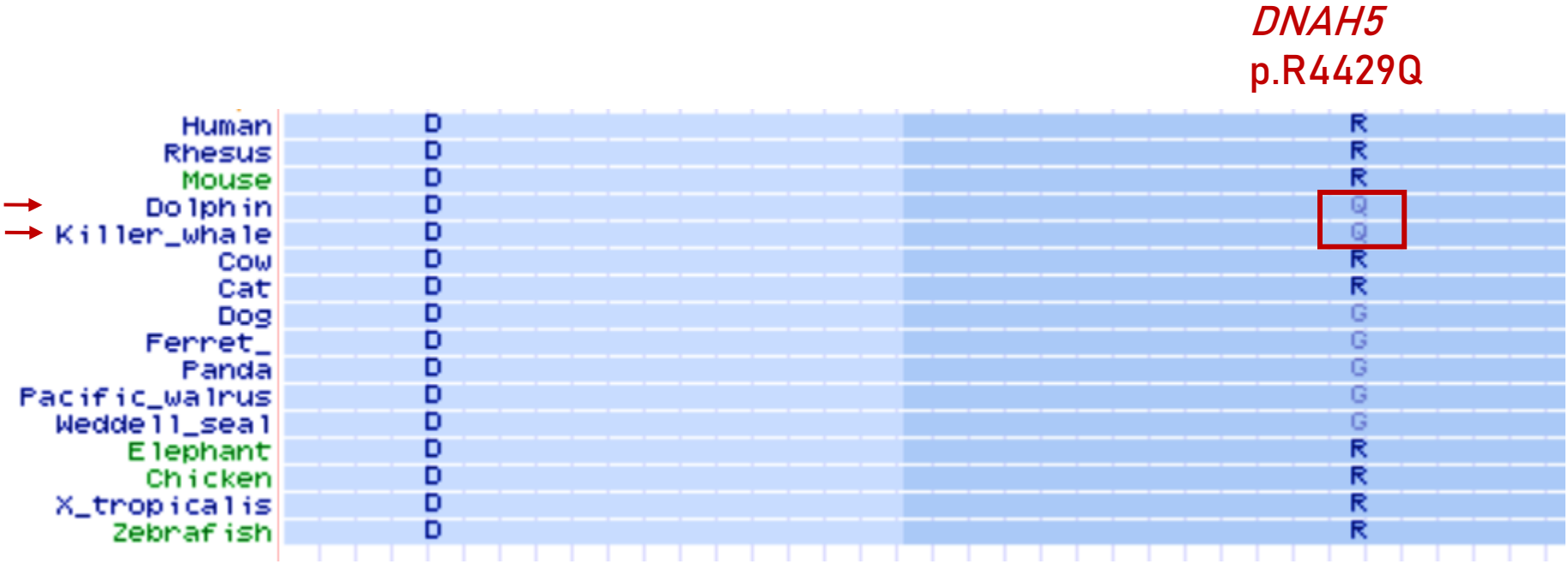


Pathogène ?

✓ Grenouille	MALWMQCLPLVVLVFFSTPNT-EALVNOHLCGSHLVEAI
✓ Poulet	MALWIRSLPLLALLVFSGPGTSYAAANOHLCGSHLVEAI
✓ Chimpanzé	MALWMRLLPLLVLLALWGPDPAFAFVNOHLCGSHLVEAI
✓ Homme	MALWMRLLPLLALLALWGPDPAFAFVNOHLCGSHLVEAI
✓ Orang-outan	MALWMRLLPLLALLALWGPDPAQAFVNOHLCGSHLVEAI
✓ Rat	MALWMRFLPLLALLVLWEPKPAQAFVKQHLCGPHLVEAI
✓ Souris	MALLVHFLPLLALLALWEPKPTQAFVKQHLCGPHLVEAI
✓ Bœuf	MALWTRLRPLLALLALWPPPPARAFVNOHLCGSHLVEAI
✓ Poisson	MAVWLQAGALLVLLVSSVSTNPGTP-QHLCGSHLVDAL

Alignement des séquences (en acides aminés) de la protéine que vous avez choisie. Les colonnes colorées mettent en évidence les positions conservées entre les séquences comparées.

UCSC genome browser: conservation chez 100 vertébrés



(Takeuchi et al., 2020)

Publiée comme pathogène

gnomAD base de données de population contrôle

DNAH5
p.R4429Q

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
▶ East Asian	785	19948	15	0.03935
▶ South Asian	486	30616	10	0.01587
▶ Other	20	7216	0	0.002772
▶ Latino/Admixed American	6	35440	0	0.0001693
▶ African/African-American	3	24964	0	0.0001202
▶ European (non-Finnish)	9	129046	0	0.00006974
▶ Ashkenazi Jewish	0	10366	0	0.000
▶ European (Finnish)	0	25112	0	0.000

7.5%
hétérozygotes!

1/650
homozygotes!

Probablement bénin !

Classification des variations

Classe 5	Pathogène	Conseil génétique
Classe 4	Probablement pathogène	
Classe 3	Variant de signification incertaine (VUS)	Pas de conseil génétique
Classe 2	Probablement bénin	
Classe 1	Bénin	

Recensement et curation des données



Recherche bibliographique

745 articles



Revue des résumés

356 papiers sélectionnés



Patients

1922 de la littérature

201 d'un centre de diagnostique

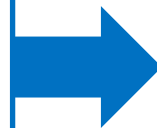


Mutations

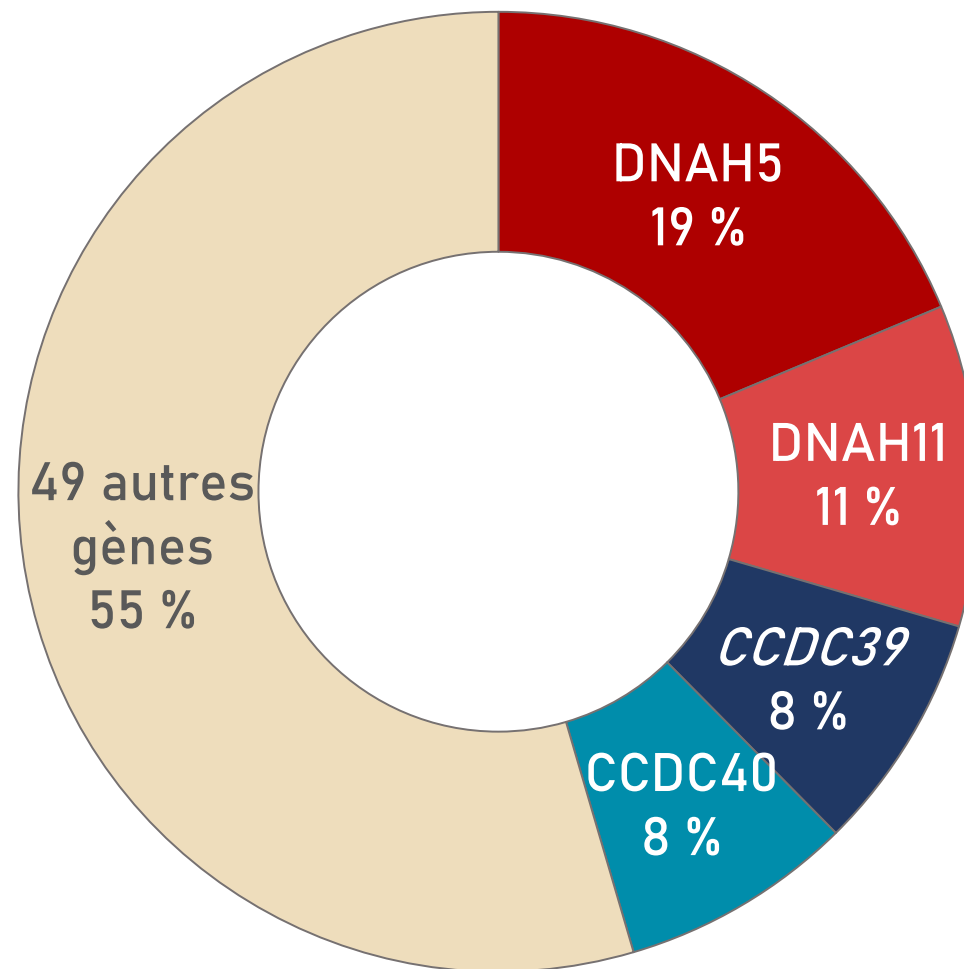
1533



Vérification de la nomenclature
et classification des mutations
suivant les guidelines ACMG

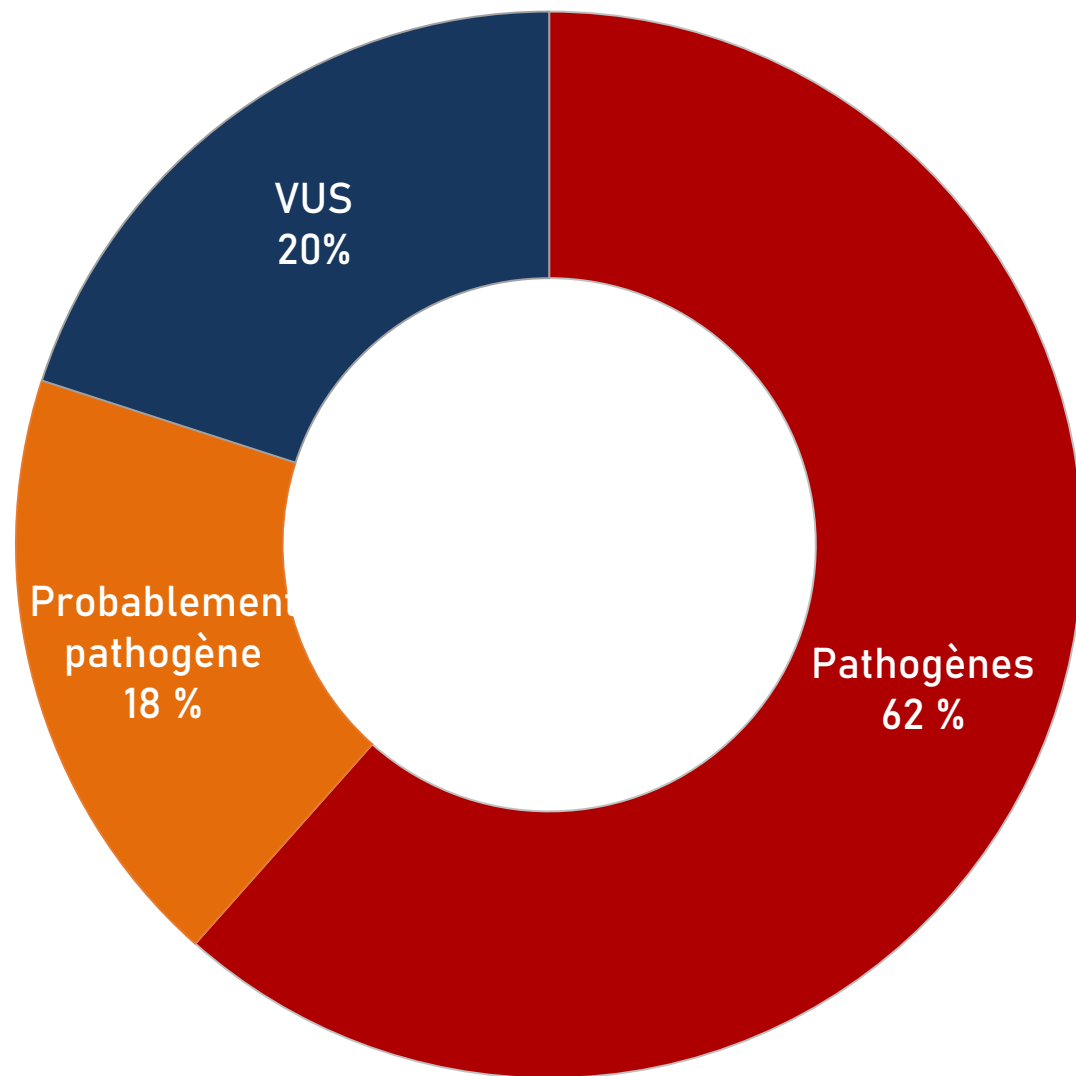


Spectre Génétique chez 1551 patients DCP Indépendants



Classification des 1533 mutations différentes, rapportées dans la littérature chez des patients DCP

Proportion des mutations privées (une seule famille)



merci!



PC HP 16-k0061nf

16" IPS 144Hz sRGB, Core i7-12700H, RTX 3060, SSD 1 To, 16 Go, Wi-Fi 6E, 2.41 Kg