



Surdi-Cécités Génétiques

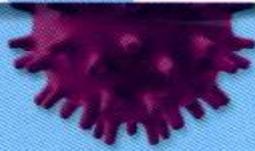
Sandrine Marlin

Centre de référence des surdités génétiques

Service de Génétique

Hôpital Necker

Virus



Chaque gène est une portion ou séquence codée issue de l'assemblage des **quatre éléments chimiques.**

A T C G

Les cellules ont des fonctions et des formes différentes. Il en existe 250 types. Il s'agit ici des plus importantes.



Cellules de la peau

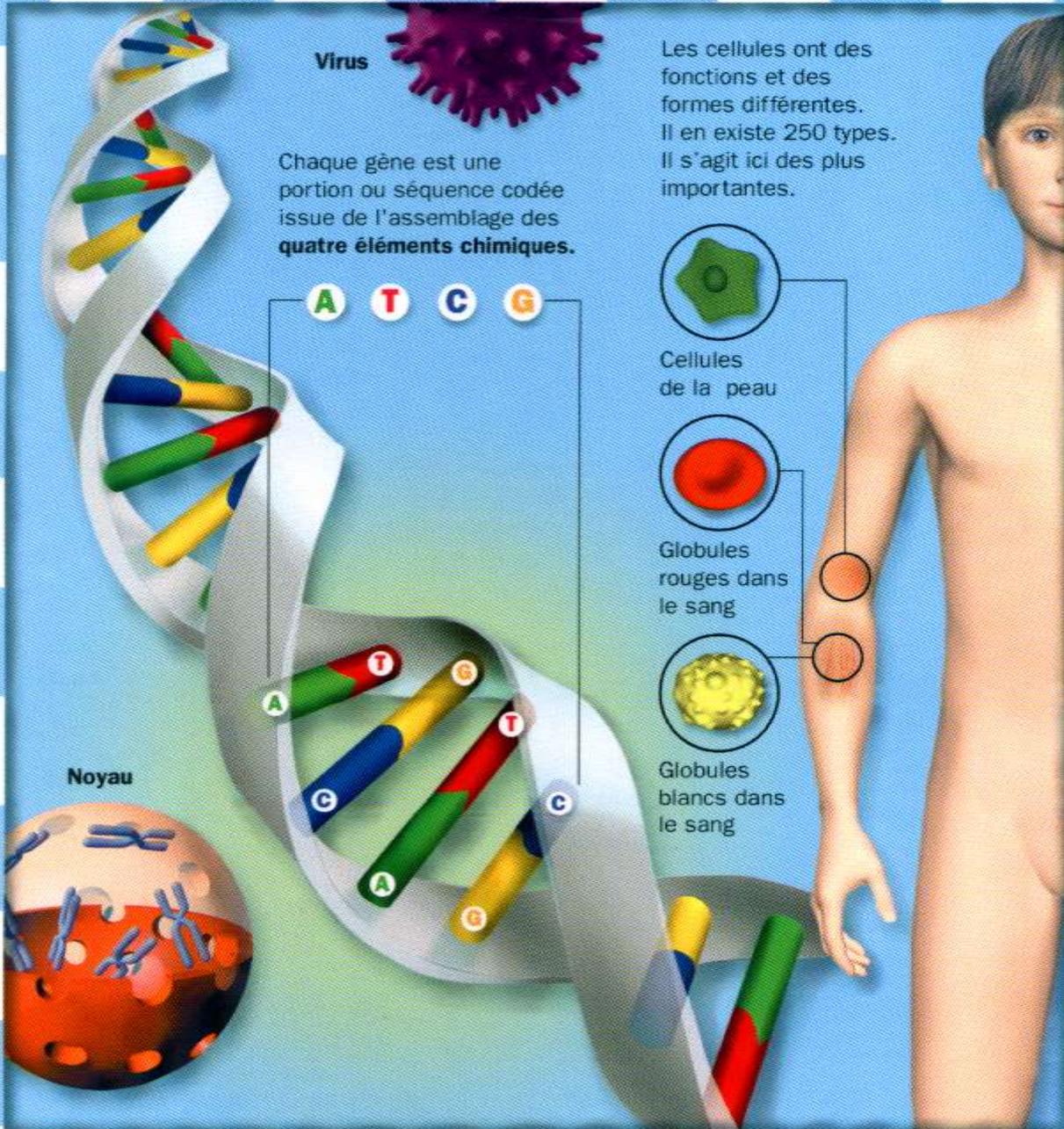


Globules rouges dans le sang



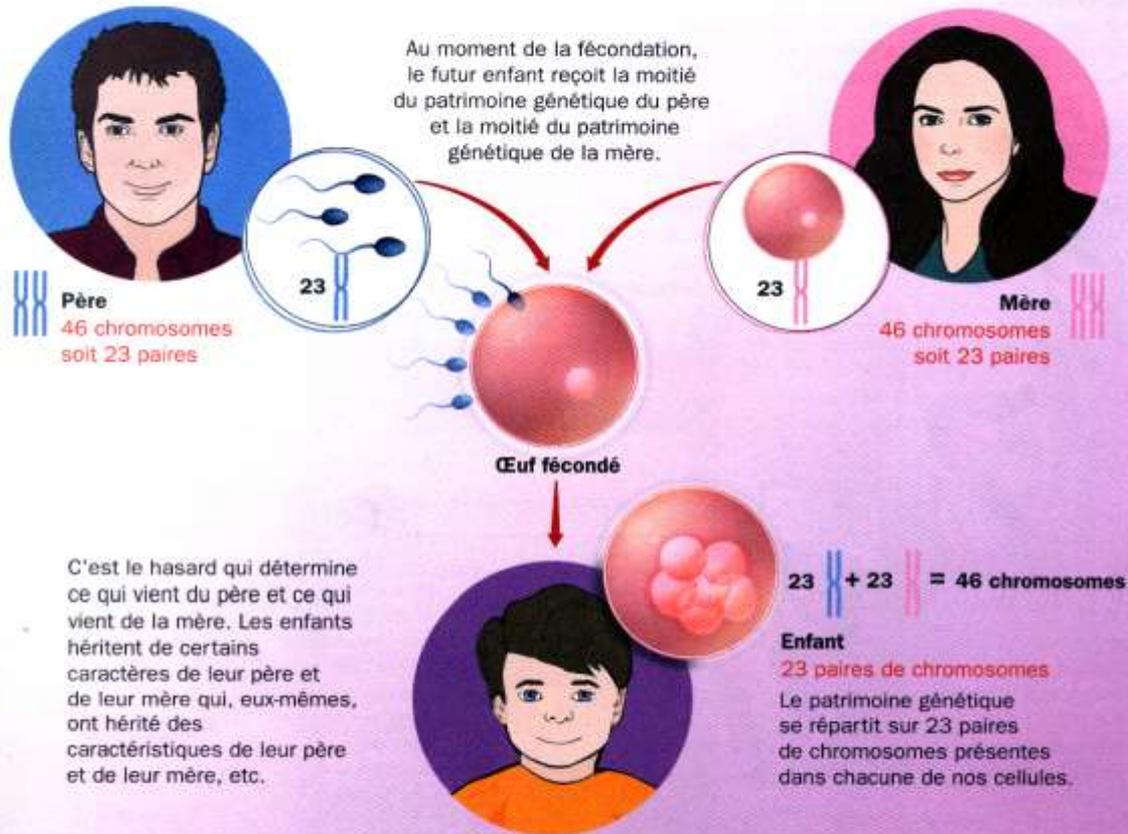
Globules blancs dans le sang

Noyau



Comment fonctionne l'hérédité ?

Nos yeux, notre nez, nos oreilles, notre fragilité face à certaines maladies, nos maux de tête..., toutes ces informations nous sont transmises par les gènes de nos parents. C'est une « valise » qui nous suivra toute notre vie et que nous transmettrons à notre tour à nos enfants, au hasard des mélanges.



Des milliards de combinaisons

Au moment de la fécondation, le nombre de combinaisons possibles est tellement important que nous sommes tous uniques. Un nez peut, par exemple, avoir des formes très différentes :



nez court



nez long



nez en trompette



nez crochu

Il existe un nombre très élevé de combinaisons possibles.

Surdités Génétiques Généralités

- 1/1000 naissances; 1/700 avt âge adulte
- 60-80 % Surdités Enfant origine génétique
- 20 % surdités extrinsèques : CMV,
(Toxoplasmose, Anoxie néonatale,
Ototoxiques, Méningite, Fracture rochers)
- 10 % surdités syndromiques
- 90% surdités isolées

SURDITES SYNDROMIQUES

- 10% surdités de l'enfant
- Plus de 500 syndromes
- Plus de 200 gènes connus

- Surdité perception, transmission, mixte
- Expressivité variable intra et interfamiliale

- 14 gènes responsables Surdité isolée et syndromique

118 gènes clonés

44 AD, 69 AR, 5 XL

7 gènes AD et/ou AR

14 gènes = s isolée et/ou syndromique

7 mutations mitochondriales

4 Neuropathies Auditives

8 loci otospongiose, 1 Menière

1 locus Y

2 loci modificateurs



« FUNCTIONAL CATEGORIES » OF DEAFNESS GENES IN HUMANS

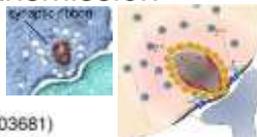
1 hair bundle development and functioning

MYO7A (myosin VIIa, DFNB2/DFNA11, USH1B, OMIM276903)
MYO15 (myosin XV, DFNB3, OMIM602666)
MYO6 (myosin VI, DFNB37/DFNA22, OMIM600970)
MYO3A (myosin IIIa, DFNB30, OMIM606808)
MYO1C (myosin Ic, DFNAI, OMIM606538)
ACTG1 (γ -actin, DFNA20/26, OMIM102560)
RDX (radixin, DFNB24, OMIM179410)
GPSM2 (LGN, DFNB82, OMIM609245)
TRIOBP (trio/F-actin-binding protein, DFNB28, OMIM609761)
EPS8 (EGF receptor S8, DFNB102, OMIM600206)
EPS8L2 (EGF receptor S8-like, DFNB1, OMIM614988)
TPRN (taperin, DFNB79, OMIM613354)
DIAPH3 (AUNA1/DFNAI, OMIM609129)
STRC (stereocilin, DFNB16, OMIM606440)

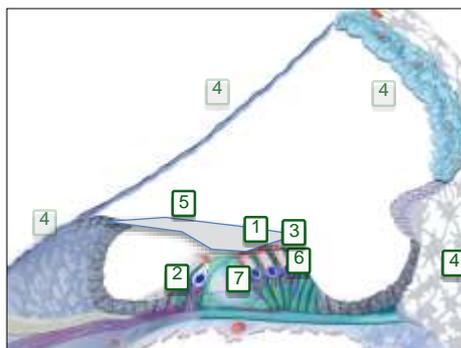


TMC1 (DFNB7/DFNB11/DFNA36, OMIM606706)
CDH23 (cadherin 23, DFNB12, USH1D, OMIM602092)
USH1C (harmonin, DFNB18, OMIM605242)
PCDH15 (protocadherin 15, DFNB23, USH1F, OMIM605514)
CIB2 (Ca Integrin BP, DFNB48, USH1J, OMIM605564)
GRXCR1 (glutaredoxin cys-rich 1, DFNB25, OMIM613283)
GRXCR2 (glutaredoxin cys-rich 2, DFNB101, OMIM615762)
DCDC2 (doublecortin domain protein 2, DFNB66, OMIM605755)
OSPL2 (oxysterol-binding prot-like, DFNA67A, OMIM606731)*
LOXHD1 (lipoxygenase homology dom, DFNB77, OMIM613072)
WHRN (whirlin, DFNB31, USH2D, OMIM607928)
TMHS (LHFPL5, tetraspanin protein, DFNB66/67, OMIM609427)
TMIE (transmemb inner ear-expressed, DFNB6, OMIM607237)
ESP (espin, DFNB36, OMIM606351)
PTPRQ (tyrosine phosphatase receptor, DFNB84, OMIM603317)
GIPC3 (Gaip c-ter interacting prot, DFNB15/95/72, OMIM608792)
CDC14A (cell division cycle 14, DFNB, OMIM603504)

2 synaptic transmission



OTOF (otoferlin, DFNB9, OMIM603681)
MYO6 (myosin VI, DFNB37/DFNA22, OMIM600970)
USH1C (harmonin, DFNB18, OMIM605242)
VGLUT3 (glutamate transporter, DFNA25, OMIM607557)
GIPC3 (Gaip C-ter interacting prot, DFNB15/95/72, OMIM608792)
CABP2 (Ca²⁺ binding protein, DFNB93, OMIM607314)
DIAPH3 (AUNA1/DFNAI, OMIM609129)
HOMER2 (DFNA67B, OMIM604799)*
EPS8 (EGF receptor S8, DFNB102, OMIM600206)

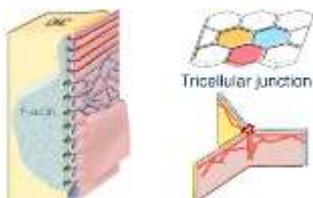


5 extracellular matrix



TECTA (α -tectonin, DFNB21/DFNA8/DFNA12, OMIM602574)
OTOGL (otogelin, DFNB18B, OMIM604487)
OTOGL (otogelin-like, DFNB84B, OMIM614925)
COL11A2 (collagen XI α 2, DFNB53/DFNA13, OMIM120290)
COL4A6 (collagen IV α 6, DFNX6, OMIM303631)
CEACAM16 (DFNA4B, OMIM614614)
COCH (cochlin, DFNA9, OMIM603196)
TOA (otolancorin: DFNB22, OMIM607038)
TNC (Tenascin C, DFNA56, OMIM187380)

3 cell-cell adhesion



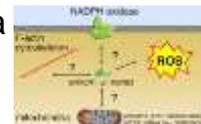
CLDN14 (claudin14, DFNB27, OMIM605608)
TRIC (tricellulin, DFNB49, OMIM610572)
ILDR1 (argulin, DFNB42, OMIM609739)
VEZT (vezatin, adherens junction protein, DFNB1)
MYH14 (NM-IIC, DFNA4, OMIM608568)*
MYH9 (NM IIA, DFNA17, OMIM160775)*
TJP2 (tight junction, DFNA51, OMIM607709)
SYNE4 (nuclear envelop, DFNB76, OMIM615535)

4 ion homeostasis



GJB2 (connexin 26: DFNB1/DFNA3, OMIM121011)
GJB3 (connexin 31: DFNB2b, OMIM603324)
KCNQ4 (DFNA2, OMIM603537)
PDS/SLC26A4 (pendrin, DFNB4, OMIM605646)
TMPRSS3 (DFNB8/10, OMIM605511)
BSND (barttin, DFNB73, OMIM606412)
CLIC5 (Chlorid channel, DFNB103A, OMIM607293)

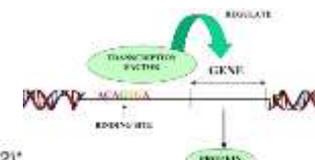
6 oxidative stress and mitochondria



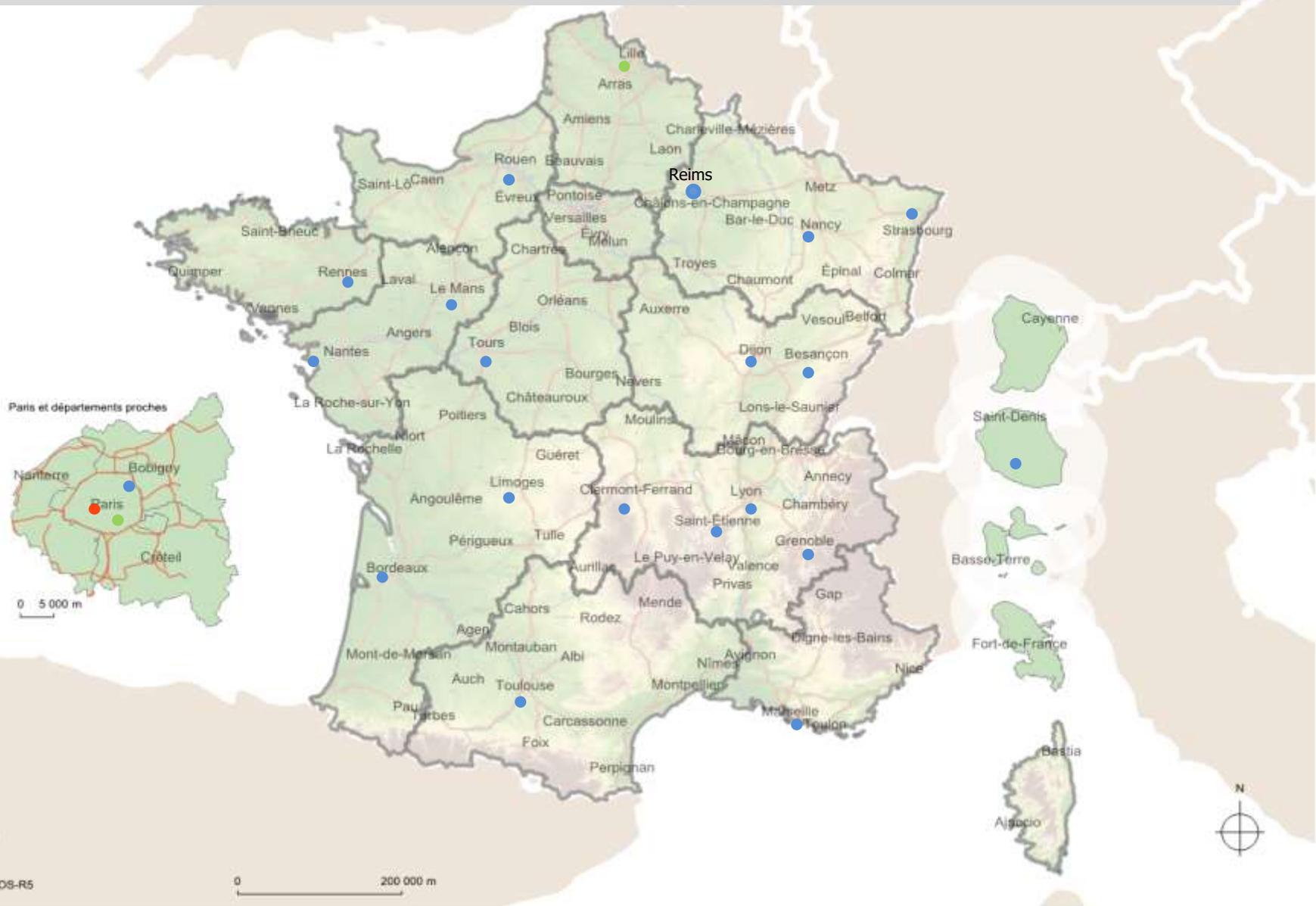
PJVK (pejvakin, DFNB59, OMIM610219)
WFS1 (Wolfram syndrome 1, DFNA6/14/38, OMIM606201)
DFNA5 (DFNA5, OMIM608798)
MSRB3 (methionine sulfoxide reductase B, DFNB74, OMIM613719)
MTRNR1 (mitochondrially encoded 12S rRNA, OMIM561000)
MTTS1 (mitochondrially encoded tRNA Serine 1, OMIM590080)
SMAC/DIABLO (second mito-derived activator of caspase, DFNA64, OMIM605219)
PNP71 (polyribonucleotide nucleotidyltransferase 1, DFNB70, OMIM610316)*
KARS (lysyl-tRNA synthase, DFNB89, OMIM613916)*
NARS2 (asparaginyl-tRNA synthase 2, DFNB94, OMIM612803)*

7 transcription regulation

EYA4 (DFNA10, OMIM603550)
POU4F3 (Bm3, DFNA15, OMIM602460)
POU3F4 (Bm4, DFN3, OMIM300039)
MIRN6 (miR96, DFNA50, OMIM611606)
ESRRB (DFNB35, OMIM602167)
TFCP2L3 (GRHL2, DFNA28, OMIM608576)*
BDP1 (B-double prime 1, DFNB49, OMIM607012)*



CARTOGRAPHIE DU CRMR « Surdités génétiques »



Site coordonnateur



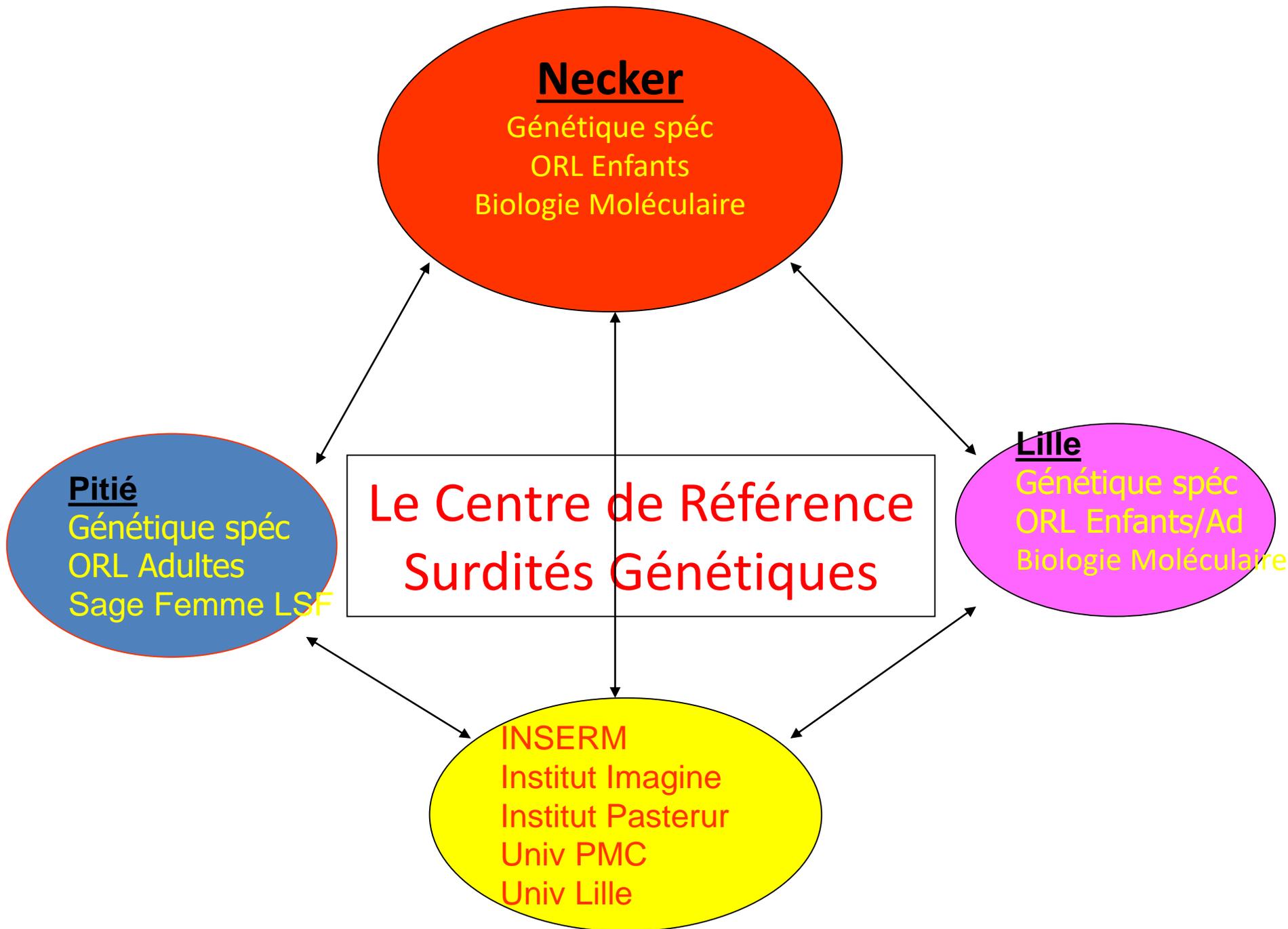
Sites constitutifs



CCMR

DGOS-R5

0 200 000 m



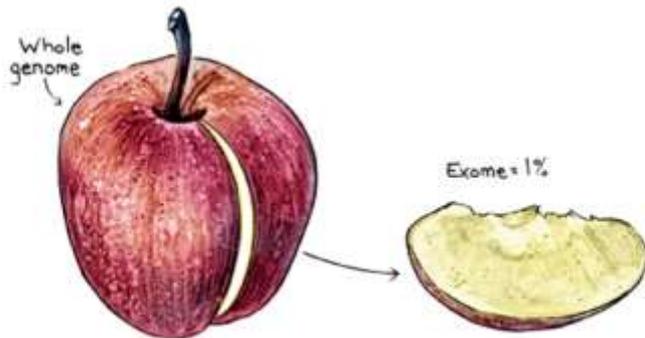
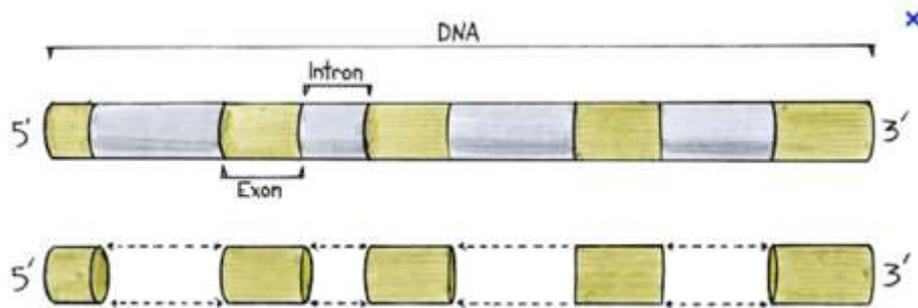


Quand on n'a pas trouvé:

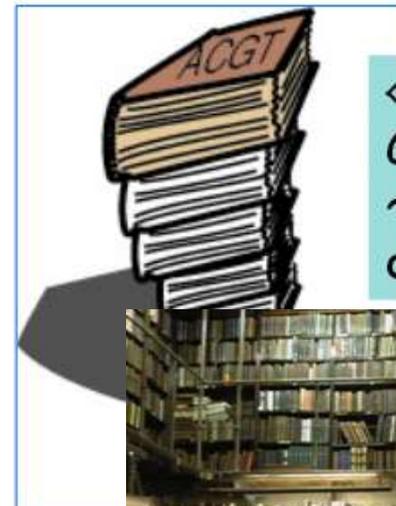
On continue à chercher... !!!!

Panel plus large: on augmente le nombre de gènes étudiés ...

Exome: étude de + de 180 000 exons....

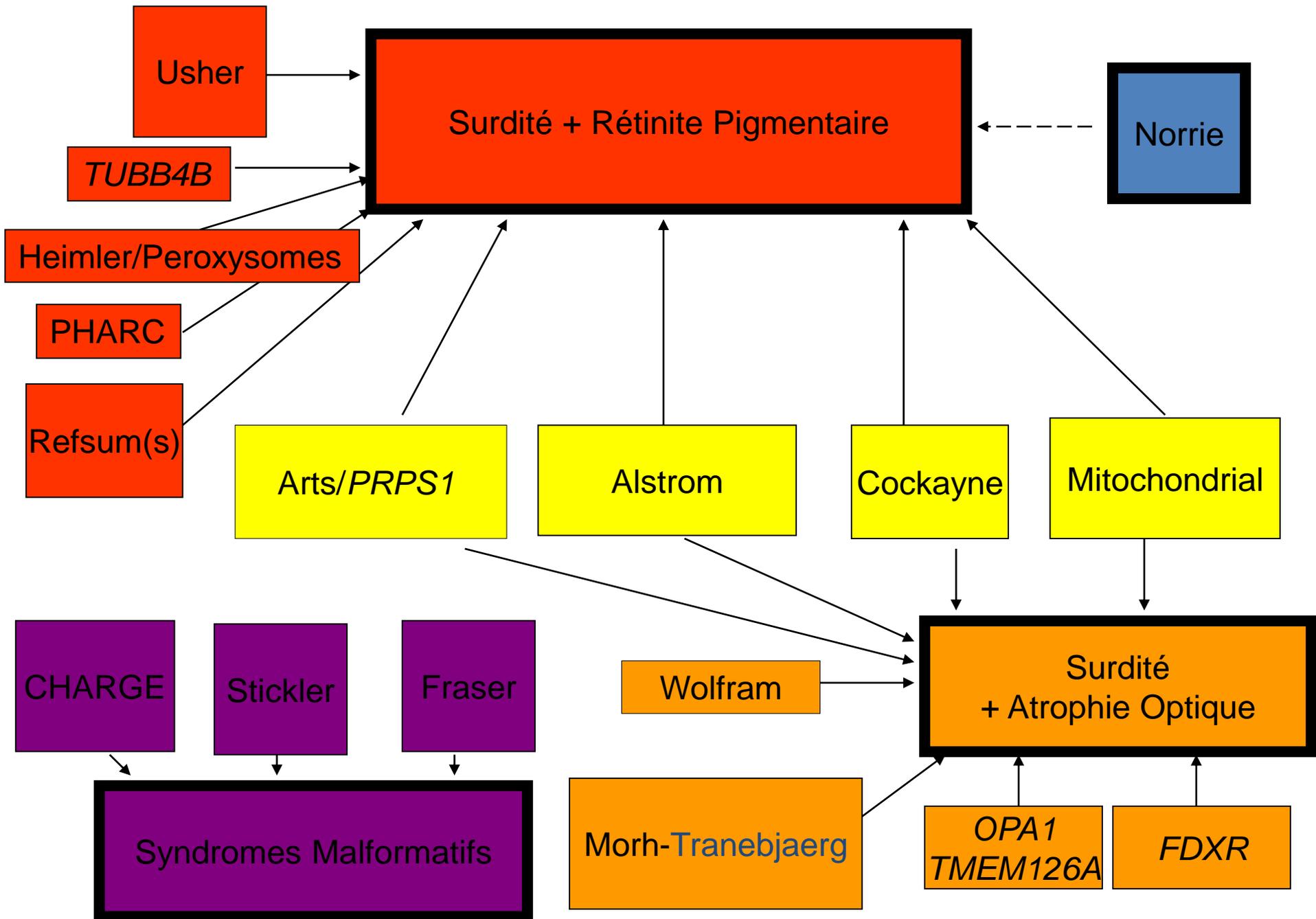


Copyright © 2012 University of Washington



« l'encyclopédie »
Génome
~700 volumes
de 1000 pages





Neuropathies auditive et optique

Neuropathie auditive

J'entends mais je ne comprends pas »

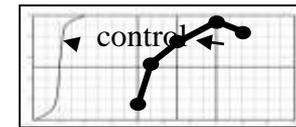
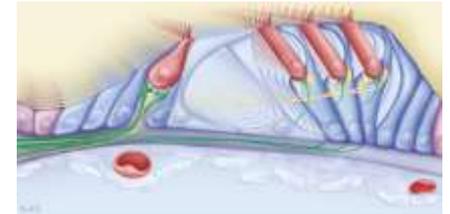
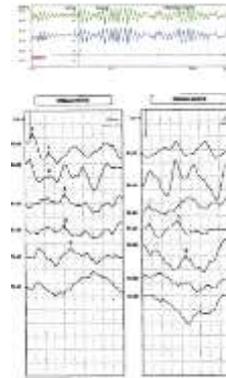
10% S Congénitales

Sévérité variable parfois congénitale

Otoémissions acoustiques présentes

PEA désynchronisés/absents

Audiométrie Vocale < Tonales



Atrophie Optique

Dégénérescence des Cell Rétiniennes
ganglionnaires et Axones formant Nerve Optique

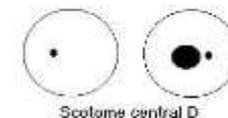
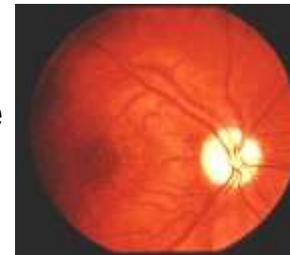
Perte de la vision centrale et des couleurs

Sévérité variable Progressif

Pâleur ou Atrophie Papille

PEV désynchronisés

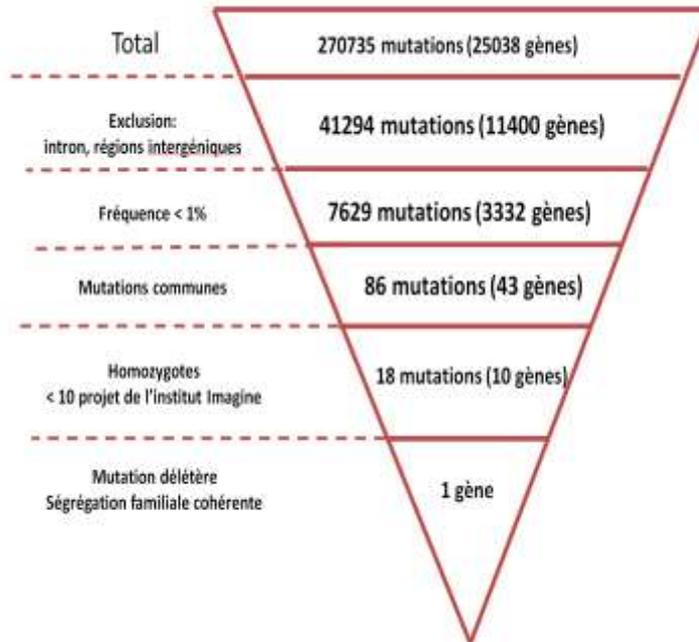
IRM Nerve



Scotome central D

OPA1 75% AO dominantes, Mutation NA + AO

FDXR : Atteinte Nerfs Sensoriels



- Mutations communes
- Maladies rares (<1%)
- Modèle récessif

PCR + Séquençage SANGER:
→ Confirmation des mutations (gènes candidats)
→ Ségrégation familiale cohérente ?

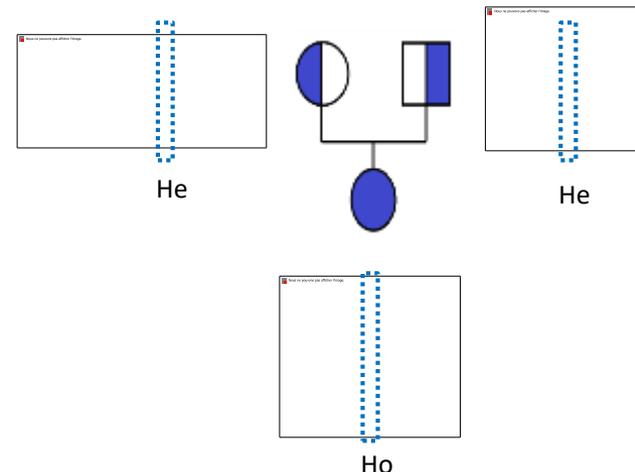
→ Un gène candidat:

FdxR

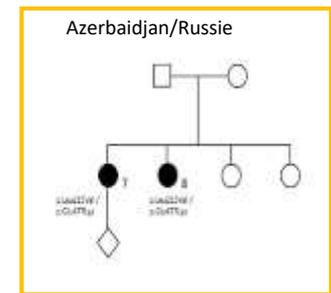
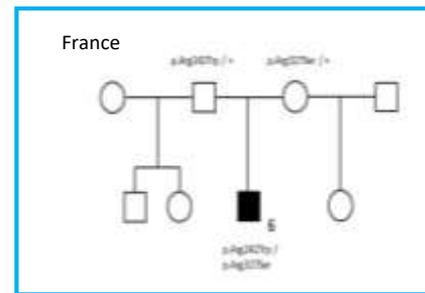
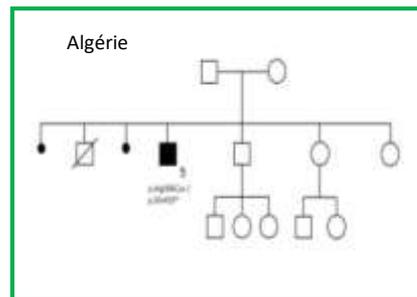
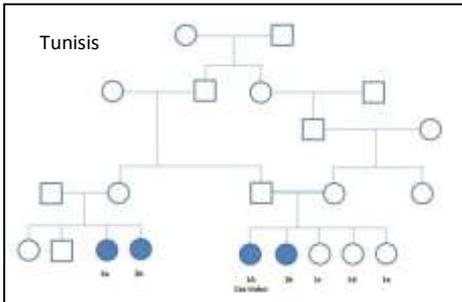
(*Ferredoxin Reductase*)

C.916 C>T Ho - p.Arg306Cys

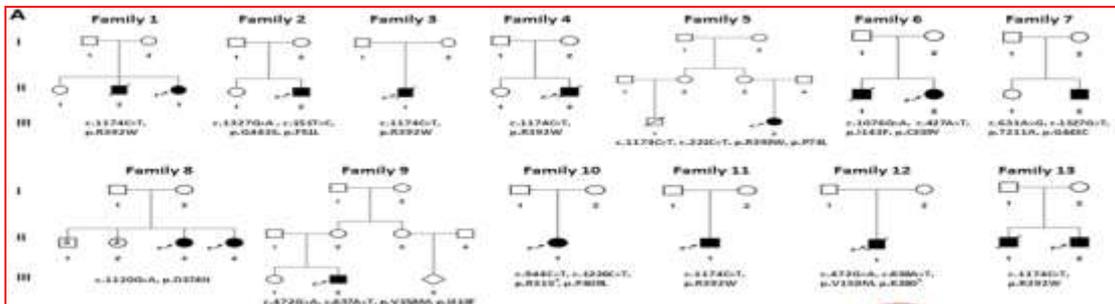
Polyphen / Sift : ++ délétère



FDXR : Atteinte Nerfs Sensoriels



- Neuropathie Auditive Bilatérale Evolutive; Dg Adolescence (13a)
- Atrophie Optique Bilatérale Evolutive; Dq Adulte jeune (19a)
- 1 cas de Rétinite pigmentaire précoce ?
- Aucun signe neurologique

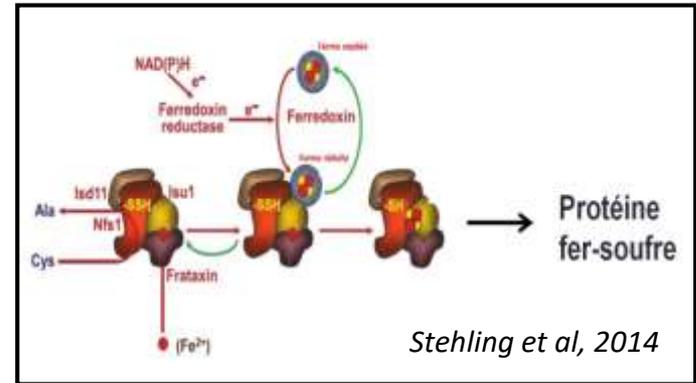


- Atrophie Optique
- Régression Neurologique
- +/- Décès Précoce
- Surdité ?

FDXR: Fonction

Modèle de levure (Arh1 ⇌ FdxR):

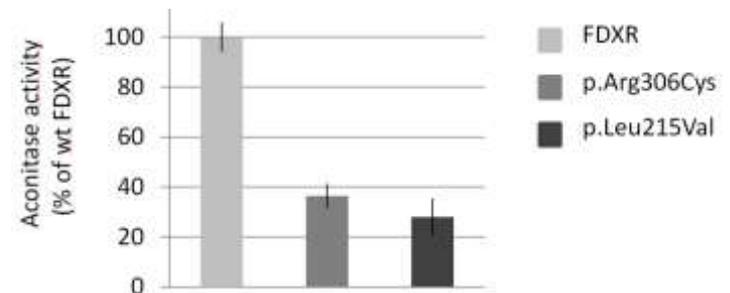
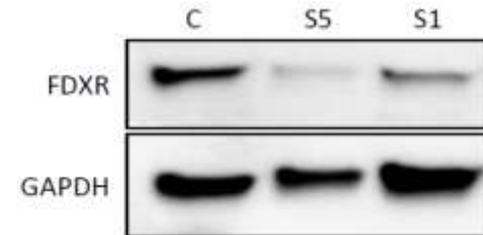
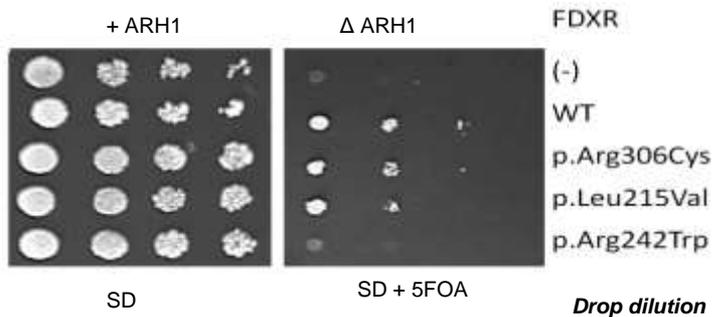
- essentiel à la **survie**
- rôle mitochondriale → **synthèse de protéine à centre fer-soufre** (synthèse énergétique - cycle de Krebs)



Modèle drosophile

atteinte olfactive et anomalie production hormones stéroïdiennes

Dérégulation de l'Homéostasie du Fer:



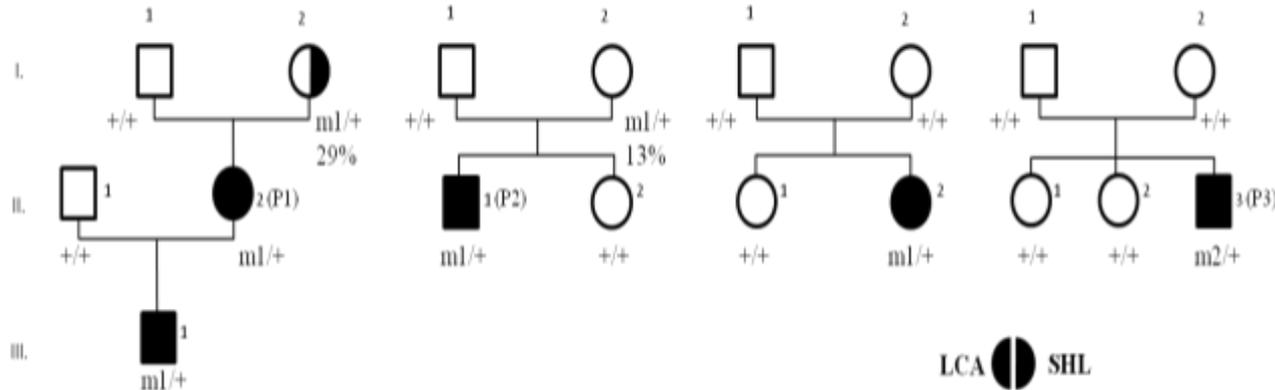
TUBB4B

- Amaurose Congénitale de Leber (ACL)
- Surdité de perception (SHL) moyenne évolutive

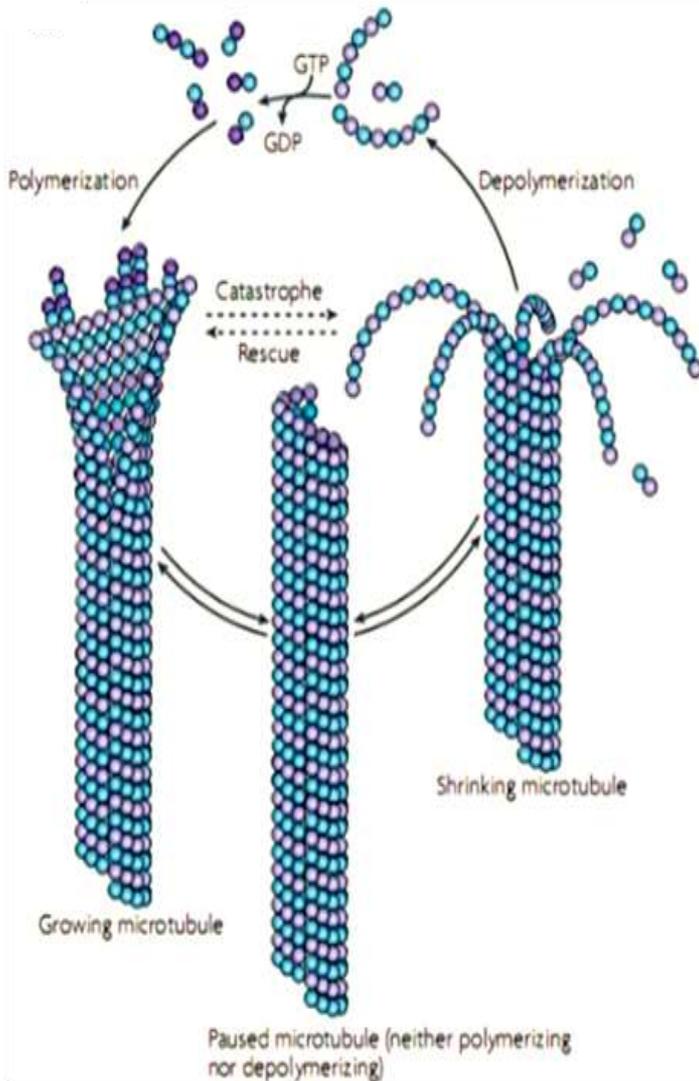
✓ *TUBB4B*

✓ 5 Familles

✓ Deux mutations faux sens: c.1172G>A, p.Arg391His, c.1171C>T, p.Arg391Cys



Les tubulines



- ✓ Association dynamique en dimères: tubuline α /tubuline β
- ✓ Formation des microtubules
- ✓ Composant du cytosquelette et du cil

Pathologies associées aux tubulines:

- ✓ Tubulines d'expression ubiquitaire:
TUBA1A, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBB*, *TUBG1*,
TUBA8, *TUBB2A*

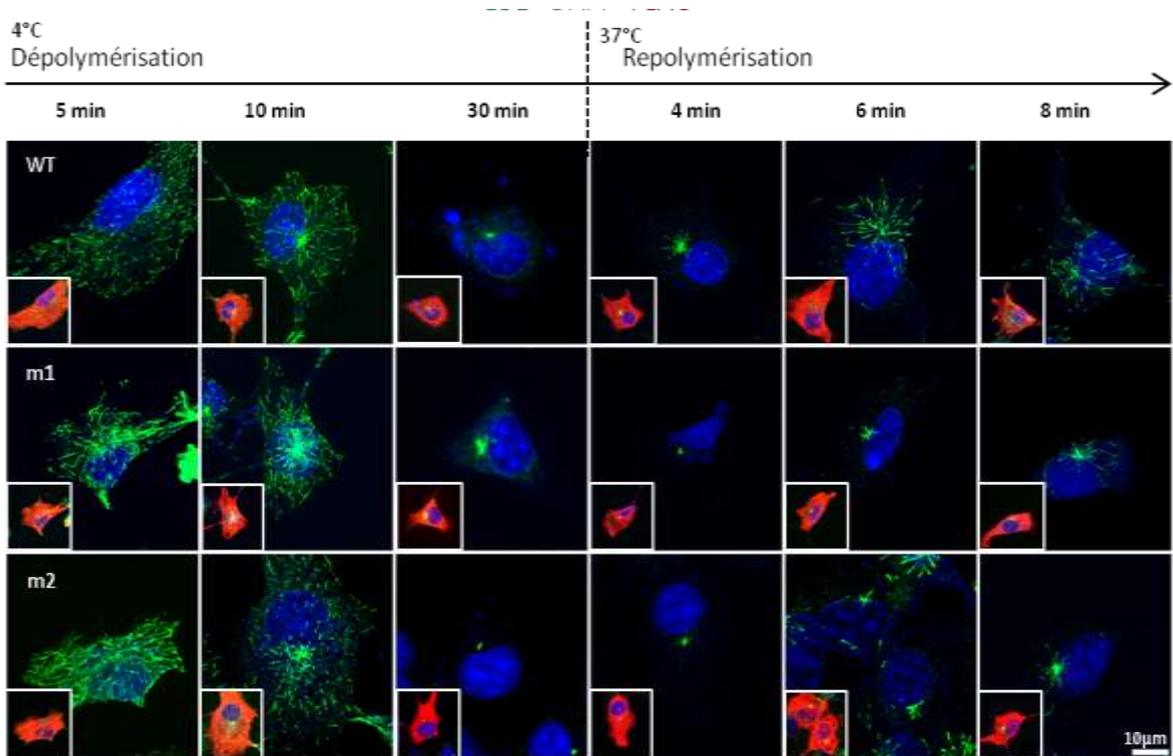
=> **Spectre de malformations cérébrales:**
TUBULINOPATHIES

- ✓ Tubulines d'expression tissu spécifique:
 - *TUBB1* ➤ thrombocytopénie
 - *TUBB8* ➤ infertilité

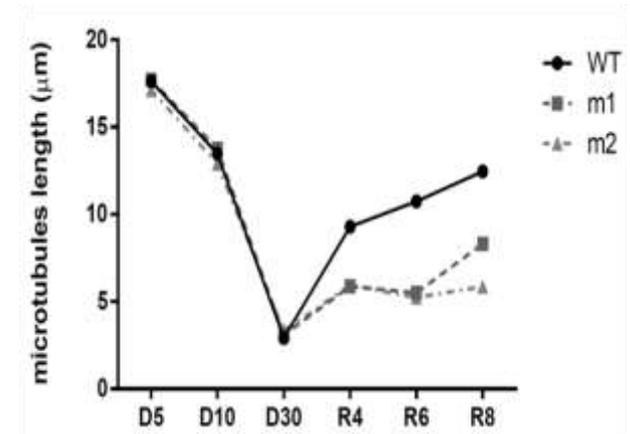
TUBB4B

???

Altération de la dynamique de repolymérisation



EB1 - DAPI - FLAG



COS7

WT: CGC (p.Arg391)
 m1 : CAC (His)
 m2 : TGC (Cys)

Analyse de la dynamique microtubulaire par immunocytochimie

Ça sert à quoi



- Déterminer **Cause**
- Dépister **Signes associés**, cas familiaux
- **Pronostic évolutif** (Formation, Projet professionnel)
- Mode de **Transmission**
- **Conseil génétique, DPN/DPI**
- Prévention
- Indication thérapeutique: Localisation anatomique du déficit auditif
- Traitement

Merci

Le Centre de Référence des Surdités Génétiques

Sandrine Marlin
Elisa Rubinato
Laurence Jonard
Gherbi Souad
Eva Leite freire
Mélodie Perez
Fabienne St Jalmes
Françoise Denoyelle
Natalie Loundon
Vincent Couloignier
Erea-Noël Garabédian

Patients et Familles

Cliniciens du réseau

***L'unité INSERM UMR_1163
Stanislas Lyonnet***

L'association "S'entendre"

