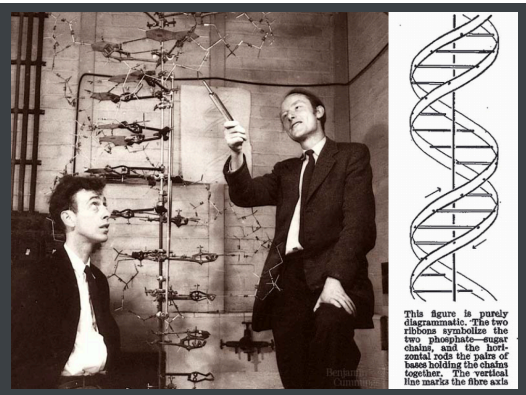
# L'intérêt du génome individuel

28/11/2012

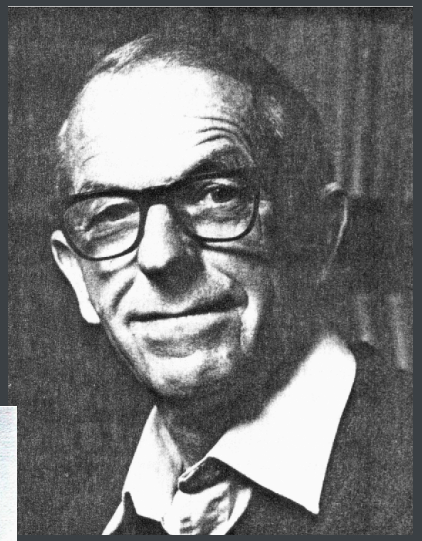
Nom: Vincent Bours

# Historique et grands projets

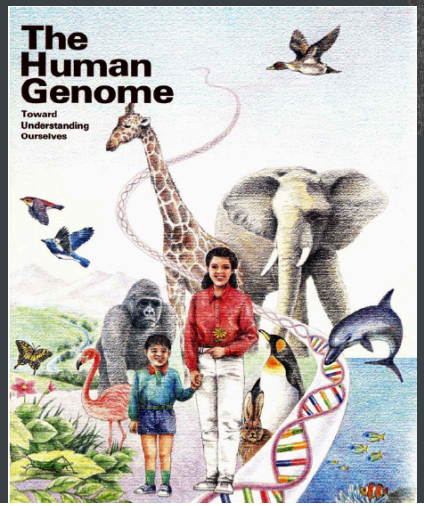
1953: structure de l'ADN




1977: Fred Sanger, séquençage de l'ADN



Fin 1980s: Human Genome Project



# Projet Génome Humain (PGH)

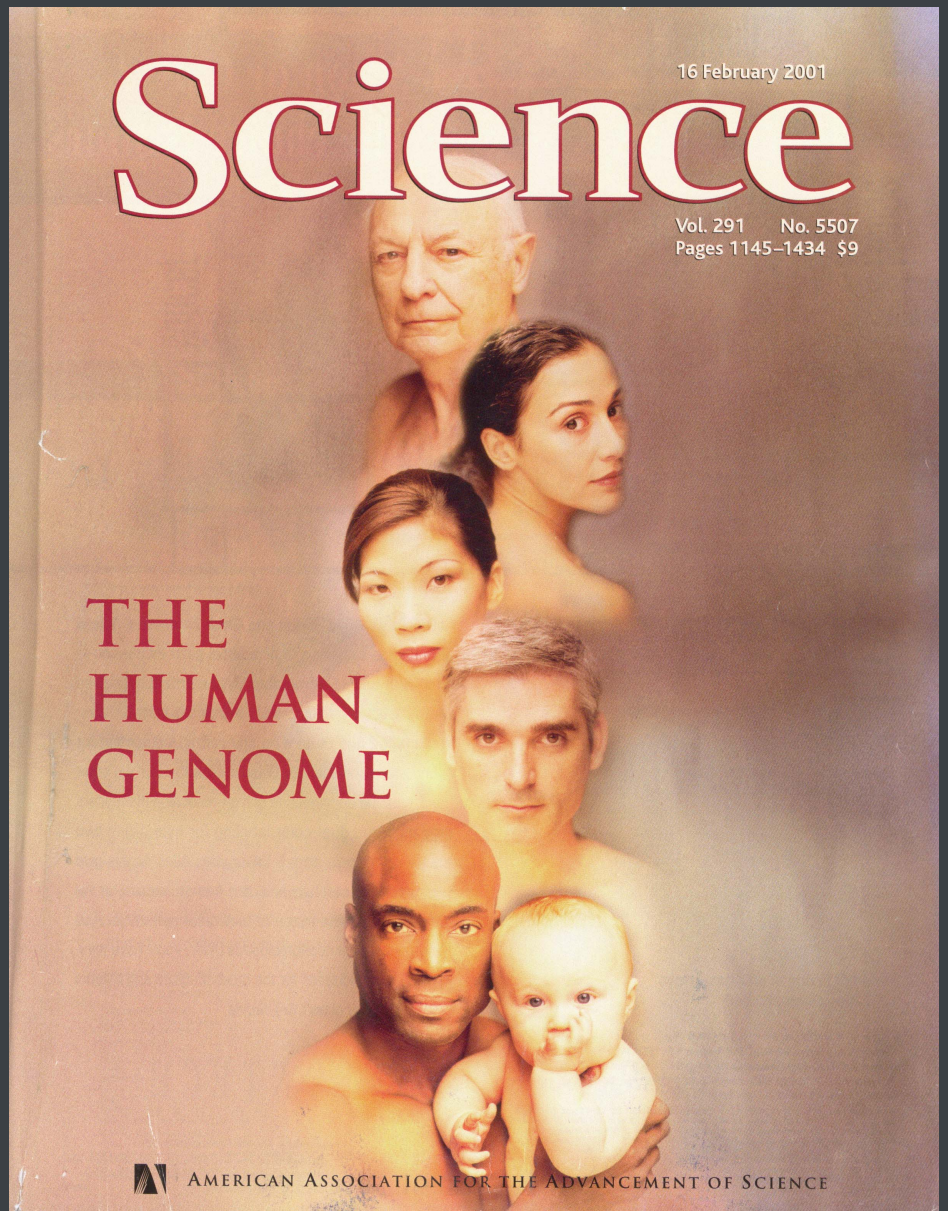



- 1989 – durée de 15 ans
- 2.7 milliards $
- Coordination par HUGO
- Pilotage par NIH (J. Watson)
  → NHGRI (F.S. Collins)
- <u>Objectifs:</u>
  - Séquencer les 3.2 $10^9$ pb du génome humain
  - Identifier tous les gènes (25.000)
  - Amélioration des techniques de séquençage (coûts, efficacité) & des outils d'analyse de séquence.
  - Catalogue des polymorphismes (SNPs,…)

genome.gov
National Human Genome Research Institute
National Institutes of Health

- First draft in 2001



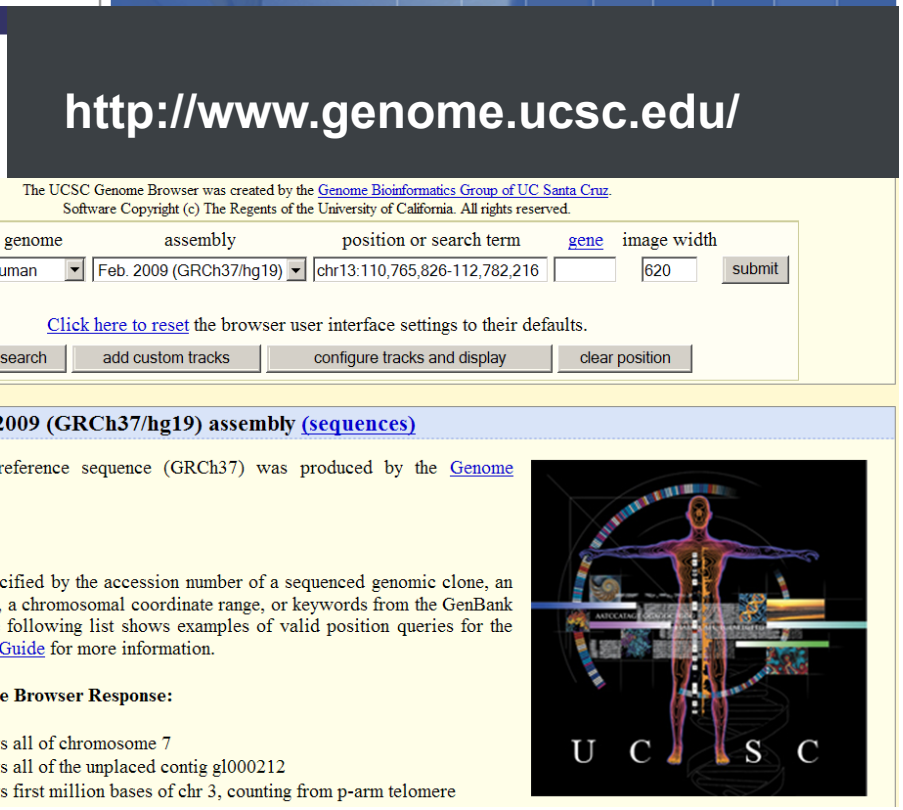

L'homme
a débarqué
dans ses gènes
Entre un monde meilleur et
le meilleur des mondes

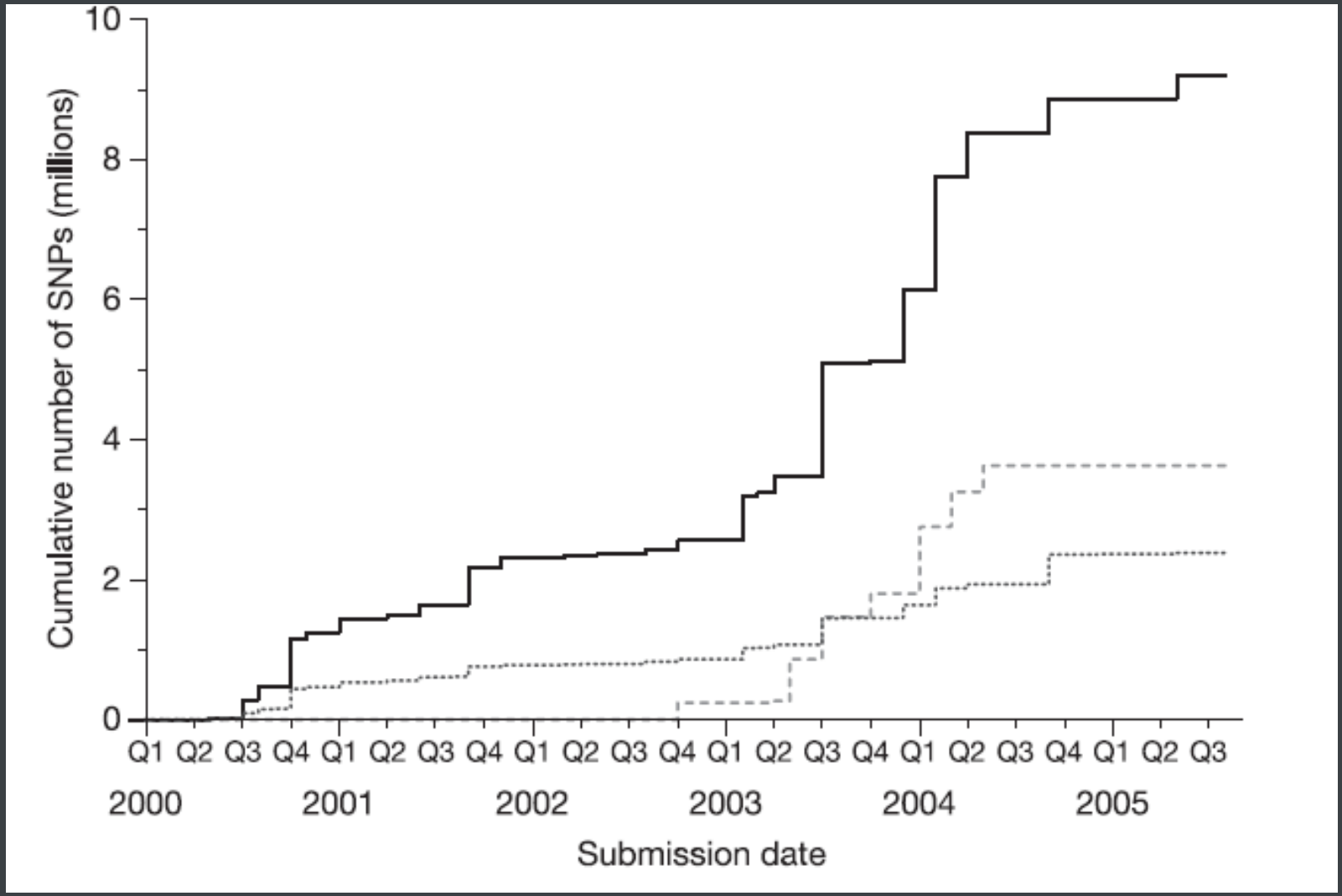
# Finalized sequence in 2004



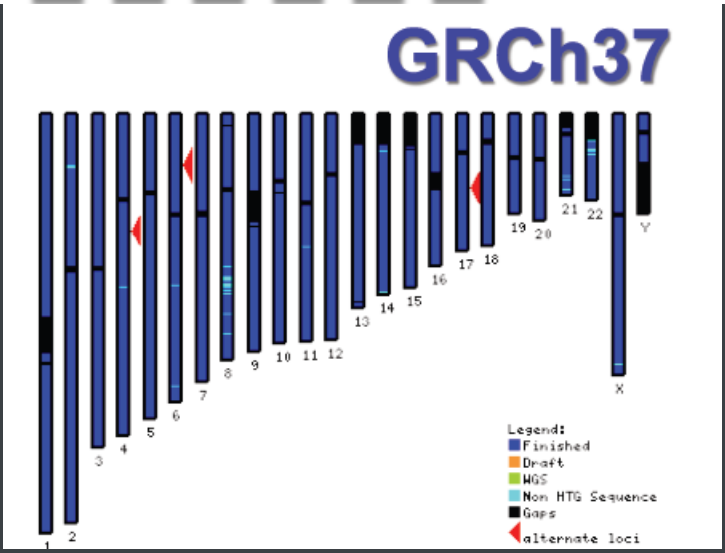







Cumulative number of SNPs (millions)
10
8
6
4
2
0
Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3 Q4 Q1 Q2 Q3
2000
2001
2002
2003
2004
2005
Submission date

- Le génome humain en 2012:




2001




2010



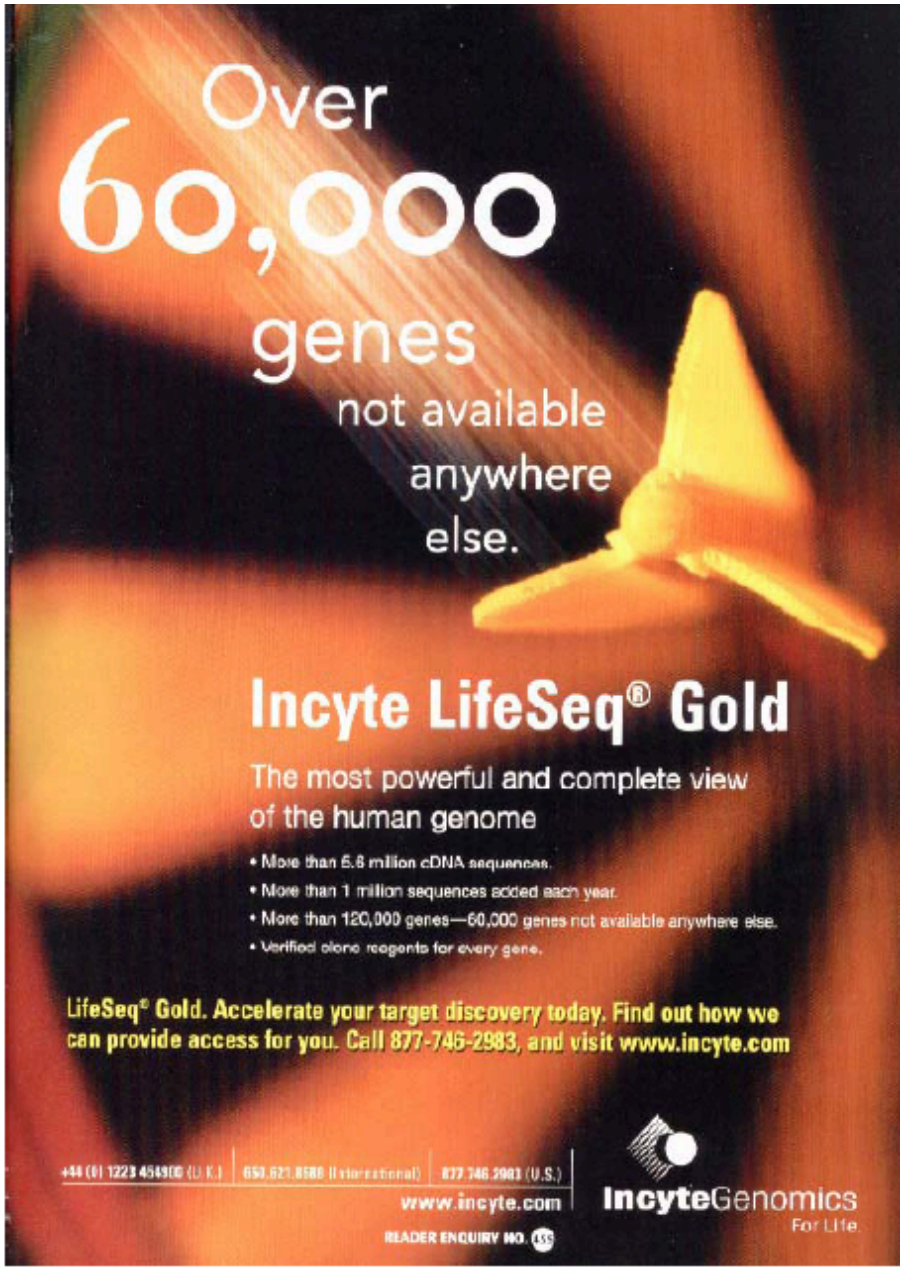

-23.739 gènes annotés
-11.122 pseudogènes
-3.031 gènes non codants (avec produit ARN)
-> 30 000 000 SNPs - rs # (dbSNP132)

- forte homogénéité génétique de l'espèce humaine (99,9%)

*On attendait de 100 à 200 000 gènes humains… on n'en trouve que 25 000*

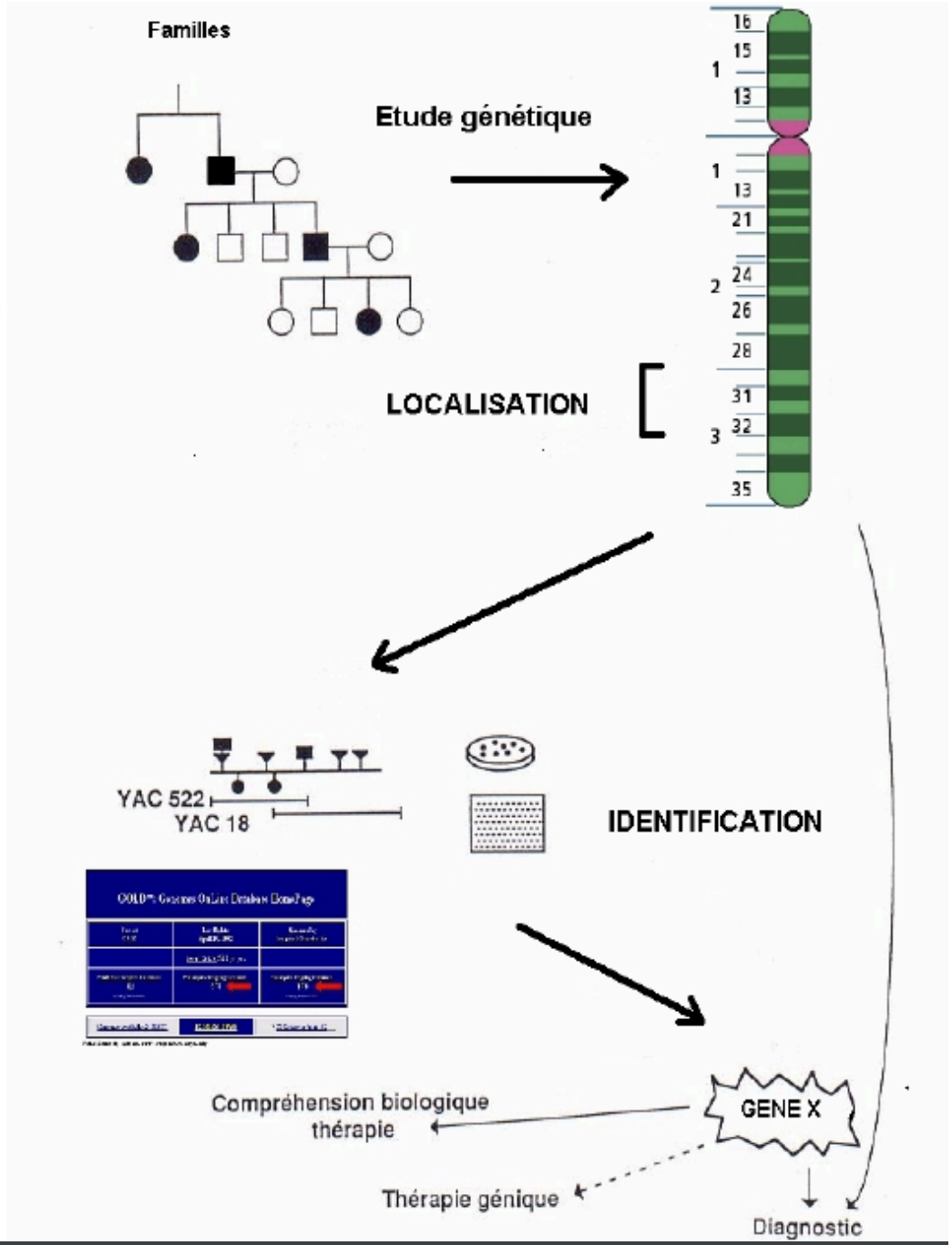
*Homogénéité génétique de l'humanité (99,9%)*

*Très forte parenté entre les gènes de différentes espèces*



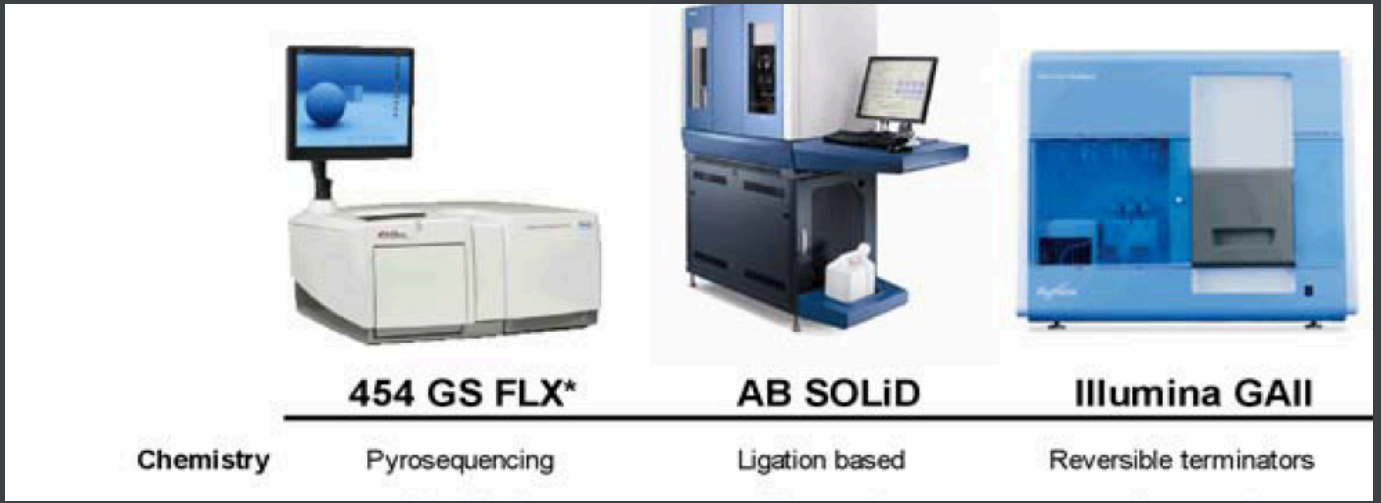
*Très forte accélération du clonage positionnel (de l'année à la semaine)*

*3000 maladies monogéniques élucidées en quelques années*



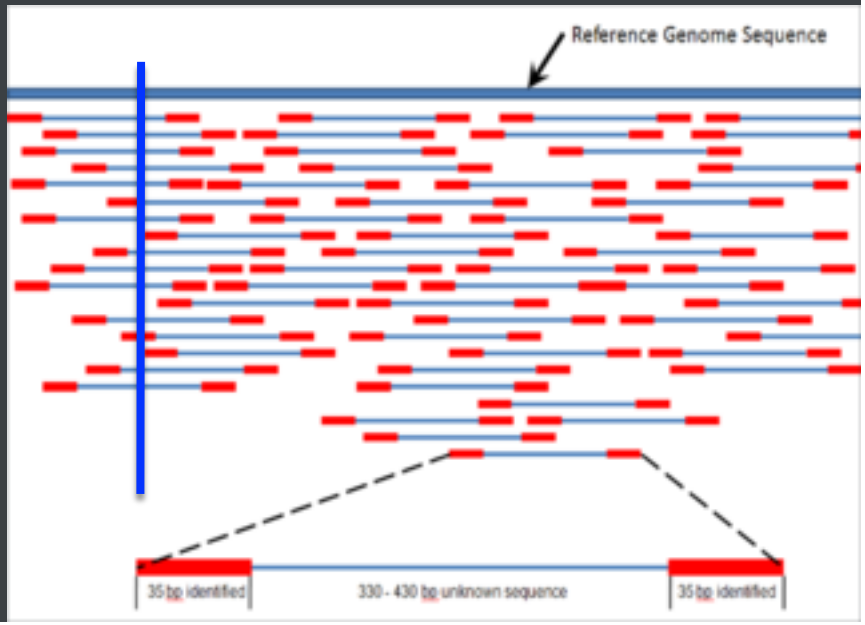
# History and projects

- 1953: DNA structure
- 1977: Fred Sanger, DNA sequencing
- Late 1980s: Human Genome Project
- 2005: NGS (Next-Generation Sequencing)



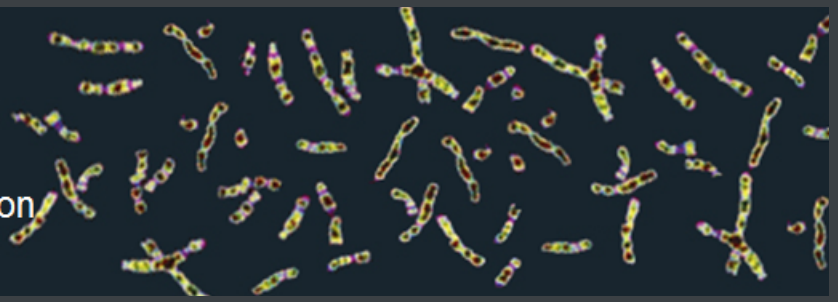
# NGS performance

- Whole genome: 5 – 10000 Euros
- Exome: 1500 Euros
- A single run
- Difficulty: bio-informatics
- The sequence is generated by small DNA pieces that overlap. A large coverage of every region is required.

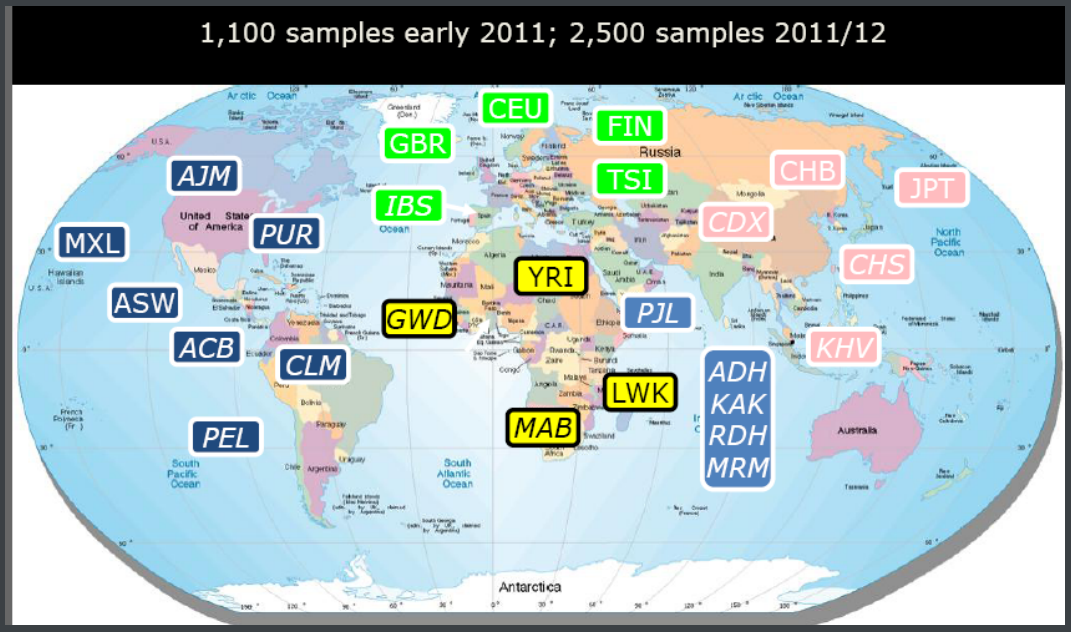


# 1000 Genomes

A Deep Catalog of Human Genetic Variation



- 2008
  - Whole genome sequence
    - 2700 ind. from 27 different populations
  - NGS
  - Support : *Wellcome Trust Sanger Institute*, *Beijing genomics Institute*, *NHGRI*

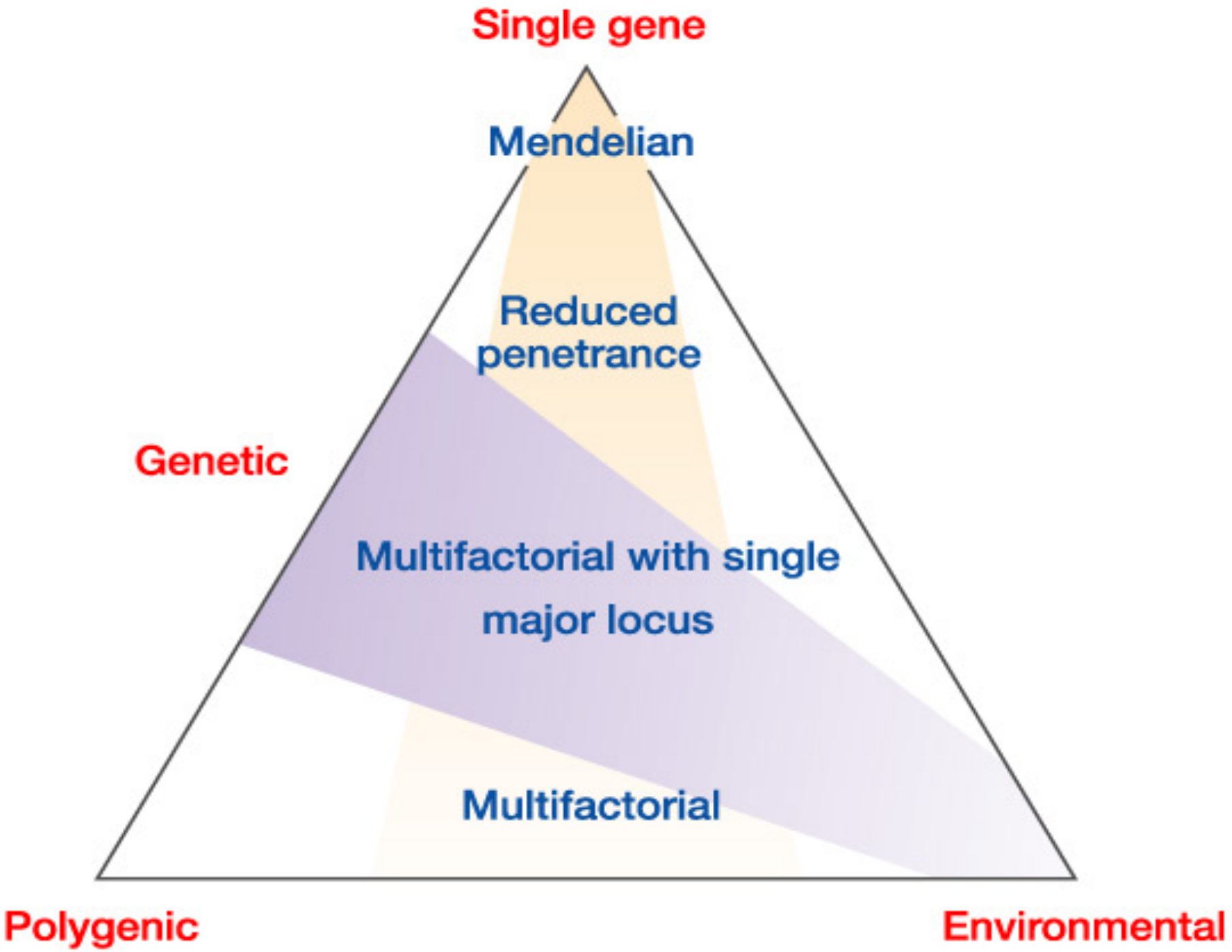


# International Cancer Genome Consortium

- Whole genome sequences from 50 types of human cancers
- Objective: to identify mutations acquired during cancer development.

# Les avancées médicales liées au séquençage du génome

- Domaines:
  - Maladies monogéniques
  - Maladies complexes
  - Cancers


Single gene
Mendelian
Reduced penetrance
Genetic
Multifactorial with single major locus
Multifactorial
Polygenic
Environmental

# Les maladies complexes

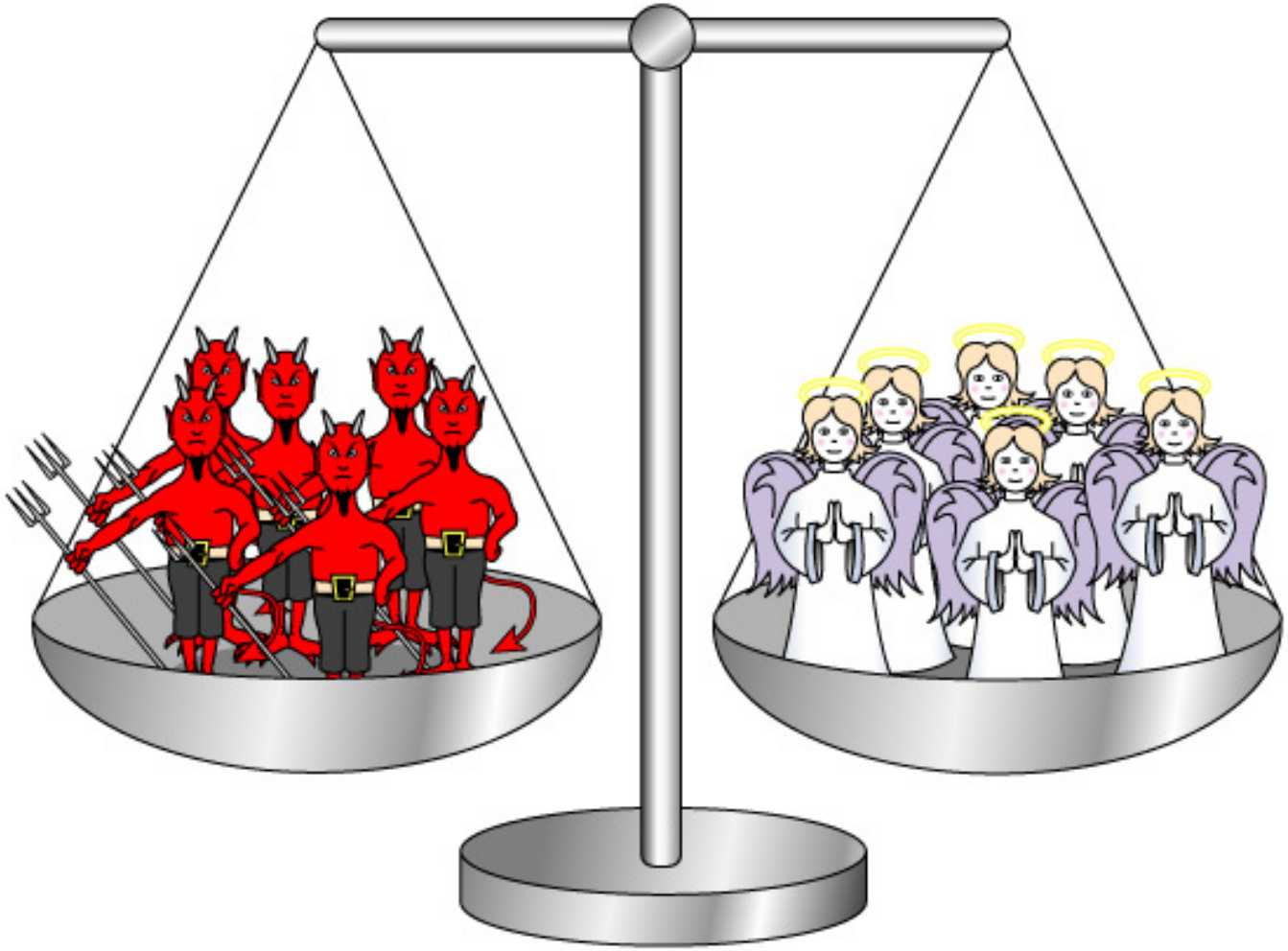


Figure 4-13 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

# Quelles sont les bases de la diversité du génome humain?

SNPs

CNVs

# Différences ponctuelles : les Snips

(*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP)

***Un Snip toutes les mille bases environ dans l'ADN***



# Les deux *allèles* d'un Snip




A1 ...GTTACCTGGCATGGCACATTGCTTTAA...

A2 ...GTTACCTGGCATAGCACATTGCTTTAA...



Snip

# SNPs

- Data base dbSNP
- > 30 millions SNPs

# Copy number variations
# CNVs

Variation du nombre de copies de certains segments chromosomiques / gènes

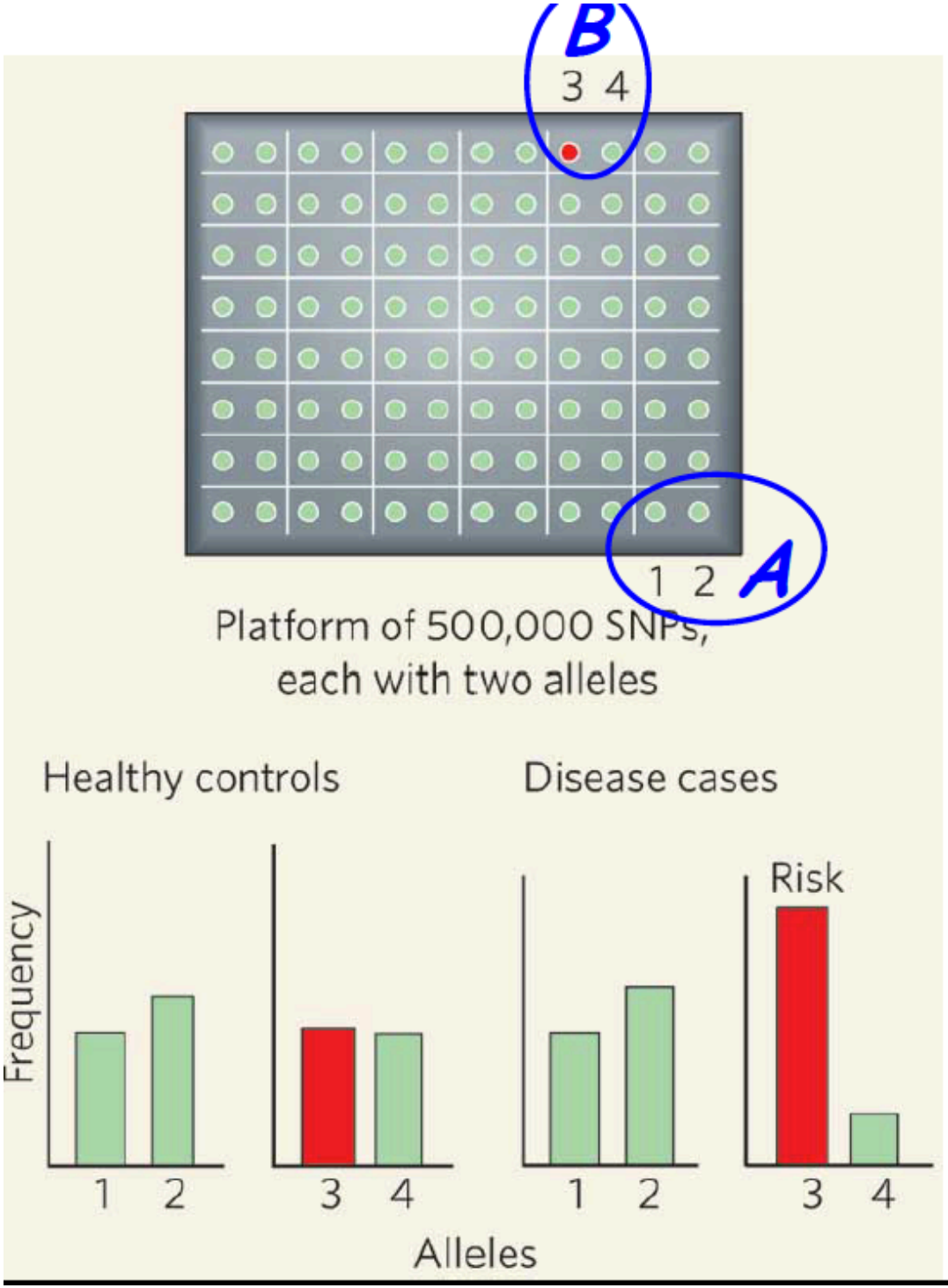
# Rôle des polymorphismes

- Phénotypes à variation continue (taille, poids, couleur de la peau, QI, …)
- Prédisposition génétique aux maladies complexes
- Pharmacogénétique




## *Détermination (Scoring) de 500,000 Snips en une seule expérience*






## Etudes d'association

**Snip A, allèles 1 & 2: pas d'association**

**Snip B, allèles 3 & 4: association de l'allèle 3 avec la maladie : un gène impliqué doit être proche du Snip B**

# Etudes d'association génome entier (GWAS, *Genome-Wide Association studies*)

*2000 malades, 3000 témoins*

*Lecture de 500,000 Snips dans chaque ADN*

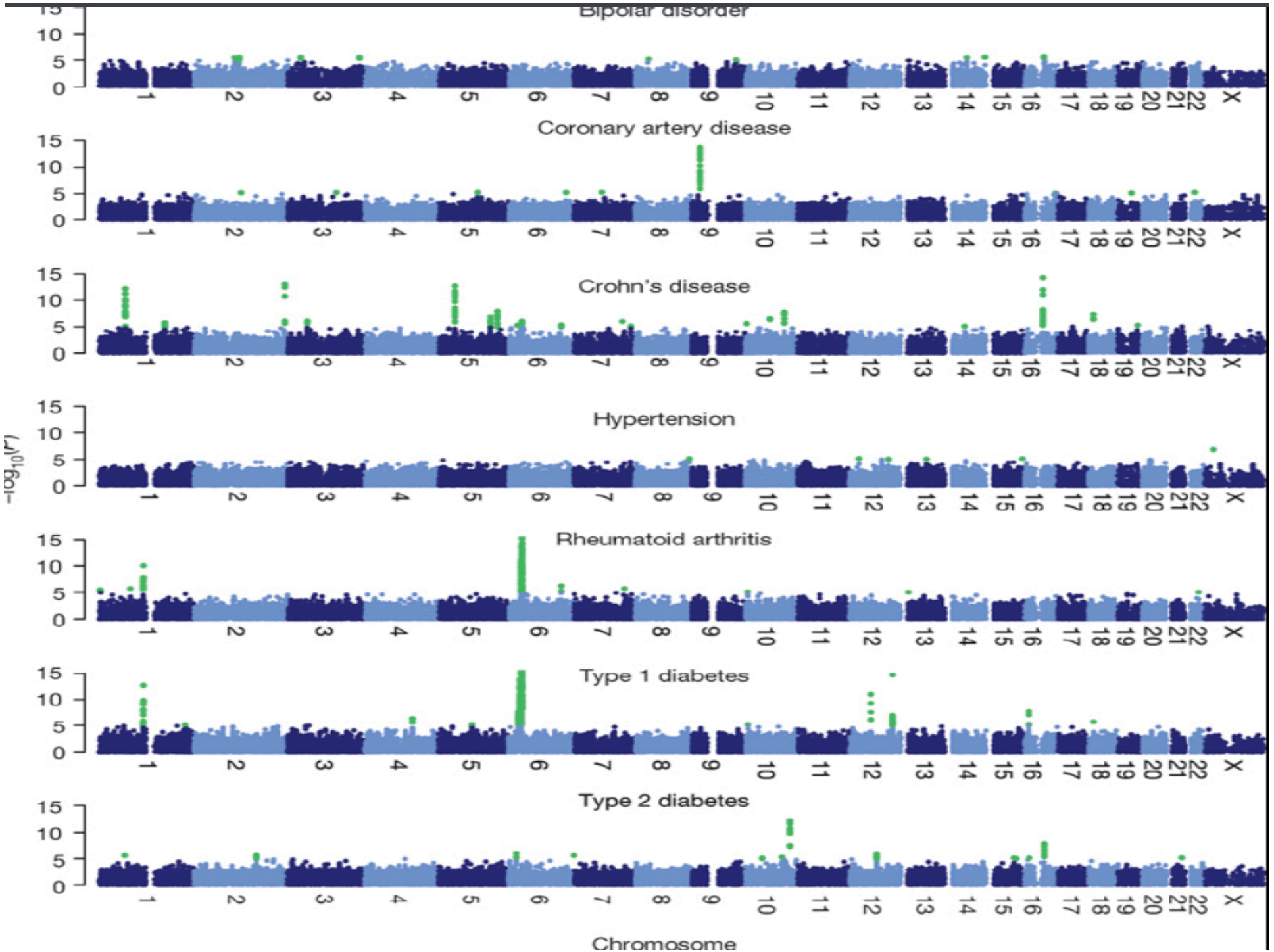
*Recherche d'une association des cas avec certains allèles de Snips*

*Approche objective (pas a priori)*

*Statistiquement solide (et généralement confirmé)*

*Les allèles de Snips sont des marqueurs – et non pas des mutations causales*

*17,000 personnes (7 maladies), 50 labos, 17,000+ microarrays, plusieurs millions d'euros…*


Bipolar disorder
Coronary artery disease
Crohn's disease
Hypertension
Rheumatoid arthritis
Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
−log10(P)
Chromosome



# The case of the missing heritability

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were nowhere to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loot could be stashed away.



**The case of the missing heritability**

When scientists opened up the human genome, they expected to find the genetic components of common traits and diseases. But they were scarcer than to be seen. **Brendan Maher** shines a light on six places where the missing loci could be stashed away.

# *La proportion de l'héritabilité expliquées par les loci trouvés via GWAS est généralement très faible…*

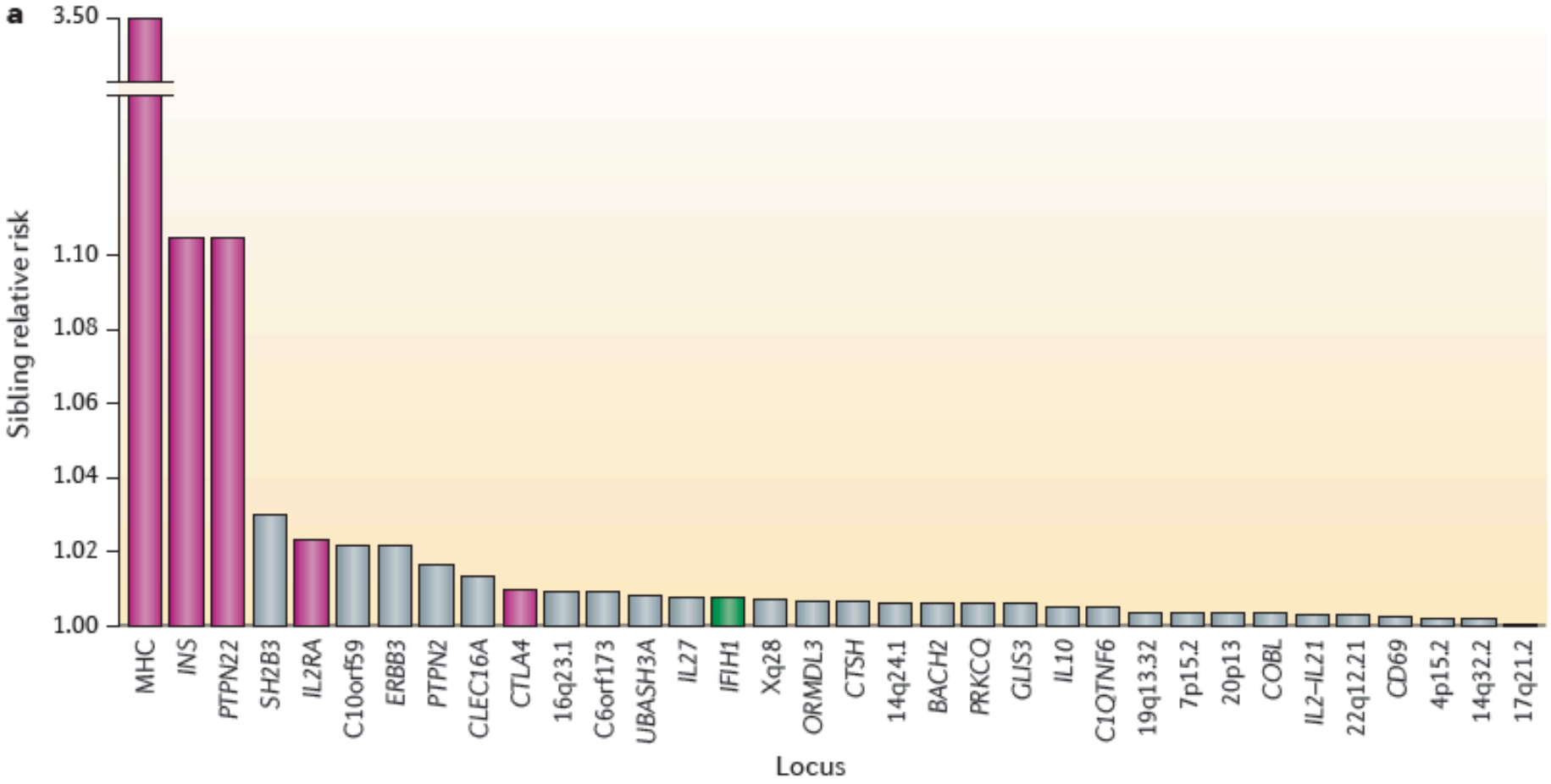
| Disease | Number of loci | Proportion of heritability explained |
|---|---|---|
| Age-related macular degeneration[72] | 5 | 50% |
| Crohn's disease[21] | 32 | 20% |
| Systemic lupus erythematosus[73] | 6 | 15% |
| Type 2 diabetes[74] | 18 | 6% |
| HDL cholesterol[75] | 7 | 5.2% |
| Height[15] | 40 | 5% |
| Early onset myocardial infarction[76] | 9 | 2.8% |
| Fasting glucose[77] | 4 | 1.5% |

***Herit. 0.8 !***

*From: Finding the missing heritability of complex diseases, Manolio et al, Nature 461, 747-753(8 October 2009)*

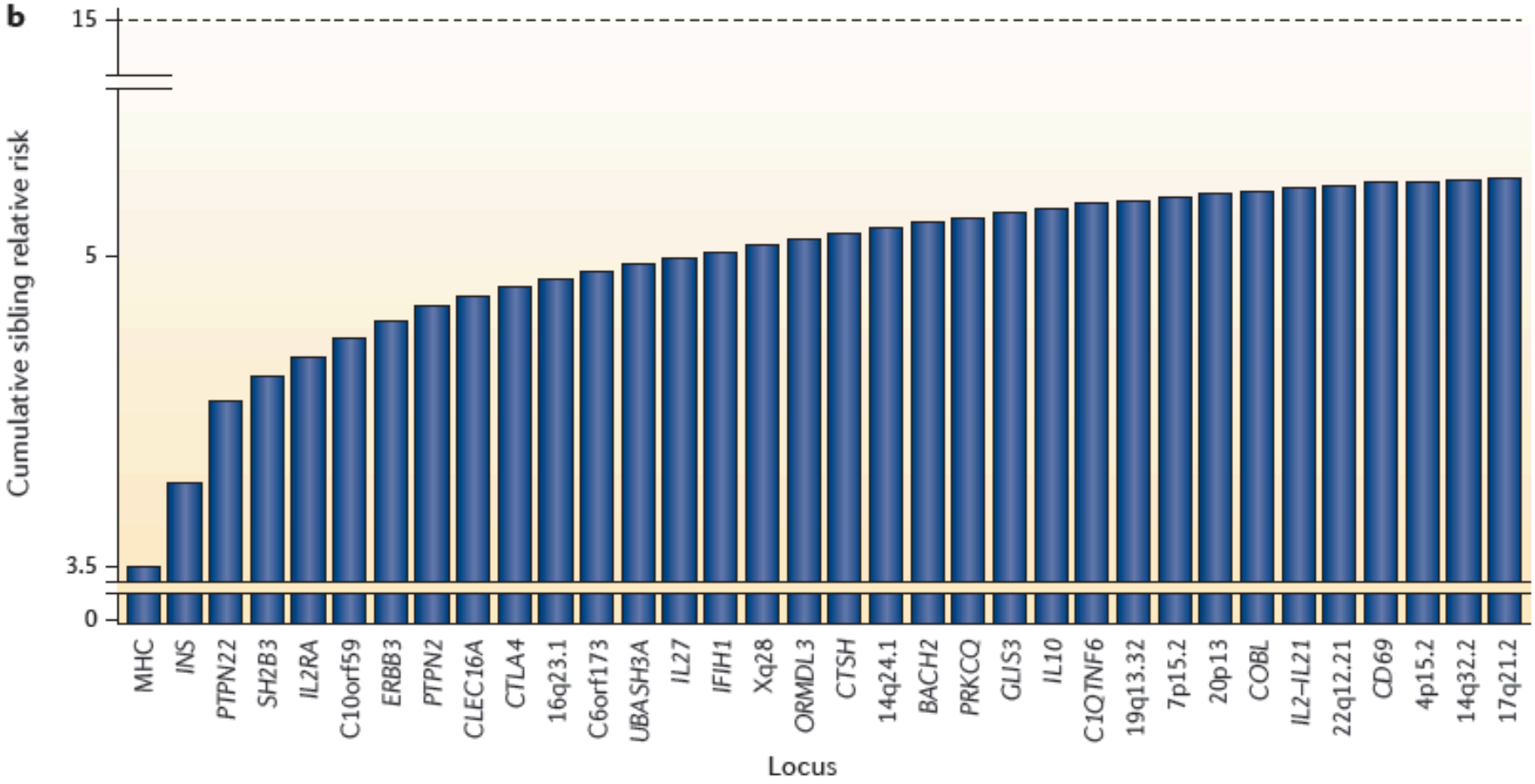
# Diabète de type I

5 GWAS + grosse étude (> 30 000 échantillons)




34 loci associés à une prédisposition

Polychronakos and Li, Nature Rev Genetics, November 2011




> 50% du risque relatif chez un apparenté de premier degré

# DMLA

Composante génétique majeure. Héritabilité > 70%

Etude internationale
GWAS >7000 patients et > 30 000 contrôles
+ étude de réplication sur 32 SNPs

18 loci associés à la pathologie dans les populations caucasiennes et asiatiques

Variants génétiques rares associés à DMLA à trouver

# Médecine Personnalisée

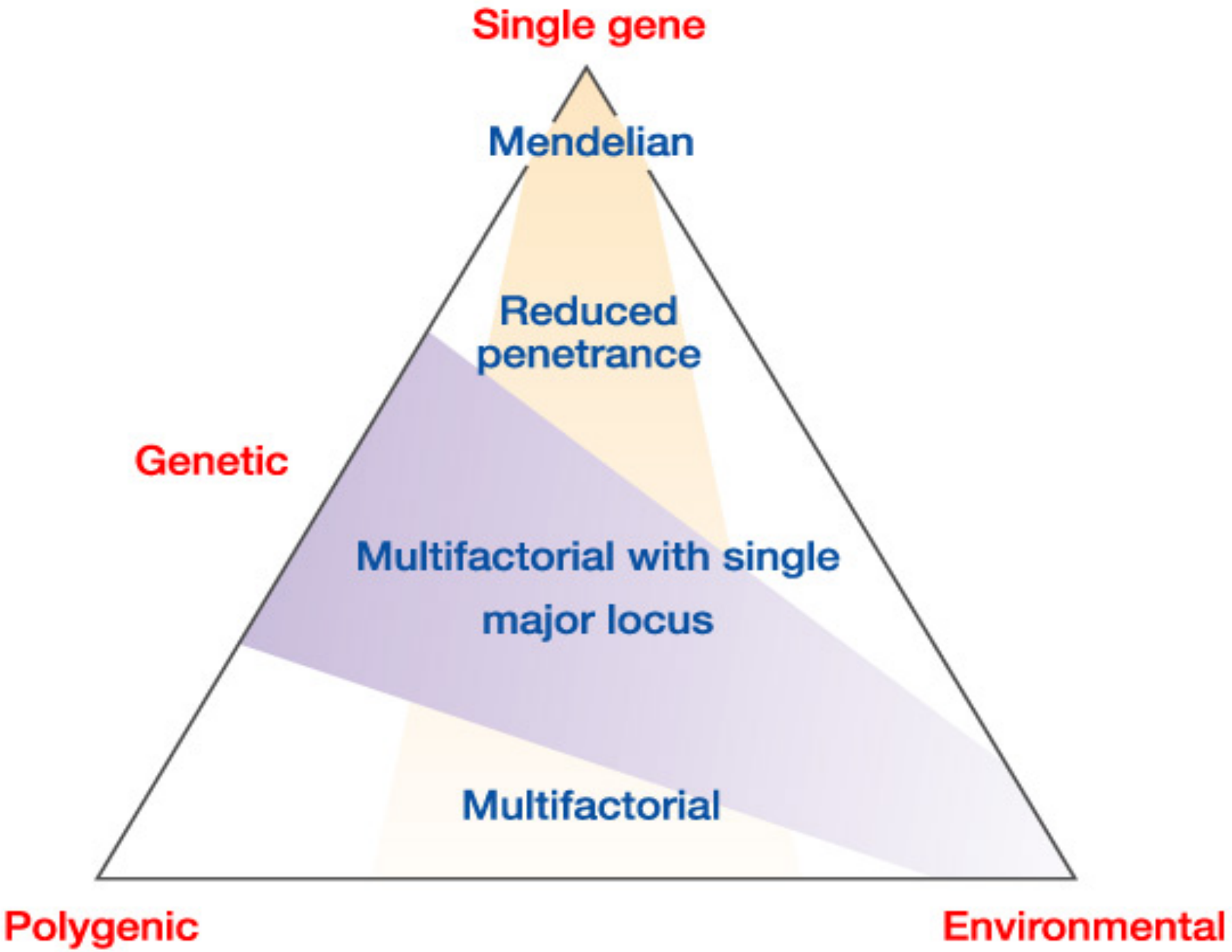
- Identifier des facteurs individuels de prédisposition à une pathologie et proposer une attitude de prévention et/ou de surveillance




Etude: les individus interrogés se disent prêts à changer leur mode de vie si une prédisposition génétique à l'obésité ou au T2D est démontrée.

# Les avancées médicales liées au séquençage du génome

- Domaines:
  - Maladies monogéniques
  - Maladies complexes
  - Cancers


Single gene
Mendelian
Reduced penetrance
Genetic
Multifactorial with single major locus
Multifactorial
Polygenic
Environmental

# NGS in genetic diseases

## Exome sequencing

- NGS sequencing of the coding regions of all the genes
- Cost: 1500 € (reagents)

- To study families / individuals with a genetic disease of unknown origin:
  - Children from consanguineous parents
  - Children with development defects, mental retardation, …
  - Exploration of any genetic condition without a known genetic cause
  - Can identify copy number variants as well as point mutations

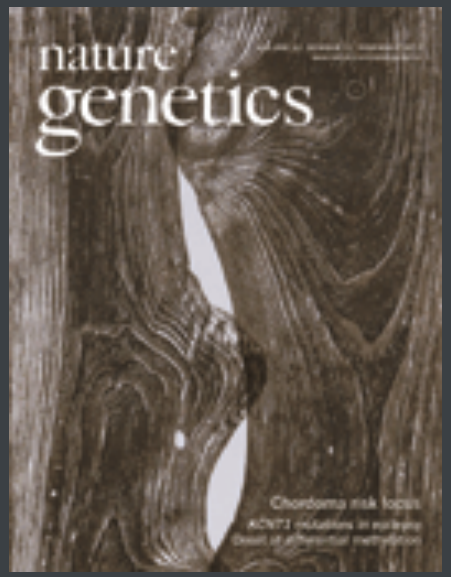
nature REVIEWS GENETICS

**Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery**

***De novo mutations in human genetic disease***

**Human genetics: Fruits of exome sequencing for autism**

Six genes were found to have a gene-disrupting *de novo* mutation in more than one individual with ASD




*De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes*

Exome sequencing identifies *MLL2* *mutations as a cause of Kabuki syndrome*

Exome sequencing identifies *ACSF3* *as a cause of combined malonic and methylmalonic aciduria*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability

## Diagnostic Exome Sequencing — Are We There Yet?

Heather C. Mefford, M.D., Ph.D.

-Mental retardation: 0.5% of the population.

-Current investigations (including CGH): cause found in maximum 40 % of patients

-Usually genetic origin.  More than 1000 genes can be involved.

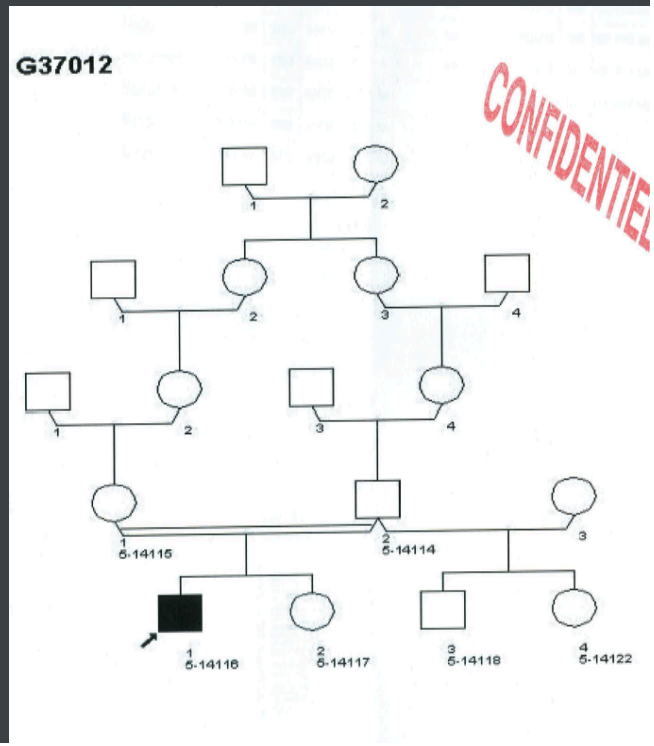
-Diagnostic setting.

-Study on 100 patients fully explored without success: exome sequencing of the patients and the two parents. Potentially causative de novo mutations in 22 patients, confirmed in 16 pts. Other variants yet to be explored.

-Risk of incidental finding !

# Example

- Consanguineous family
- 1 child with a muscular disease, exploration negative
- Exome sequencing
- Filters to find mutations homoZ in the affected child, heteroZ in the parents
- Filters based on gene function
- A few candidates



# Séquençage de l'exome

- Identification de nouveaux gènes
- Entre en clinique.  Permet de répondre à des questions familiales non résolues avec un impact clinique direct (risque de récurrence, pronostic, traitement…), mais reste cher.

# Difficulté majeure: interprétation des données pour ou avec le clinicien



# Futur ?

- Séquençage complet du génome de chacun ??

# Futur ?

- Séquençage complet du génome individuel: tous les SNPs et tous les CNVs

- 2004: 1ère séquence du génome humain. 15 ans de travail. 3 milliards $
- 2012: séquence d'un génome. Quelques semaines de travail. 7500 €

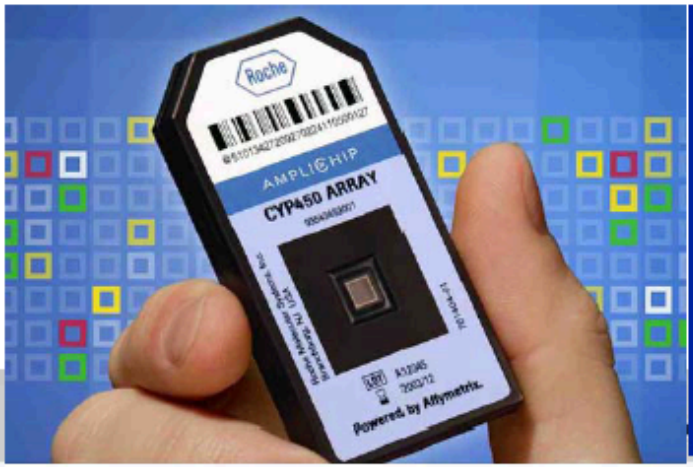
# Futur ?

- Séquençage complet du génome individuel: tous les SNPs et tous les CNVs

- Identification de tous les facteurs génétiques (connus) prédisposant aux maladies complexes. Médecine prédictive et préventive.

# “Médecine prédictive” et génétique personnelle

*Du sérieux…*
*et du “bidon”*




**AmpliChip relevance**



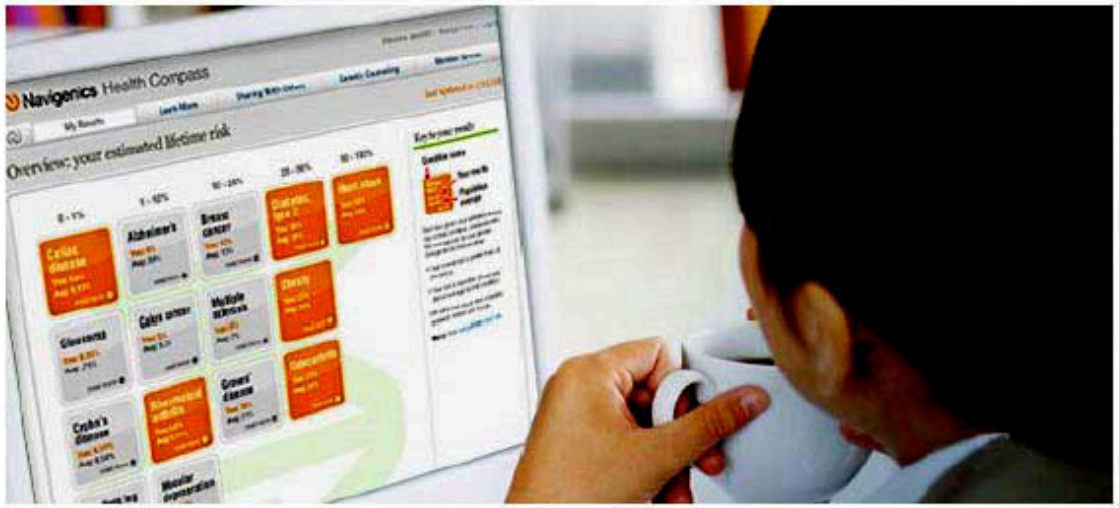
*Antidepressants*
*Antipsychotics*
*Beta-blockers*
*Proton Pump Inhibitors*
*Anti-epileptics*
*Others*

Navigenics™

About Health Compass | Collaborators | Genomics 101 | Genetic Counseling | Member Services

- Overview
- Conditions we cover
- Membership benefits
- How the process works
- Protecting your legal rights
- Request Information
- **View demo**

## View a demo of our genetic testing service




We have prepared a set of example gene test results to demonstrate the genetic testing service we provide to our members. To view the example genetic test results, sign in to your free Navigenics account, or create a free account below.

**View a demo of our service**

**How we estimate risk**

The Navigator
Navigenics Blog

Biotechnologies en Wallonie

# Le séquençage intégral, bientôt un test de routine

## Le génome pour le prix d'une petite voiture!

Biotechnologies en Wallonie

# Le séquençage intégral, bientôt un test de routine

Le génome pour le prix d'une petite voiture!




Personalized Medicine
solutions in a high quality
certified laboratory
GeneChip HG-U1
At the forefront of the genomic revolution with all the leading
technologies in next gen sequencing
Since
January 2011,
we are the biggest
private DNA sequencing
service provider in Europe !

# Futur ?

- Séquençage complet du génome individuel: tous les SNPs et tous les CNVs

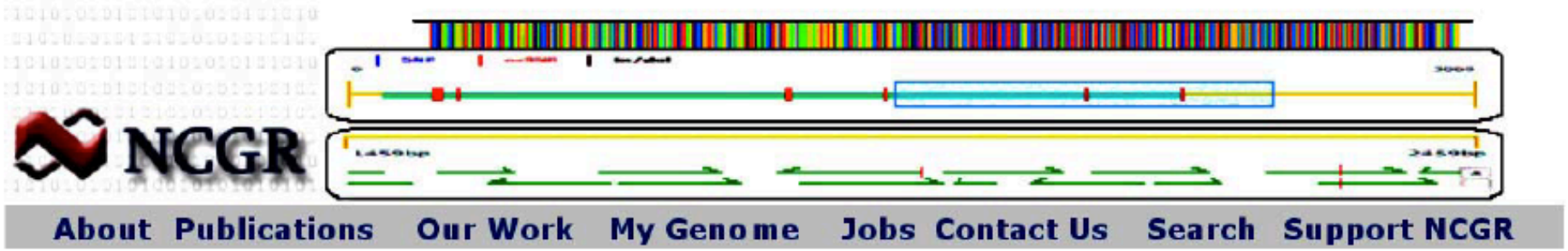
- Identification de tous les facteurs génétiques (connus) prédisposant aux maladies complexes. Médecine prédictive et préventive.
- Pharmacogénétique. Facteurs génétiques liés aux riques d'effets secondaires ou à la métabolisation des médicaments
- Identification de mutations liées aux maladies récessives.

# Séquençage systématique (~~naissance~~ ou majorité)

- Identification de mutations liées à des maladies génétiques (risque génétique pour un couple)



# Criblage pour l'ensemble des mutations délétères connues




## Universal Screening for Recessive Childhood Diseases

**In collaboration with the Beyond Batten Disease Foundation (BBDF), NCGR scientists are developing a test to identify the mutations that cause most recessively-inherited diseases that result in severe illness or death in children.(…) The NCGR team is developing a single DNA sequencing test for 448 diseases that will be offered in 2010 through a new diagnostic reference laboratory. (Target cost: $500)**




*Le "génome à 1000 dollars" est pour bientôt…*

*L'interprétation reste un problème !*



# Conclusion

# La génétique aujourd'hui et demain

**Révolution technologique et bio-informatique**

**Explosion des données génétiques individuelles qu'on peut générer, traiter et comprendre**

**Modification complète de l'approche du diagnostic génétique, de plus en plus global et précis**

**Répercussions médicales !**
**Attention aux aspects éthiques, légaux et psychologiques**

# La génétique aujourd'hui et demain

**Séquence de tout le génome: encore trop long, trop cher, trop difficile à interpréter (> 95% du génome n'est pas exprimé)**

**<u>Séquençage haut débit (NGS)</u>**

**-Dizaines de gènes choisis ou tous les gènes (exons)**

**-Identifications de mutations, SNPs et CNVs**

**-Indications: maladies génétiques inconnues, syndromes (retard mental), cancer (traitements ciblés)**

**-A l'avenir sans doute, prédisposition génétique aux maladies complexes**

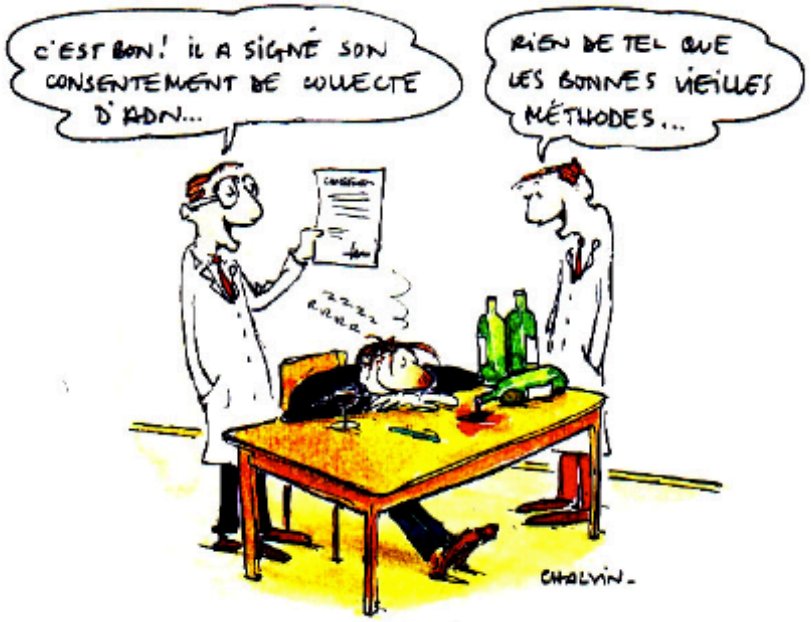
# Les questions du “génome personnel”

## *Compréhension des informations obtenues…*
## *et de leurs limites*



# Droit à l' “intimité génétique” (I)

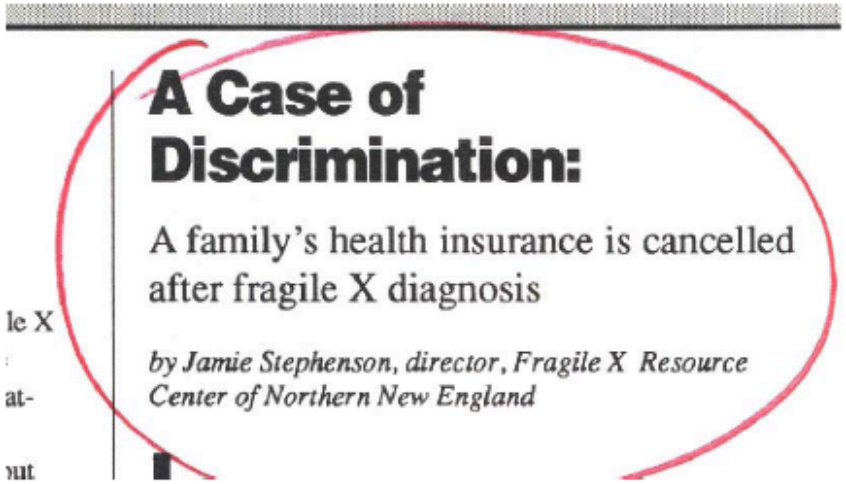
*Richesse des informations obtenues à partir de l'ADN et caractère évolutif*




*Nécessité d'un consentement spécifique*

*Droit de ne pas savoir*

# Droit à l' "intimité génétique" (II)



## A Case of Discrimination:

A family's health insurance is cancelled after fragile X diagnosis

*by Jamie Stephenson, director, Fragile X Resource Center of Northern New England*

le X

at-

ıut

*Intérêt des employeurs, assureurs… pour votre information génétique*

**Top Stories - Reuters** - updated 3:26 AM ET Apr 19

Reuters | AP | AP U.S. | The New York Times | ABCNEWS.com |

**Wednesday April 18 7:05 PM ET**

## Railroad Agrees to Halt DNA Tests of Employees

By Peter Szekely

WASHINGTON (Reuters) - Burlington Northern Santa Fe Railway agreed on Wednesday to stop testing its workers for genetic defects as part of a settlement of the first such court action ever brought by the federal government.

Patients may shun health checks

# Life insurers demand gene test results

# Remerciements


- Dr. Sc. C Libioulle, Génétique CHU Liège
- Prof. B Jordan, Marseille-Nice Génopole
- Dr L Servais, Dr Sc. JH Caberg, C Fasquelle et S Wenric
- GIGA-Research genotyping platform

