

**LA DEFICIENCE INTELLECTUELLE**

**D'ORIGINE GENETIQUE**

**ACTUALITE DE LA RECHERCHE**

**VERS DES TRAITEMENTS  
CIBLES**

# **JOURNEES INTERNATIONALES**

**JEROME LEJEUNE**

## **28 COMMUNICATIONS ORALES**

**USA 11**

**FRANCE 10**

**SUISSE 3**

**ESPAGNE , PAYS-BAS ,GRANDE-  
BRETAGNE , LIBAN**

# JOURNEES INTERNATIONALES

**JEROME LEJEUNE**

**52 AFFICHES SCIENTIFIQUES**

**FRANCE 23**

**ESPAGNE 9**

**ITALIE 8**

**USA 4**

**SUISSE 3**

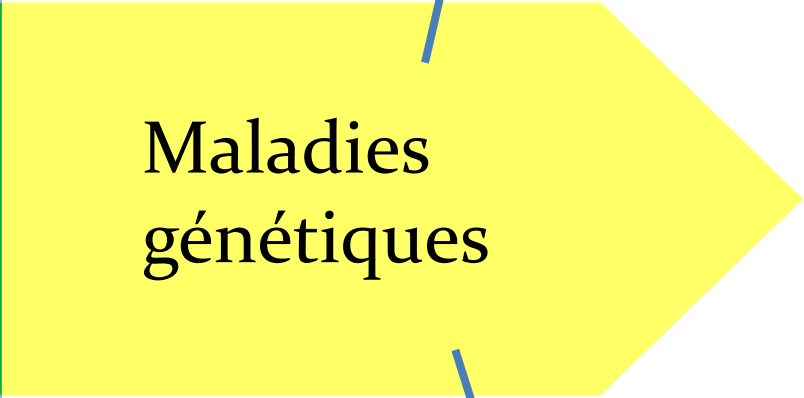
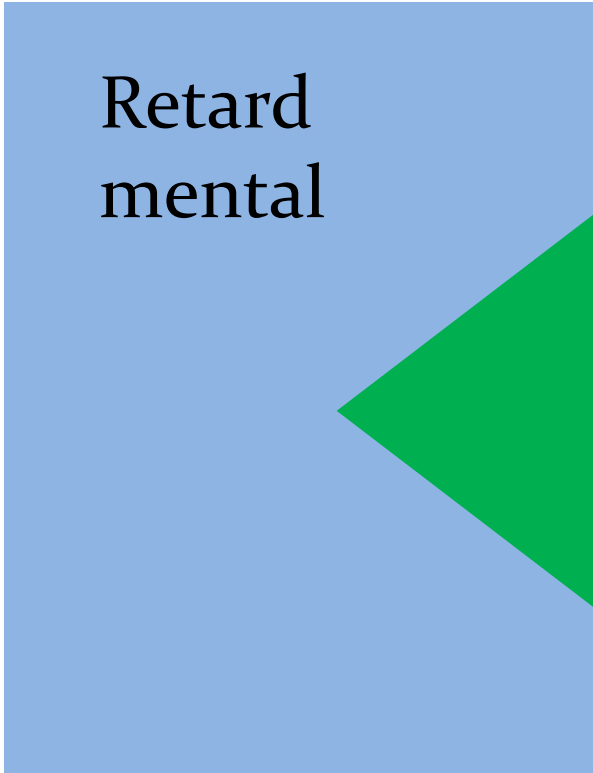
**UK 3**

**ISRAEL ,SUISSE,ALLEMAGNE, PORTUGAL,  
ROUMANIE**

Retard  
mental

The diagram consists of a blue rectangle on the left and a yellow arrow pointing to the right. A green triangle is positioned at the junction where the right side of the blue rectangle meets the left side of the yellow arrow, pointing towards the blue rectangle.

Maladies  
génétiques



Paganini



Nanisme de Laron



# **LES MALADIES GENETIQUES**

**LES IDENTIFIER**

**LES MODELISER**

**LES TRAITER**

**IDENTIFIER**

# **ORPHANET JANVIER ET FEVRIER 2011**

**1-DEFICIT INTELLECTUEL AVEC SURDITE ET ANKYLOSE ARTICULAIRE**

**2-RETARD MENTAL AVEC EPILEPSIE, MALFORMATIONS FACIALES ET DIGESTIVES**

**3-LESIONS HEMORRAGIQUES DU CERVEAU ET CATARACTE CONGENITALE**

**4-ENCEPHALOPATHIE AVEC INFECTIONS RECIDIVANTES**

**5-AUTISME**

**6-ANEVRYSME AORTIQUE ET ARTHRITE**

**7-SUSCEPTIBILITE AUX INFECTIONS**

**8-PARALYSIE MOTRICE AVEC MICROCEPHALIE ET DEFICIT INTELLECTUEL**



# **MUTATION DANS UN GENE**

**(1), (3), (4), (6), (7)**

## **MICRODELETION**

**(2) D'UN FRAGMENT GENIQUE**

**(5) D'UN SEUL GENE**

**(8) DE DEUX GENES**

**WHOLE GENOME SEQUENCING**

**230 000 GENES CHEZ L'HOMME**

**MALADIES MONOGENIQUES**

**2 400 GENES IDENTIFIES**

**1 500 GENES NON IDENTIFIES**

# METACHONDROMATOSE

+ DESCRIPTION EN 1971 PAR PIERRE  
MAROTEAUX PEDIATRE NECKER-EM

+ EXOSTOSES MULTIPLES

+ IDENTIFICATION DU GENE EN 2010 PAR WGS

# LES MECANISMES CONNUS

## ADN DU NOYAU CELLULAIRE

MUTATION

DELETION

- D'UN FRAGMENT
- D'UN CHROMOSOME
- EMPREINTE PARENTALE

DUPLICATION

- D'UN FRAGMENT
- D'UN CHROMOSOME

EXPANSION D'UN GENE

## ADN DES MITOCHONDRIES

# MicroRNAs

**Environ 500 dans le génome dont 5 sur le chromosome 21**

**Chaque MicroRNA régule plusieurs gènes**

**Un tiers des 230 000 gènes est régulé par les MicroRNAs**

**Marqueurs de cancers**

**Cibles thérapeutiques**

# **COPY NUMBER VARIATION**

**En moyenne 250 variations du nombre de copies de gènes pour une centaine de gènes**

**Environ 12% du génome est impliqué**

**Associations de CNV dans de nombreuses maladies : schizophrénie, autisme, certaines épilepsies, maladie de Gilles de la Tourette etc**

**Microdélétions et microduplications chez les sujets normaux**

**MODELISER**

# MODELES ANIMAUX

 **DETRUIRE OU SUREXPRIMER UN SEUL GENE DANS UNE LIGNEE DE SOURIS**

 **SUREXPRIMER UN ENSEMBLE DE GENES**

**Ts 65 Dn**

**Ts 1 Cje**

**Ts 1 Rhr**

**Ms1Ts65**

 **SUPPRIMER UN ENSEMBLE DE GENES**

**Ms 1 Rhr**

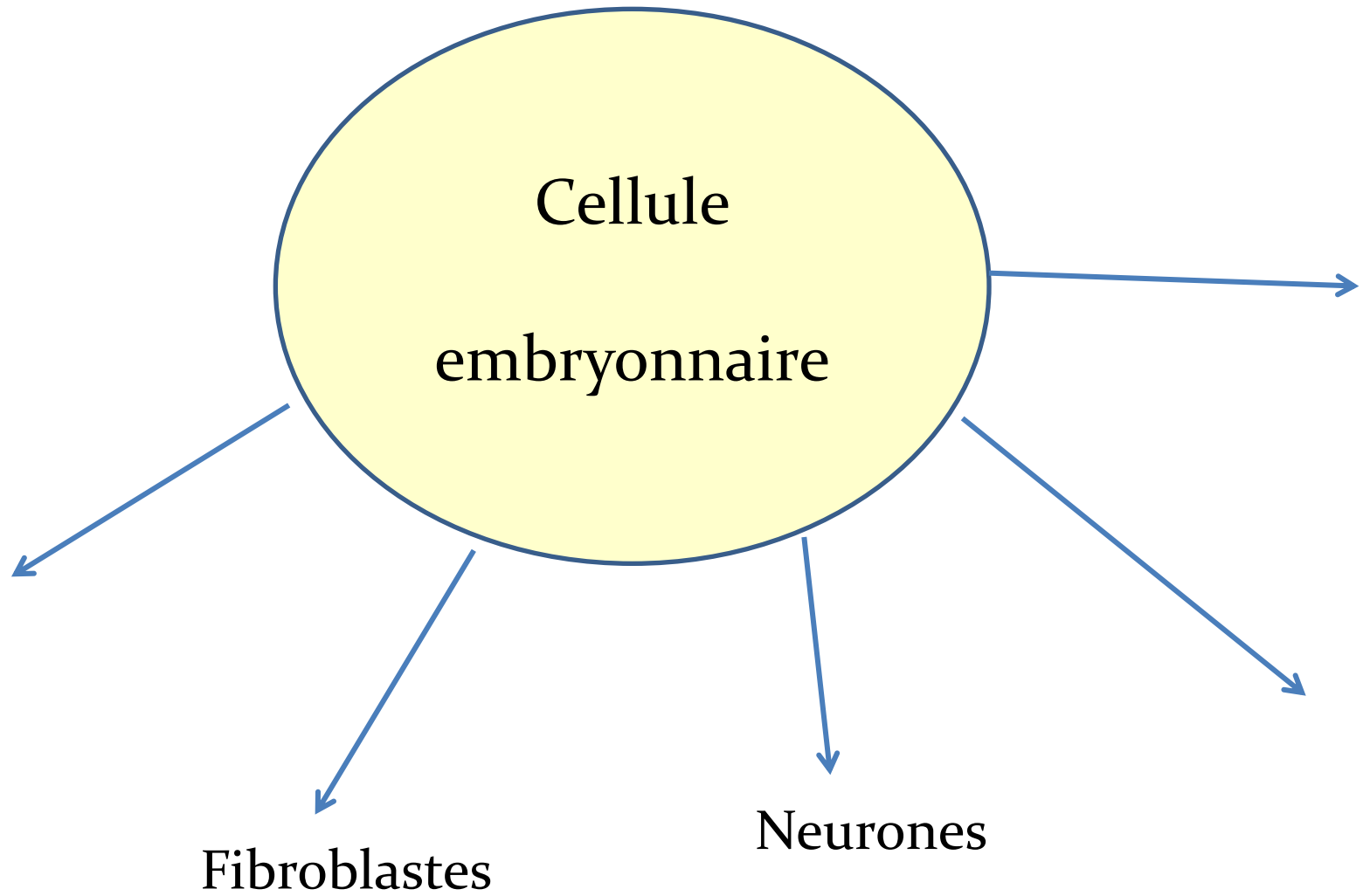
 **NOUVEAUX MODELES**



# **MODELES CELLULAIRES**

**CLASSIQUES**

**iPSC**



A diagram illustrating the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells. At the top center is a light blue rectangular box with a dark blue border containing the text "i PS Cells". Below this box, two blue arrows point outwards. The arrow on the left points downwards and to the left towards the text "Fibroblastes". The arrow on the right points downwards and to the right towards the text "Cellules neuronales".

i PS Cells

Fibroblastes

Cellules neuronales

**TRAITER**

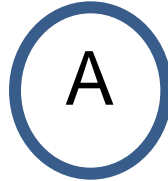
**APPRECIER  
ET QUANTIFIER  
LES ANOMALIES COGNITIVES**

# **LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES**

# **LES MALADIES MONOGENIQUES**

**1- SUPPRIMER UN APPORT TOXIQUE**

Alimentation



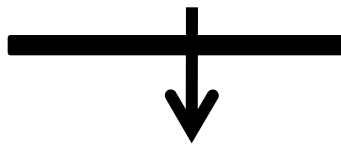
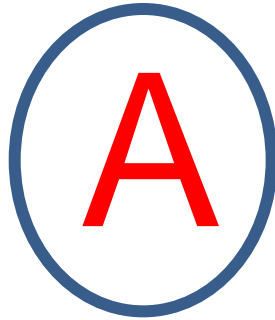
B



C



Alimentation



B



C

# **LES MALADIES MONOGENIQUES**

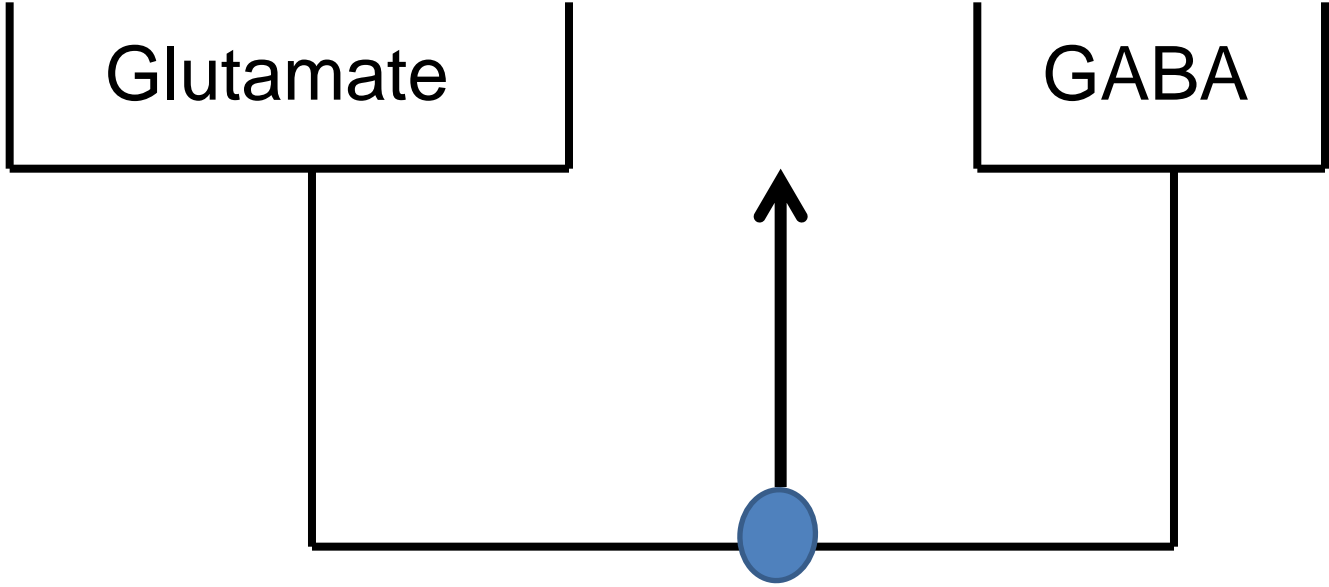
**2- APPORTER LA PROTEINE MANQUANTE**

# **LES MALADIES MONOGENIQUES**

**3- APPORTER LE GENE ALTERE :  
THERAPIE GENIQUE**

# **LES MALADIES MONOGENIQUES**

**4- AGIR SUR UNE CONSEQUENCE DE LA  
MALADIE**



Glutamate

GABA

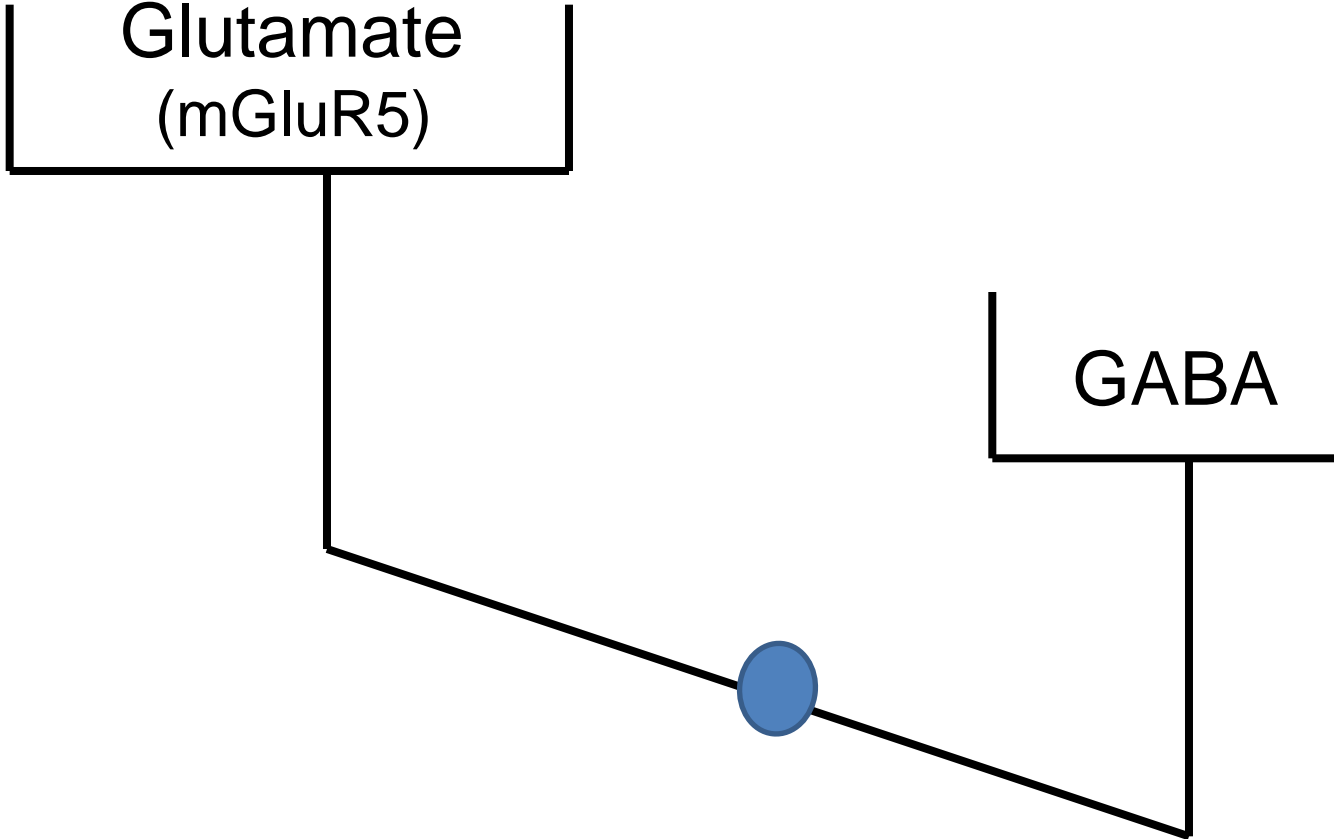


AFQ056



Glutamate  
(mGluR5)

GABA



# TRISOMIE 21

- 1 – Combien de gènes du chromosome 21 sont directement ou indirectement responsables du retard mental ?**
- 2 – L'ADN non codant du chromosome 21 peut-il être impliqué dans le retard mental ?**



# **EN EXPERIMENTATION ANIMALE**

- 1 - Agoniste adrénergique béta 1 A**
- 2 – Agoniste Shh 2**
- 3 – Agoniste inverse GABA-A alpha 5**
- 4 – Inhibition de mTOR**

# **EN ESSAI CLINIQUE**

**1 – Antagoniste récepteurs NMDA  
(Memantine)**

**2 – Inhibition Dyrk1A  
(Epigallocatechine)**