

Gestion des variations du nombre de séquences génomiques (CNV) en génétique humaine constitutionnelle utilisant l'hybridation génomique comparative en microréseau d'ADN (HGCM)

Management of the CNVs in constitutional human genetics using array CGH

C. Nemos*, A.-C. Bursztejn, P. Jonveaux

Laboratoire de génétique, EA 4002-IFR111, CHU de Nancy-Brabois, Nancy-université, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Reçu le 28 février 2008 ; accepté le 14 mars 2008

Disponible sur Internet le 2 juin 2008

Résumé

Ces dernières années, la technologie d'hybridation génomique comparative en microréseau d'ADN (HGCM) a connu une progression majeure en terme de résolution. Cette avancée technologique a permis de détecter un grand nombre de variations structurales dans le génome humain qui peuvent avoir une incidence sur la survenue de phénotypes délétères. Cette revue a pour objectif d'éclaircir la terminologie relative aux variations structurales à l'échelle des variations en nombre de copies (CNV), de déterminer les champs d'application de l'HGCM et d'aborder l'interprétation des associations qui peuvent exister et qui restent à réaliser dans l'avenir entre les CNV et les anomalies génétiques générant un phénotype délétère.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

In term of resolution, array-CGH technologies have shown a major progression these last years. This technological advance has generated an explosion of data describing newly recognized structural variants in the human genome that could be involved in genetic disorders. This review aims: (i) to clear up the terminology related to the field of these structural variations (CNVs); (ii) to determine the application fields of the array-CGH assays; and (iii) to help deciphering genotype–phenotype associations with CNVs which exist and which remain to be realized in the future.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : HGCM ; CNV ; Humain ; Génétique ; Constitutionnelle

Keywords: Array-CGH; CNV; Human; Genetics; Constitutional

1. Introduction

Le génome diploïde humain (46 chromosomes, 3200 Mb) est sujet à des réarrangements et des polymorphismes constitutionnels entraînant un très large spectre de phénotypes allant de l'individu viable et adapté à l'individu non viable [1] (Fig. 1a). La connaissance et le déchiffrement des mécanismes

génétiques aboutissant à ces polymorphismes délétères ou non sont des grands enjeux de la génétique humaine moderne tant du point de vue de la médecine (maladies monogéniques et complexes), que de l'évolution de notre espèce sous les pressions de sélection. Depuis peu et grâce au développement permanent de la technologie d'hybridation génomique comparative en microréseau d'ADN (HGCM), de nombreuses études ont démontré l'importance insoupçonnée jusqu'alors des séquences submicroscopiques (≥ 1 kb, Fig. 1) dénommées séquences variantes en nombre de copies (CNV) et régions comportant plusieurs CNV (CNVR) [1–3]. À titre d'exemple,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cnemos@uhp-nancy.fr (C. Nemos).

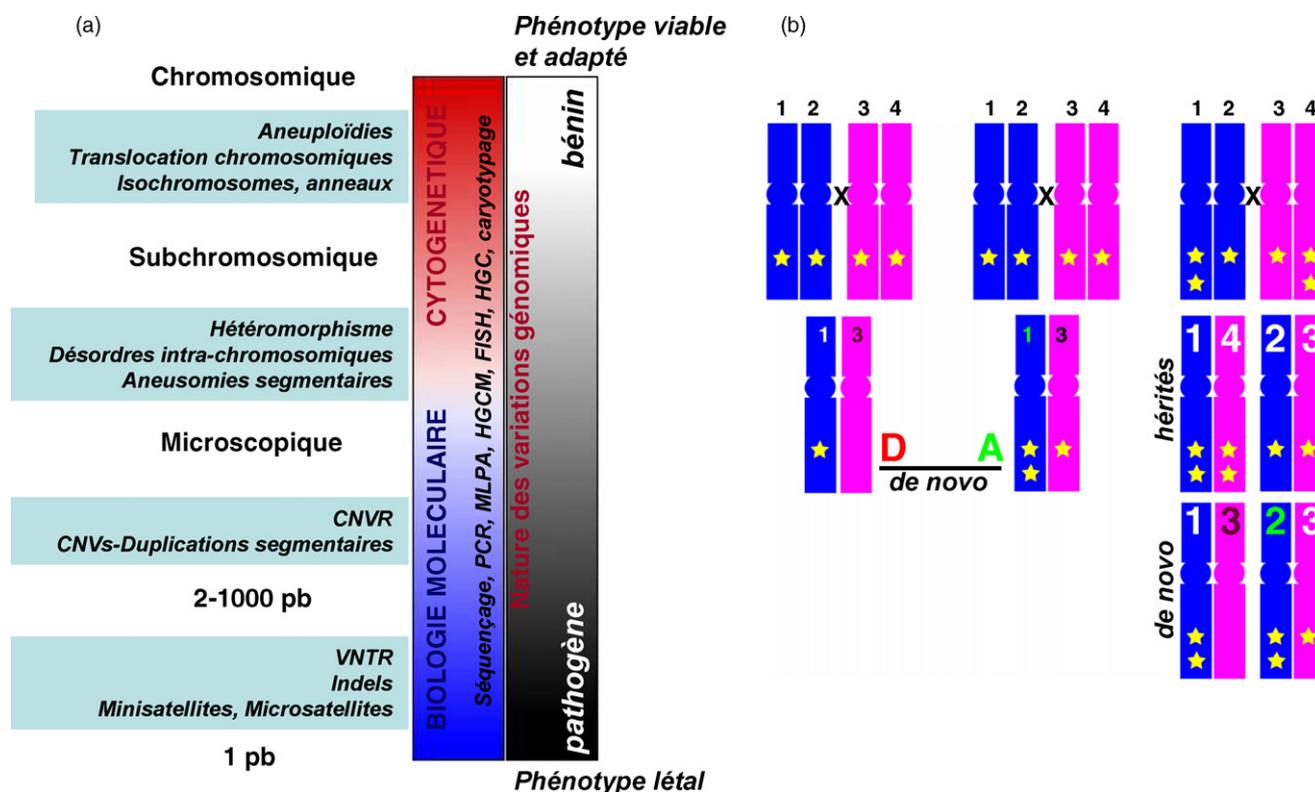


Fig. 1. Échelles, techniques et phénotypes génétiques. a : schéma reliant la nature des variations génomiques aux technologies adaptées à la détection de ces variations et à leur terminologie. Adaptée de [1] et [4]. CNV : variation en nombre de copies ; CNVR : région à CNV ; les VNTR : séquences répétées en tandem ; Indels : insertions/délétions ; PCR : réaction de polymérisation en chaîne ; MLPA : *multiplex ligation-probe amplification assays* ; HGCM : hybridation génomique comparative en microréseau d'ADN ; FISH : *fluorescent in situ hybridization* ; HGC : hybridation génomique comparative. De par leur nature, chacune des VSG décrites peut être impliquée dans l'expression de phénotypes (létal à viable et adapté) ; b : complexité des associations de CNV. L'étoile représente un CNV. Les phénotypes associés aux exemples sont considérés comme non délétères. Les CNV *de novo* sont générés par délétion ou amplification (D en rouge et A en vert à gauche de la figure). À gauche de la figure sont représentées les combinaisons bialléliques possibles pouvant générer des associations de CNV bénins (car hérités) très difficilement discernables des associations de CNV dans lesquelles survient un CNV *de novo*.

l'étude la plus complète jusqu'ici ($n = 270$), menée par Redon et al. [1] sur des individus normaux, a identifié 1500 régions variables en nombre de copies soit 360 Mb englobant plus d'un millier de gènes connus. À ce jour, plus de 6000 CNV ont été rapportés à partir d'études globalisant environ un millier de génomes et sont détaillés dans la base de données du *Sick Kids Centre for Applied Genomics*. Ces CNV représentent actuellement au moins 538 Mb, soit 18,8 % de l'euchromatine [4].

Un CNV est défini comme un segment d'ADN de 1 kb ou plus, avec un nombre de copies variant par rapport à une référence génomique [1]. Cette large définition ne fait pas mention de l'impact clinique des déséquilibres et continue d'évoluer en fonction des corrélations « phénotype–génotype » entreprises dans les larges études orientées sur la recherche de marqueurs ou d'association de marqueurs génétiques. Par conséquent, un CNV peut avoir été une fois considéré comme non significatif et peut par la suite être décrit comme étant la cause génique plus ou moins directe de la susceptibilité à une maladie avec une pénétrance et un phénotype variables. Actuellement, le terme CNV est donc employé pour décrire des différences de variations génomiques, aussi bien dans les études qui visent à étudier des phénotypes délétères (microdélétions et

microduplications) que dans des études inscrites dans l'évaluation des polymorphismes génétiques dans des populations d'individus « apparemment normaux » [5].

Afin d'éviter des confusions, nous nous proposons dans cette revue de clarifier une terminologie regroupant les définitions de termes manquant au nouveau champ des variations structurales définies à l'échelle du CNV qui peuvent avoir des conséquences phénotypiques délétères ou non. Nous nous concentrerons ensuite sur les moyens et méthodes employées afin de détecter les CNV en insistant sur les limites et les préalables à observer, afin de valoriser au maximum l'étude. Enfin, nous aborderons le champ délicat de l'interprétation des associations qui peuvent exister et qui restent à réaliser entre les CNV et les désordres génétiques associés à un phénotype délétère.

2. Terminologie des variations structurales génomiques (VSG)

Le domaine nouvellement identifié de la variation structurale génomique brouille la distinction communément faite entre la cytogénétique traditionnelle et les analyses de biologie moléculaire, car il comble la lacune entre les limites de résolution de ces deux approches d'investigation de la variation

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136698>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136698>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)