

## 17èmes Journées Scientifiques de la mucoviscidose

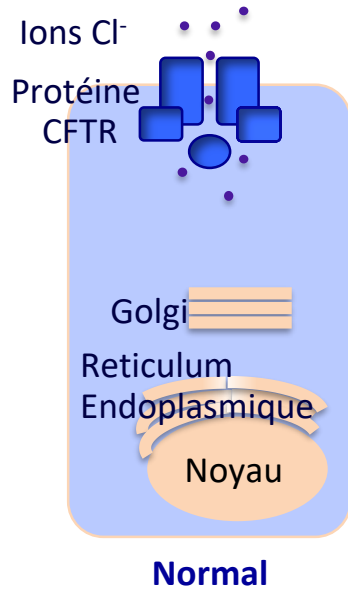
# Les bases des mécanismes mutationnels des variants du gène *CFTR*

*Caroline Raynal, CHU de Montpellier*

# DU GENE A LA PROTEINE

*E. Girodon-Boulandet & C. Costa. mt pédiatrie, 2005*

Dans une cellule "normale"



197.000 pb  
27 exons

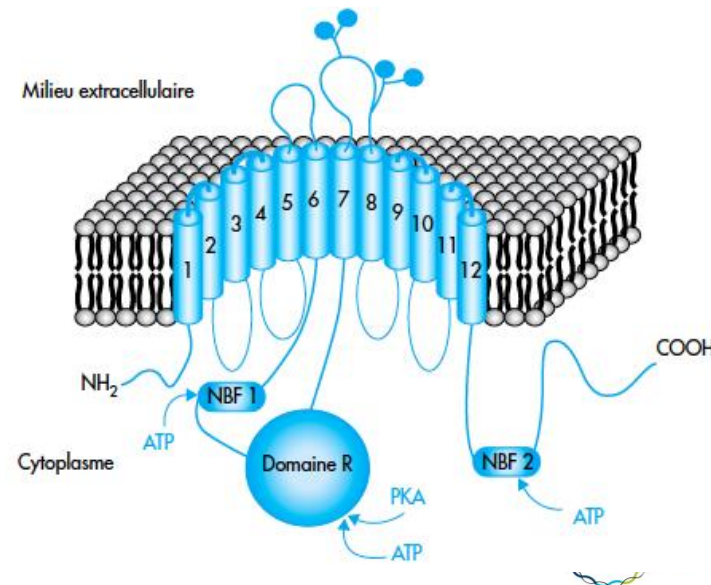
Etape 1 : épissage et transcription



6.132 pb

Etape 2 : Traduction

Etape 3 : modifications post-traductionnelles et repliement 3D



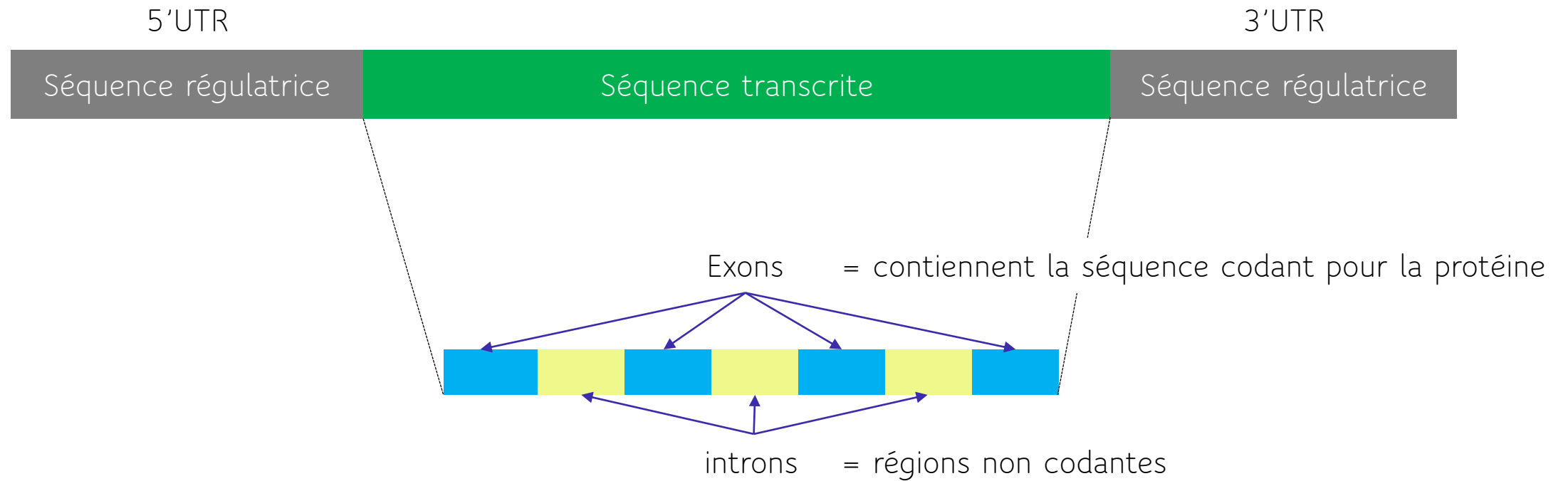
1480 acides aminés

*D'après Fajac & De Boeck, Pharmacol Ther 2017*

Les bases des mécanismes mutationnels des variants du gène CFTR

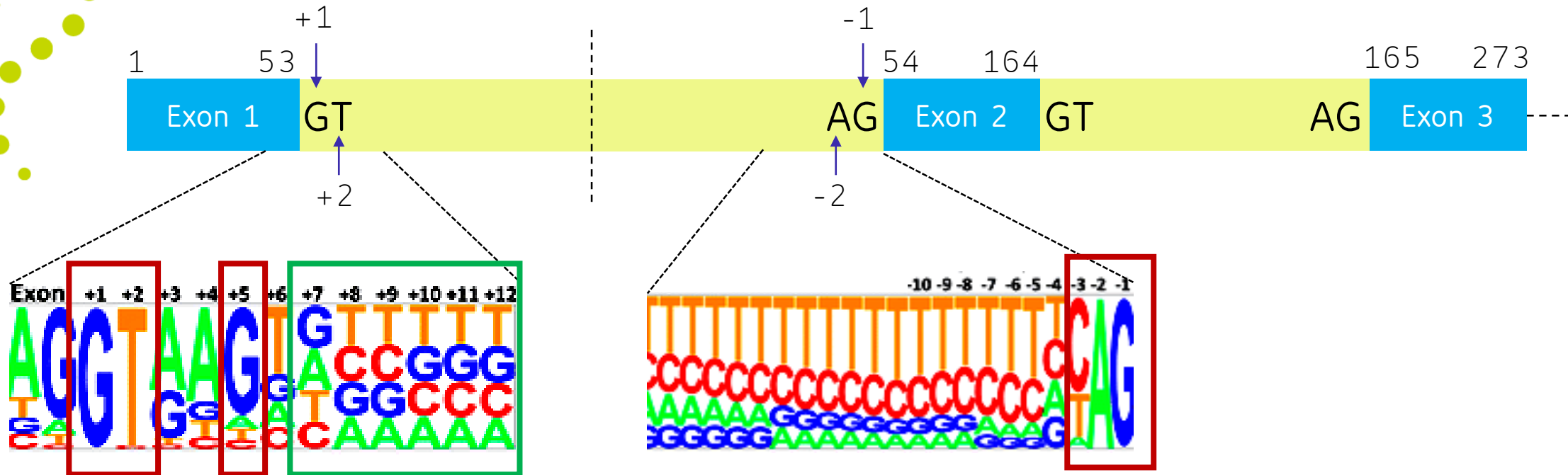
# DU GENE A LA PROTEINE

## L'épissage : du gène à l'ARNm



# DU GENE A LA PROTEINE

L'épissage : du gène à l'ARN

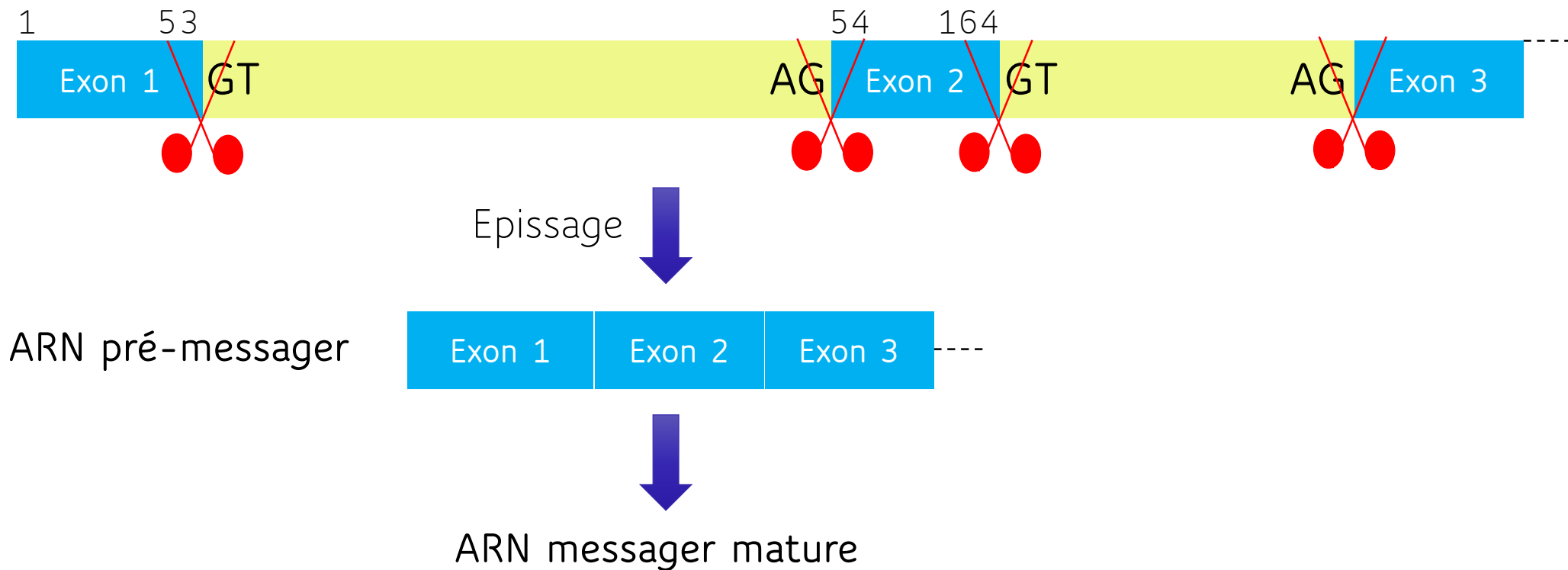


Site « donneur » d'épissage

Site « accepteur » d'épissage

# DU GENE A LA PROTEINE

L'épissage : du gène à l'ARNm



# DU GENE A LA PROTEINE

## La phase de lecture (ou cadre de lecture)

Déterminée par l'assemblage des exons : lecture de triplets de nucléotides ou **codons**  
La phase commence par le **codon ATG** (Met) et termine par un **codon Stop** (TAA/TAG/TGA)



Tous les exons ne contiennent pas un nombre de bases multiple de 3

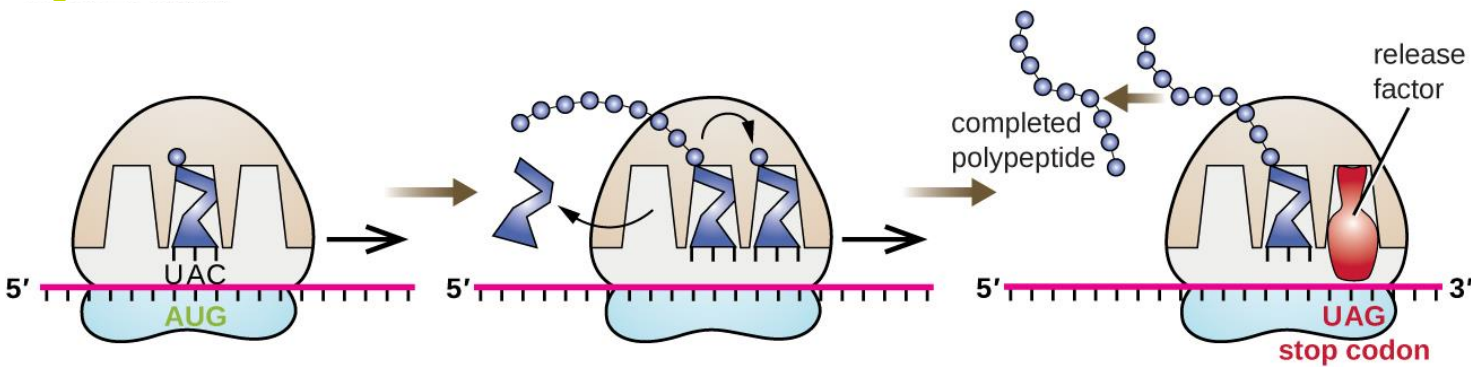


Décalage de la phase de lecture



# DU GENE A LA PROTEINE

La traduction : de l'ARNm à la protéine



Le code génétique : correspondance entre les codons sur l'ARNm et les acides aminés qui vont former la protéine

		Second Letter							
		T	C	A	G				
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA Stop TAG Stop	TGT } Cys TGC } TGA Stop TGG Trp	T	C	A	G
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }	T	C	A	G
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	T	C	A	G
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }	T	C	A	G

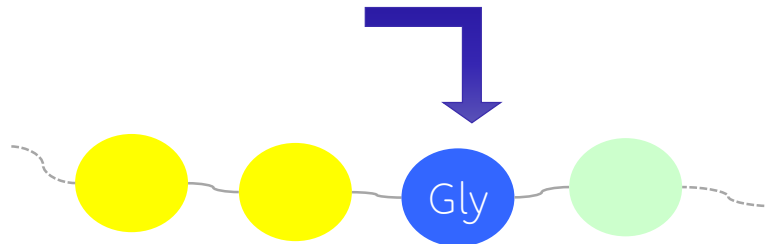
# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

Variants "tronquants" : non-sens ou Stop (exemple : c.1624G>T ou G542X)



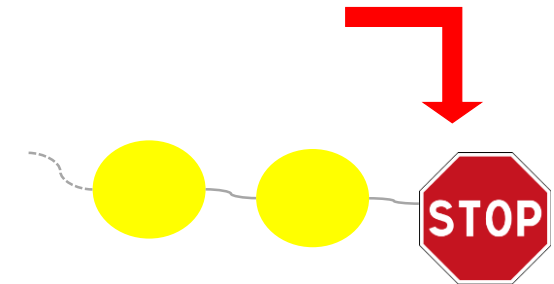
Séquence normale :

... GTT CTT GGA GAA ...



Séquence mutée :

... GTT CTT TGA GAA ...



= arrêt de la traduction et protéine trop courte dégradée

D'après Fajac & De Boeck,  
Pharmacol Ther 2017



# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

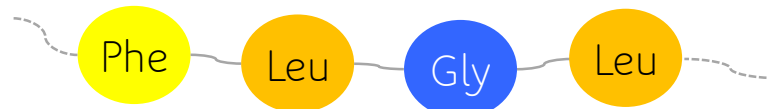
Différent de la délétion « en phase »  
= perte d'un acide aminé  
(ex. F508del, I507del, F311del...)

Variants "tronquants" : *frameshift* = décalage de la phase de lecture  
(exemple : c.262\_263del ou 394delTT)



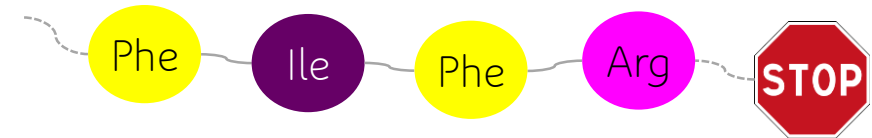
Séquence normale :

... TTT TTA TAT TTA ...



Séquence mutée :

... TTT ATA TTT AGG ...



= arrêt de la traduction et  
protéine trop courte dégradée

D'après Fajac & De Boeck,  
Pharmacol Ther 2017



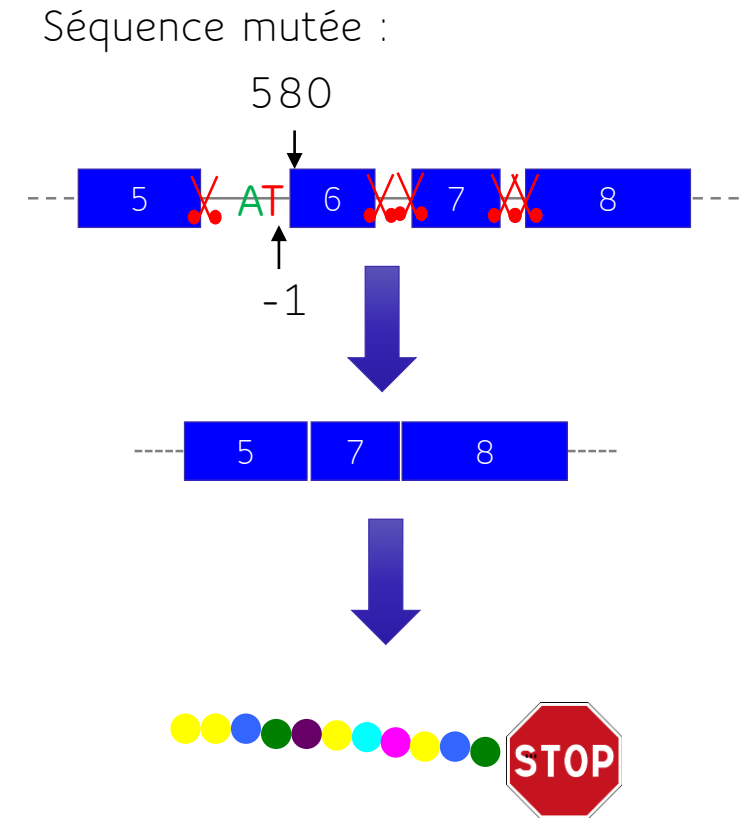
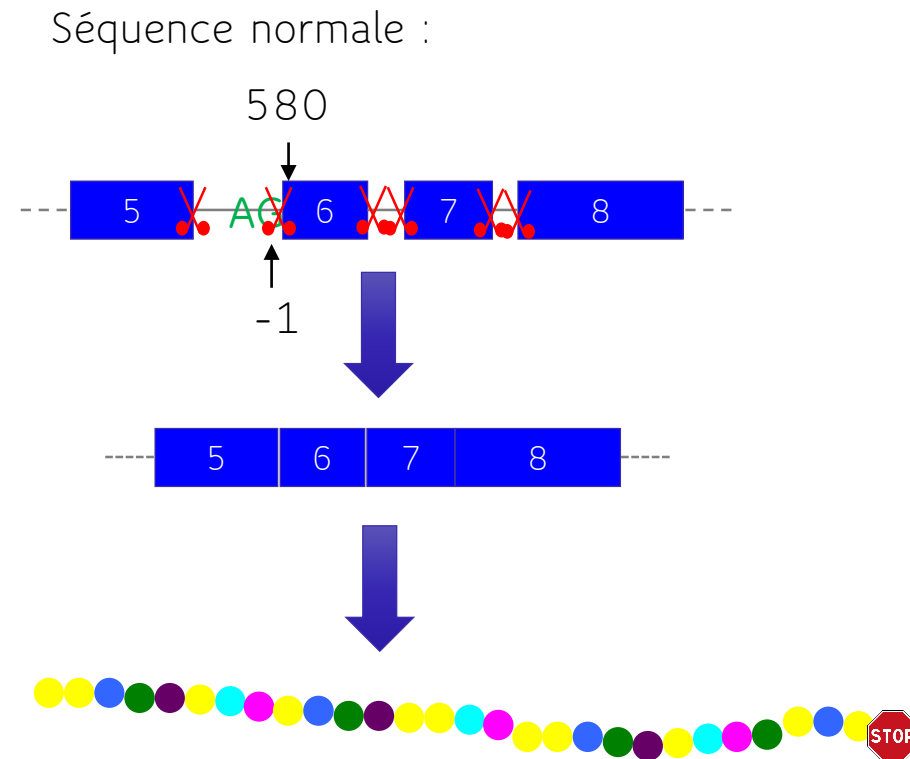
# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

= perte d'une partie de la séquence codante avec décalage de la phase de lecture

Impact majeur sur l'épissage : 712-1G>T (c.580-1G>T)



Classe I

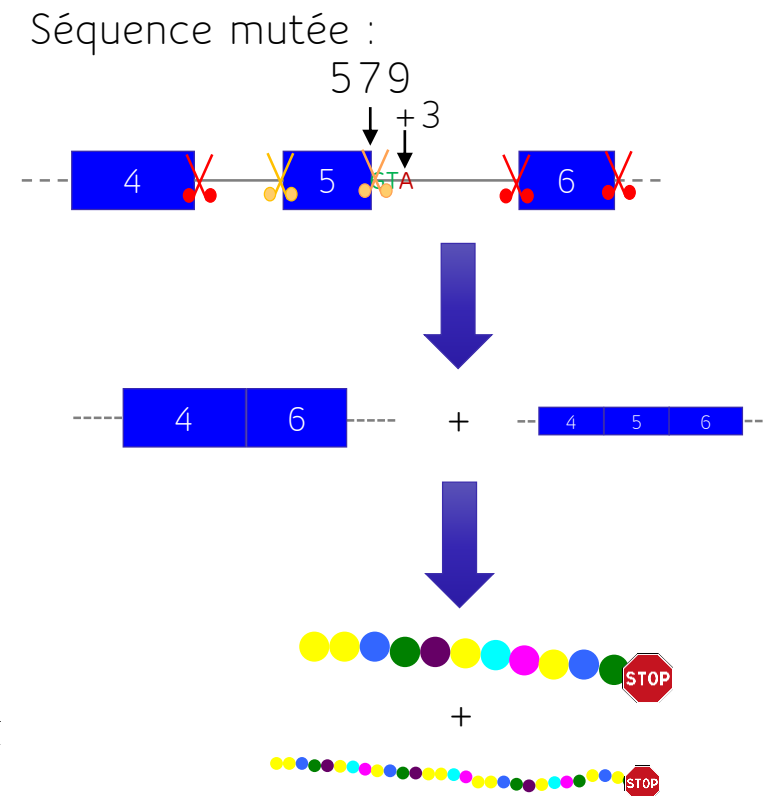
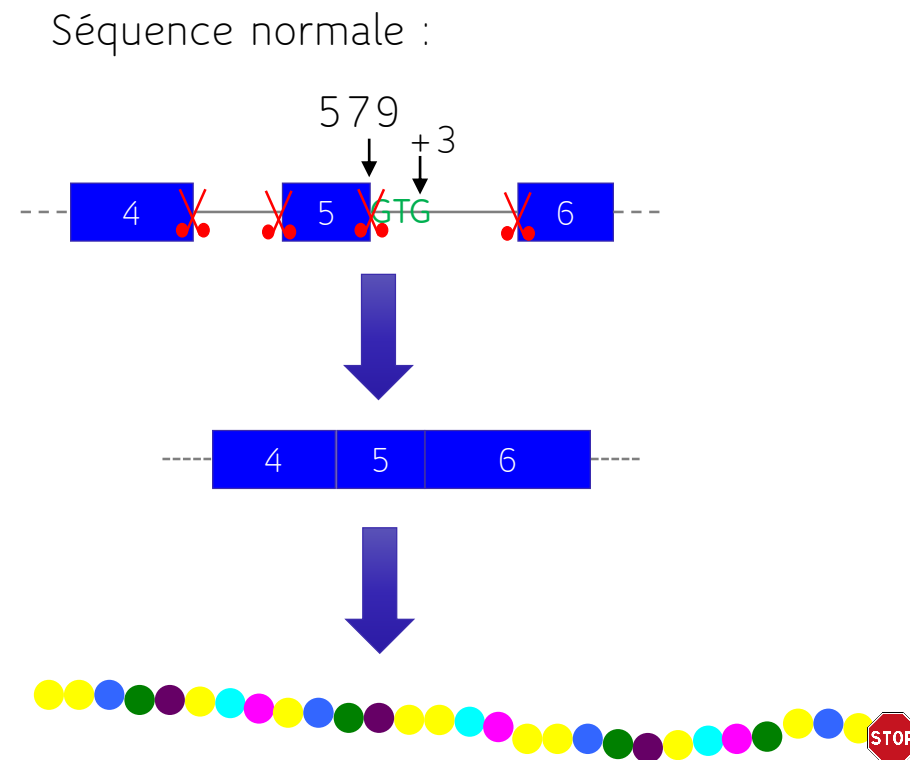


D'après Fajac & De Boeck,  
Pharmacol Ther 2017

# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

= perte d'une partie de la séquence codante dans une partie des ARNm (sans décalage de la phase de lecture)

Impact partiel sur l'épissage : c.579+3G>A (711+3G>A)

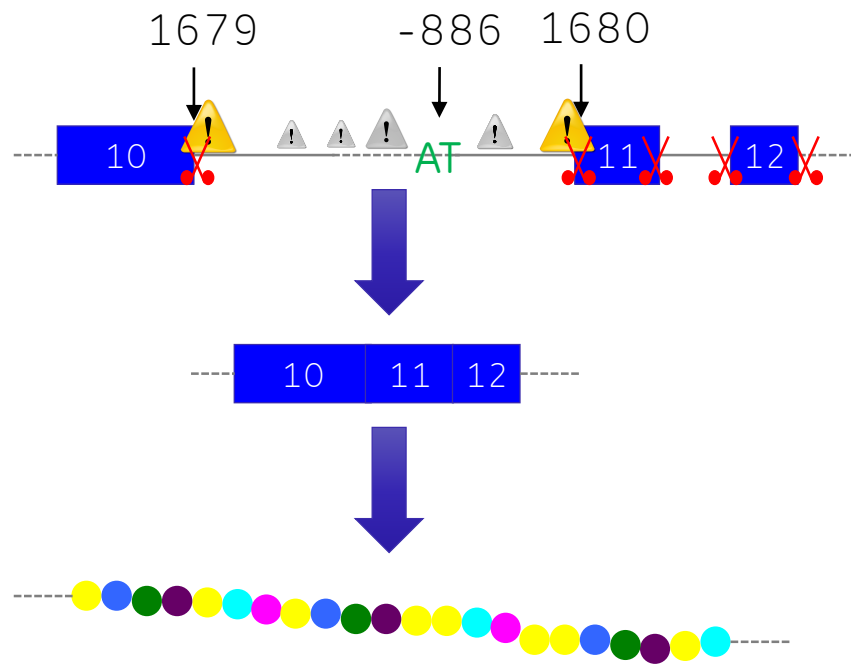


D'après Fajac & De Boeck,  
Pharmacol Ther 2017

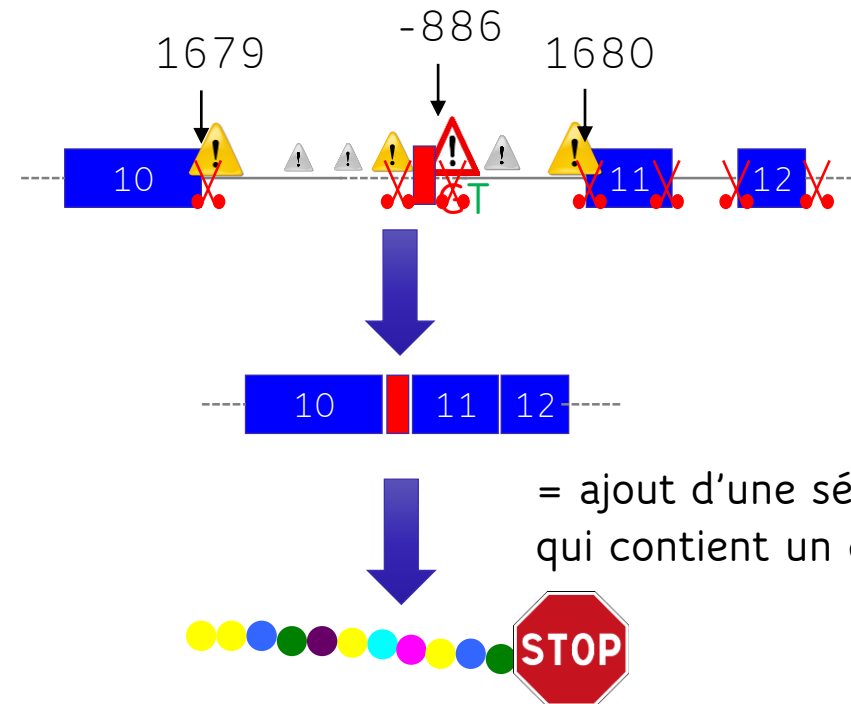
# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

Le cas des mutations introniques profondes (1811+1,6kbA>G, 3849+10kbC>T...)

Séquence normale c.1680-886A :



Séquence mutée c.1680-886G :



# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

## Les variants faux-sens

Variants de la séquence du gène qui entraînent une modification du codon => acide aminé différent

Exemples :

c.1523T>G ou p.Phe508Cys (F508C)

TTT => TGT

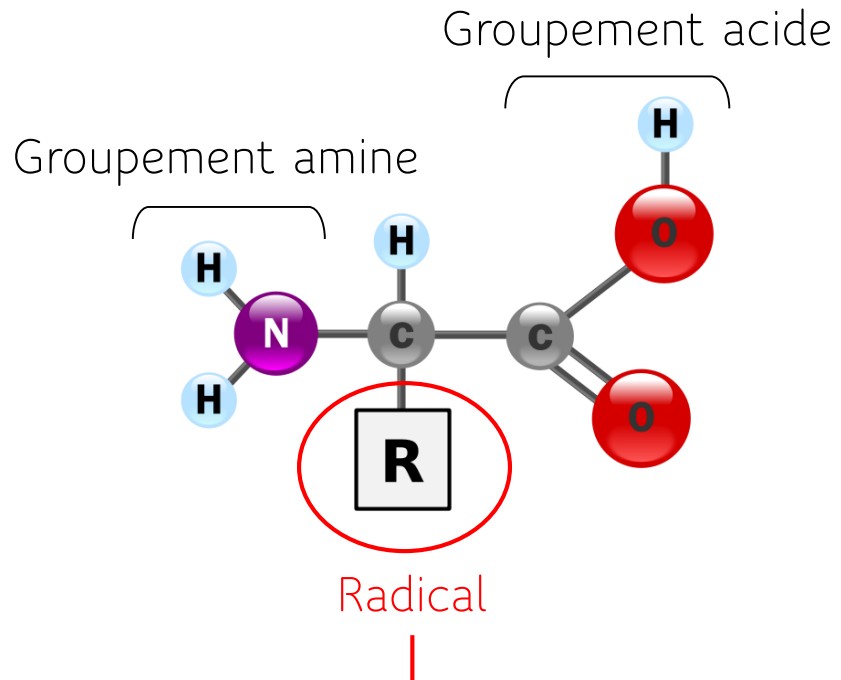
c.3909C>G ou p.Asn1303Lys (N1303K)

AAC => AAG

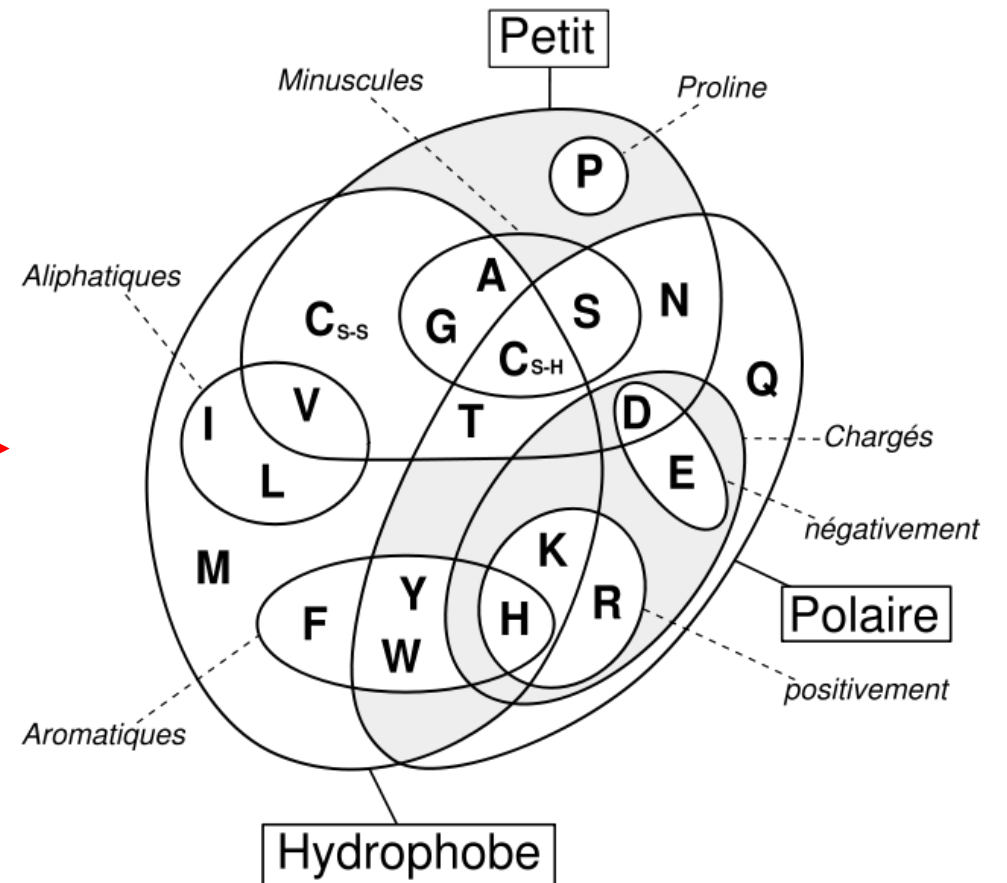
		Second Letter							
		T	C	A	G				
First Letter	T	TTT } <b>Phe</b> TTC } TTA } <b>Leu</b> TTG }	TCT } TCC } <b>Ser</b> TCA } TCG }	TAT } <b>Tyr</b> TAC } TAA } <b>Stop</b> TAG } <b>Stop</b>	TGT } <b>Cys</b> TGC } TGA } <b>Stop</b> TGG } <b>Trp</b>	T	C	A	G
	C	CTT } CTC } <b>Leu</b> CTA } CTG }	CCT } CCC } <b>Pro</b> CCA } CCG }	CAT } <b>His</b> CAC } CAA } <b>Gln</b> CAG }	CGT } CGC } <b>Arg</b> CGA } CGG }	T	C	A	G
	A	ATT } ATC } <b>Ile</b> ATA } ATG } <b>Met</b>	ACT } ACC } <b>Thr</b> ACA } ACG }	AAT } <b>Asn</b> AAC } AAA } <b>Lys</b> AAG }	AGT } <b>Ser</b> AGC } AGA } <b>Arg</b> AGG }	T	C	A	G
	G	GTT } GTC } <b>Val</b> GTA } GTG }	GCT } GCC } <b>Ala</b> GCA } GCG }	GAT } <b>Asp</b> GAC } GAA } <b>Glu</b> GAG }	GGT } GGC } <b>Gly</b> GGA } GGG }	T	C	A	G

# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

## Les variants faux-sens



Propriétés physico-chimiques des acides aminés



# LES MECANISMES PATHOLOGIQUES

## Les variants faux-sens



**Classe II**

Impact sur la maturation de la protéine (N1303K...)



**Classe III**

Impact sur l'ouverture du canal (G551D...)



**Classe IV**

Impact sur la "qualité" du transport des ions  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  (R117H, D1152H...)

*D'après Fajac & De Boeck, Pharmacol Ther 2017*

# CONCLUSION



## Une variation de la séquence du gène peut avoir différentes conséquences

- Impact sur la séquence des ARNm et/ou leur quantité
- Impact sur la structure de la protéine (plus ou moins délétère, jusqu'à la dégradation prématurée)
- Impact sur la fonction/l'activité de la protéine
- Parfois plusieurs impacts cumulés

## La prédiction de l'impact d'un variant de *CFTR* est plus ou moins facile

- Les mutations *STOP*, *frameshift* ou situées au niveau des sites d'épissage sont majoritairement sévères (CF-causing)
- Les variants faux-sens sont plus difficiles à interpréter surtout s'ils sont rares. Logiciels de prédictions de fiabilité variable selon les cas
- Il y a des exceptions...





# MERCI !

---

