

Surdités Génétiques

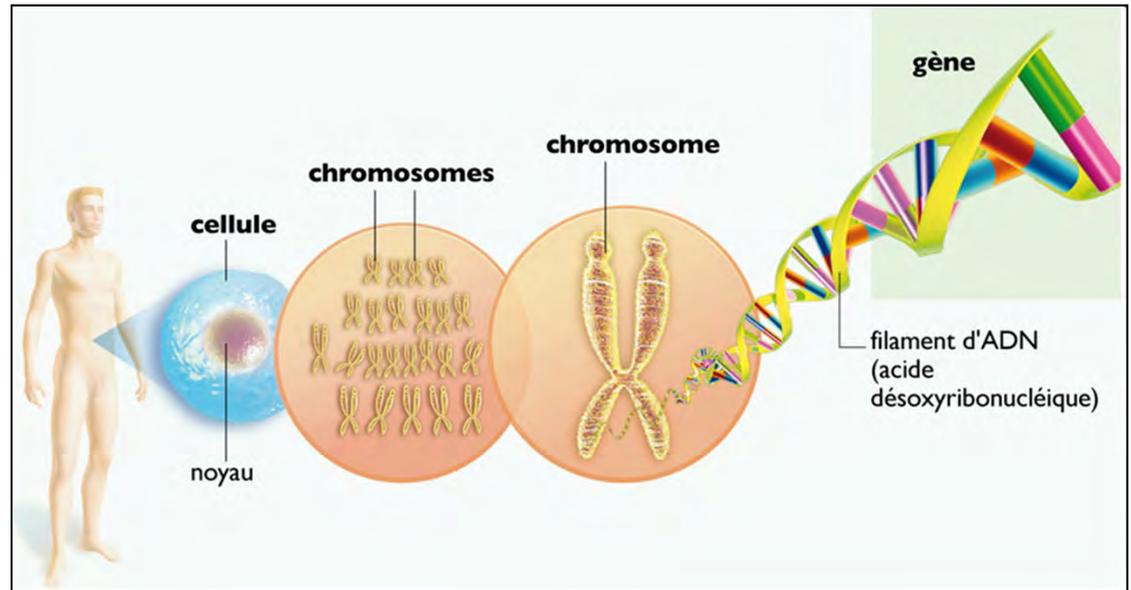
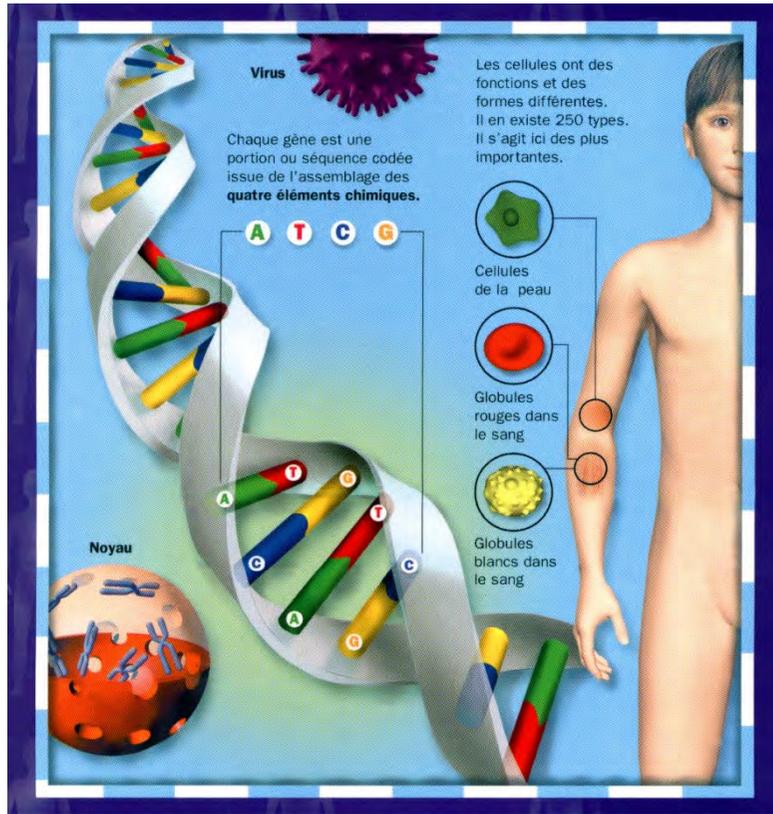
Sandrine Marlin

Centre de référence des surdités génétiques

Département de Génétique

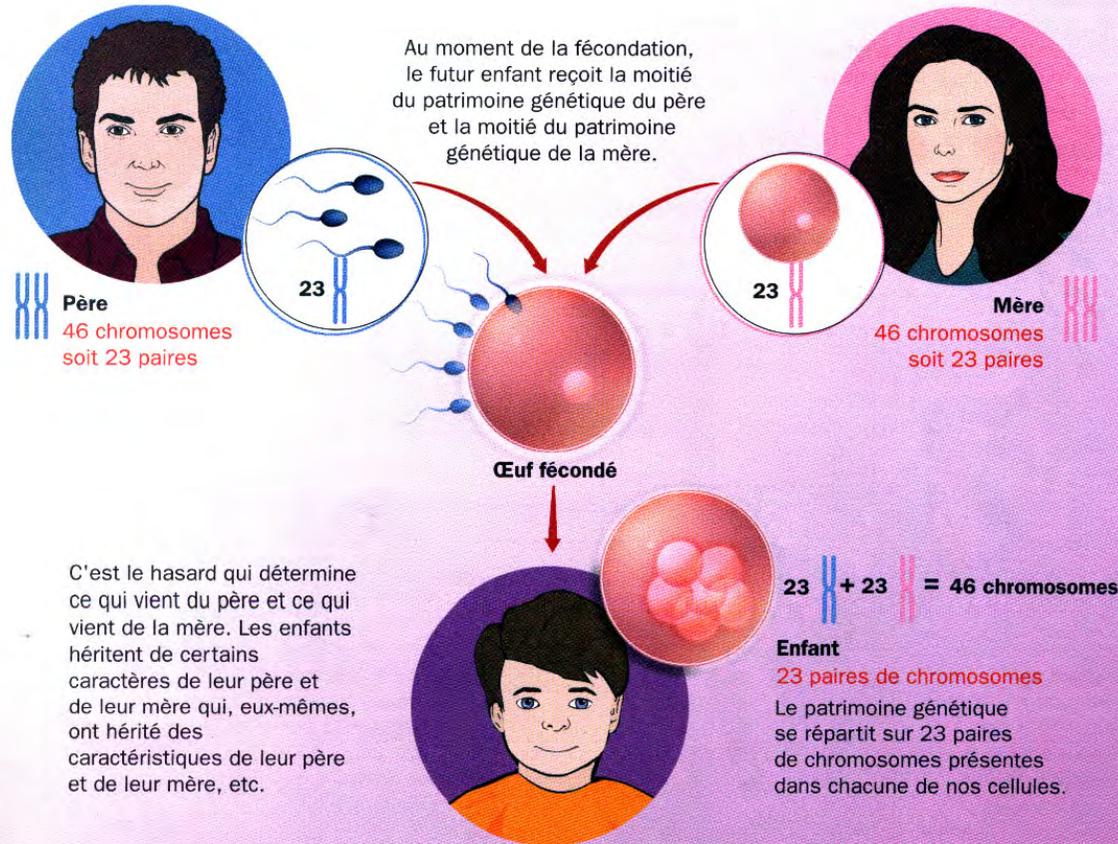
Hôpital Necker





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

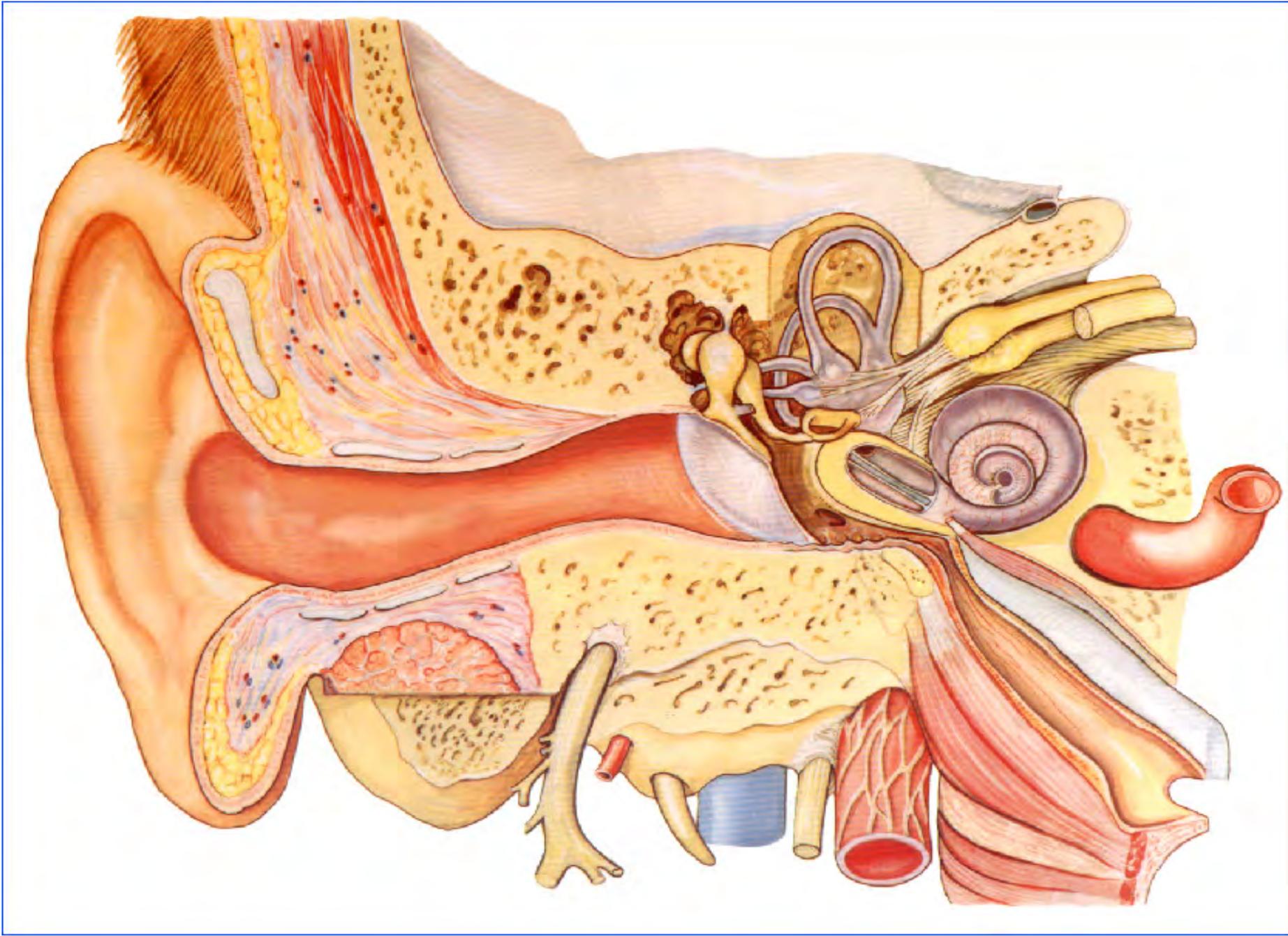


nez crochu

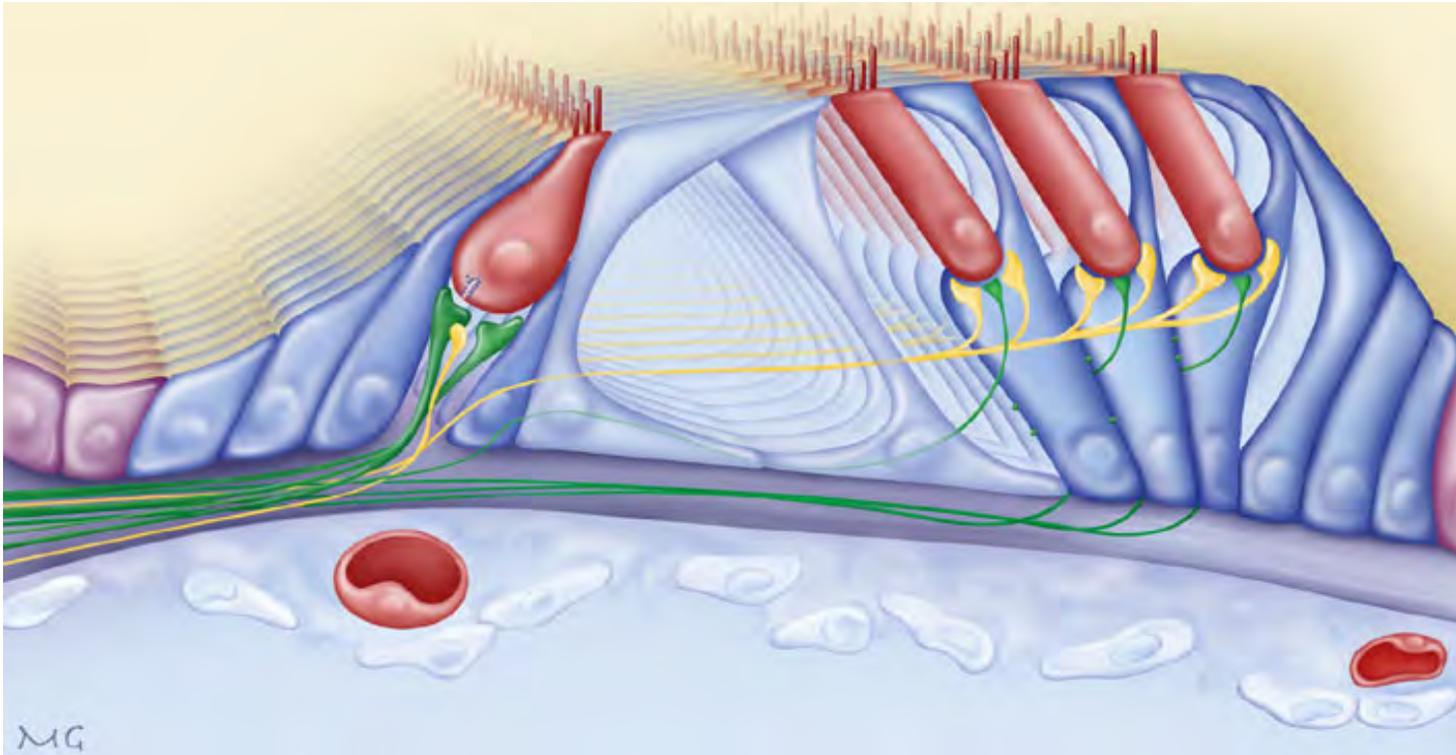
Il existe un nombre très élevé de combinaisons possibles.

LA SURDITÉ

- 1/1000 naît sourd profond ou sévère
- 1/700 sourd avant âge adulte
- Surdité de transmission (oreille externe, oreille moyenne)
- Surdité de perception (oreille interne : cochlée + vestibule, voies nerveuses centrales, cerveau)
- Surdité perception enfant = cochléaire



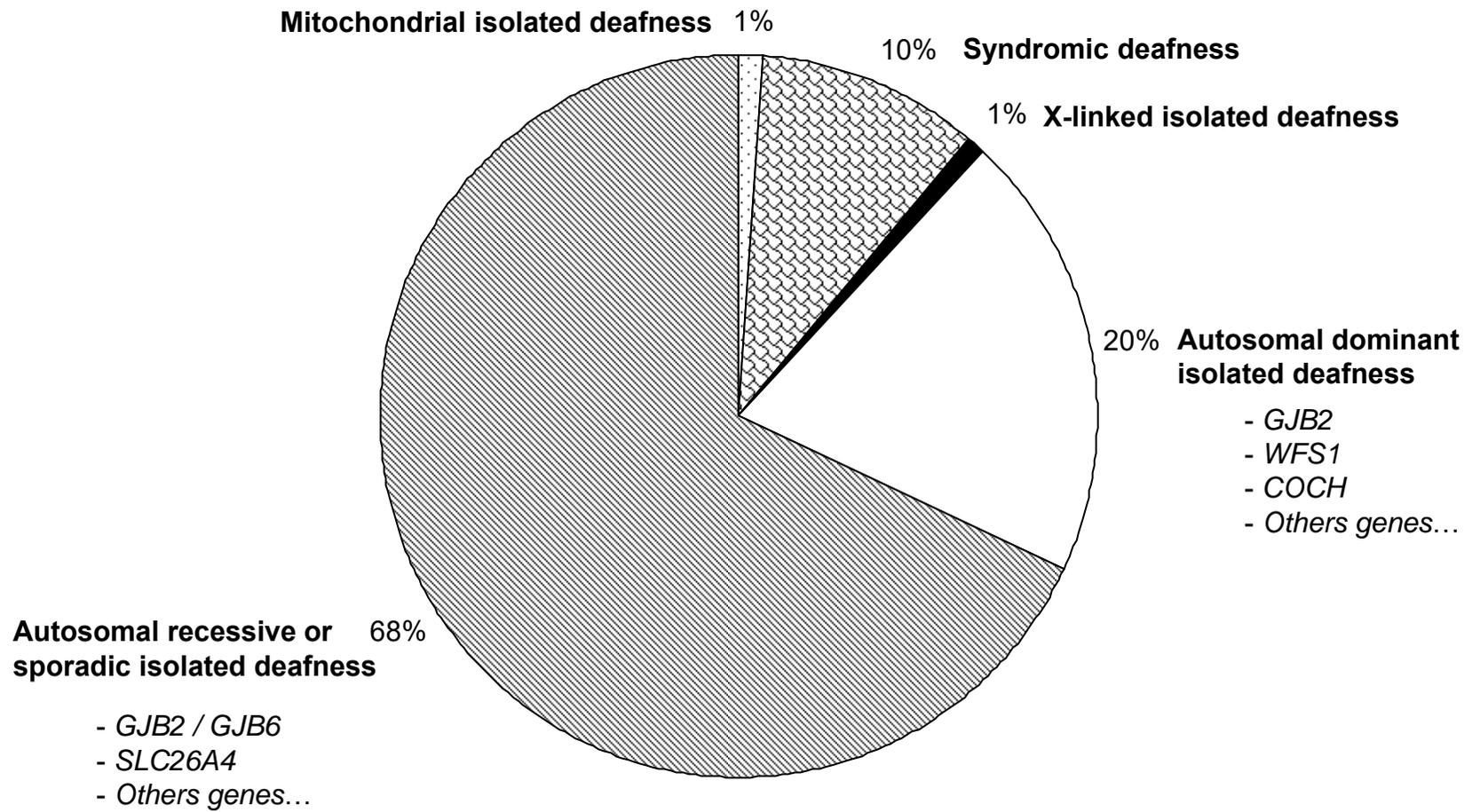
Les cellules ciliées



Représentation schématique de l'organe de Corti

SURDITES GENETIQUES

- 60-80 % Surdités enfant origine génétique
- 20 % surdités extrinsèques : CMV, Toxoplasmose, Ototoxiques, Méningite, Fracture rochers
- 10 % surdités syndromiques
- 90% surdités isolées



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

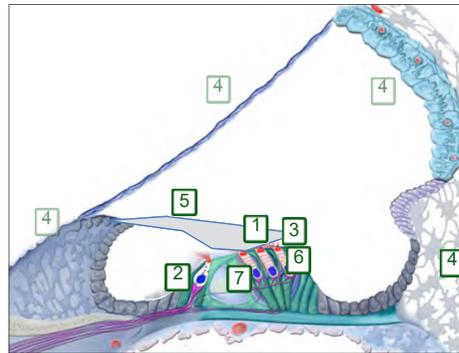
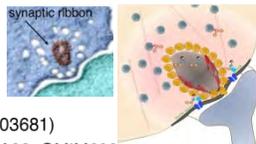
MYO7A (myosin VIIa, DFNB2/DFNA11, USH1B, OMIM276903)
MYO15 (myosin XV, DFNB3, OMIM602666)
MYO6 (myosin VI, DFNB37/DFNA22, OMIM600970)
MYO3A (myosin IIIa, DFNB30, OMIM606808)
MYO1C (myosin Ic, DFNAi, OMIM606538)
ACTG1 (γ -actin, DFNA20/26, OMIM102560)
RDX (radixin, DFNB24, OMIM179410)
GPSM2 (LGN, DFNB82,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



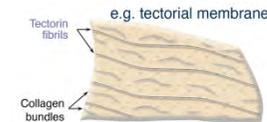
TMC1 (DFNB7/DFNB11/DFNA36, OMIM606706)
CDH23 (cadherin 23, DFNB12, USH1D, OMIM602092)
USH1C (harmonin, DFNB18, OMIM605242)
PCDH15 (protocadherin 15, DFNB23, USH1F, OMIM605514)
CIB2 (Ca Integrin BP, DFNB48, USH1J, OMIM605564)
GRXCR1 (glutaredoxin cys-rich 1, DFNB25, OMIM613283)
GRXCR2 (glutaredoxin cys-rich 2, DFNB101, OMIM615762)
DCDC2 (doublecortin domain protein 2, DFNB66, OMIM605755)
OSBPL2 (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 (otofelin, 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 (Ca^{2+} binding protein, DFNB93, OMIM607314)
DIAPH3 (AUNA1/DFNAi, OMIM609129)
HOMER2 (DFNA67B, OMIM604799)*
EPS8 (EGF receptor S8, DFNB102, OMIM600206)

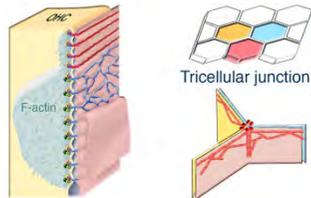


5 extracellular matrix



TECTA (α -tectorin, DFNB21/DFNA8/DFNA12, OMIM602574)
OTOG (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)
OTOA (otoancorin: DFNB22, OMIM607038)
TNC (Tenascin C, DFNA56, OMIM187380)

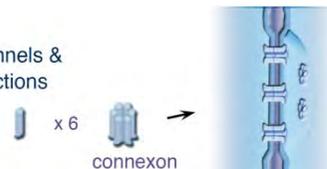
3 cell-cell adhesion



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

4 ion homeostasis

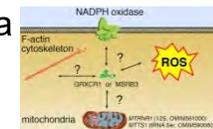
Ion channels & gap junctions



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)

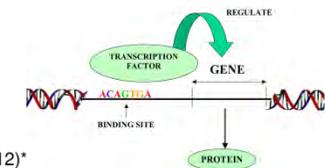
6 oxidative stress and mitochondria

PJVK (pejvaklin, DFNB59, OMIM610219)
WFS1 (Wolfram syndrome 1, DFNA6/14/38, OMIM606201)
DFNA5 (DFNA5, OMIM608798)
MSRB3 (methionine sulfoxide reductase B, DFNB74, OMIM613719)
MTRNR1 (mitochondrially encoded 12S RNA, OMIM561000)
MTTS1 (mitochondrially encoded tRNA Serine 1, OMIM590080)
SMAC/DIABLO (second mito-derived activator of caspase, DFNA64, OMIM605219)
PNPT1 (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 (Brn3, DFNA15, OMIM602460)
POU3F4 (Brn4, DFN3, OMIM300039)
MIRN6 (miR96, DFNA50, OMIM611606)
ESRRB (DFNB35, OMIM602167)
TFCP2L3 (GRHL2, DFNA28, OMIM608576)*
BDP1 (B-double prime 1, DFNB49, OMIM607012)*



Deafness genes involved in other, multiple, or unknown functions

dominant deafness forms

DIAPH1 (DFNA1, OMIM602121)
DIAPH3 (AUNA1/DFNAi, OMIM609129)
MYH14 (DFNA4, OMIM608568)
DFNA5 (DFNA5, OMIM608798)
WFS1 (DFNA6/14/38, OMIM606201)
MYH9 (DFNA17, OMIM160775)
TFCP2L3 (GRHL2, DFNA28, OMIM608576)
CCDC50 (DFNA44, OMIM611051)
CRYM (DFNAi, OMIM123740)
SMAC/DIABLO (DFNA64, OMIM605219)

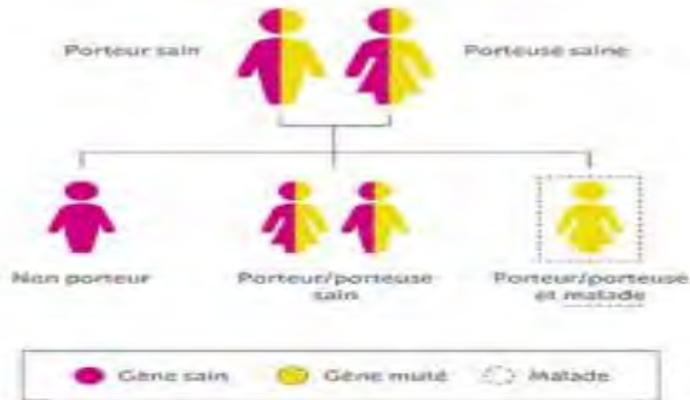
recessive deafness forms

TMPRSS3 (DFNB8/10, OMIM605511)
ESRRB (DFNB35, OMIM602167)
HGF (DFNB39, OMIM142409)
ILDR1 (DFNB42, OMIM609739)
LRTOMT (DFNB63, OMIM612414)
GIPC3 (DFNB15/DFNB95/DFNB72, OMIM608792)
LOXHD1 (DFNB77, OMIM613072)
GPSM2 (DFNB82, OMIM609245)
SERPINB6 (DFNB91, OMIM173321)
TSPEAR (DFNB98, OMIM612920)

X-linked deafness forms

PRPS1 (DFN2, OMIM311850)
SMPX (DFN6, OMIM300226)

TRANSMISSION AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE

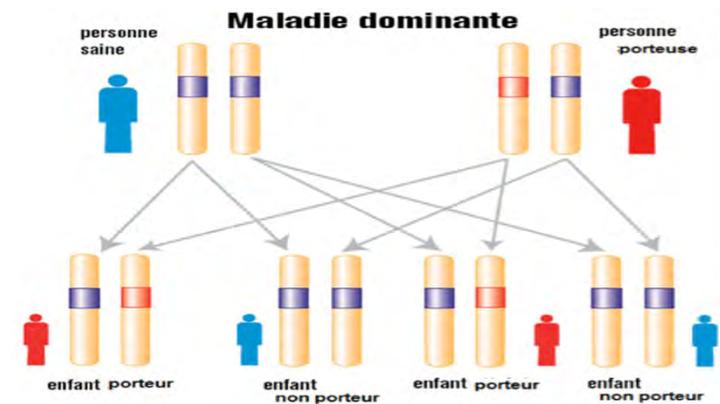


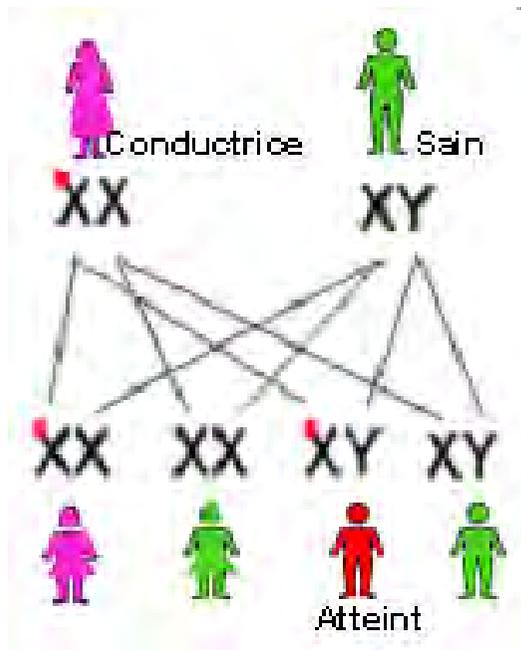
85% surdités de l'enfant
Prélinguale
+/- Sévérité et Evolution
+/- Malformation CV

GJB2/SLC26A4/STRC/OTOF

13% surdités de l'enfant
Postlinguale
Evolutive
Pas Malformation CV

WFS1/GJB2/TECTA





1% surdité de l'enfant
-/+ atteinte des filles conductrices

Pré/postlinguale
+/- malformation CV
Evolutive

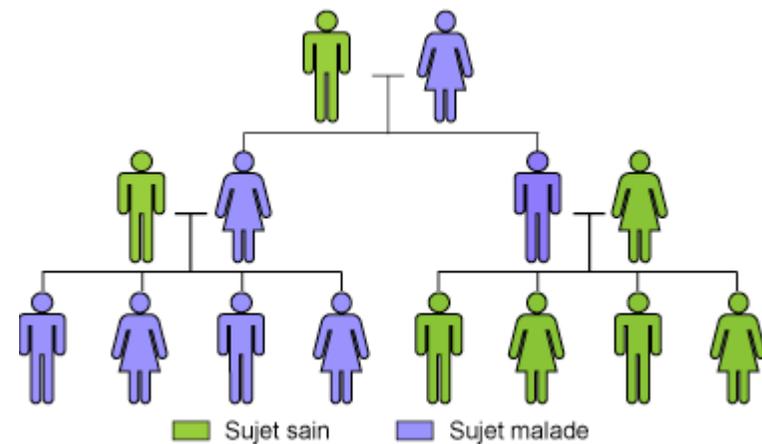
POU3F4/SMPX/PRPS1/COL4A6

ADN Mitochondrial

1% Surdités Pré/postlinguales

Pas malformation CV
Evolutif

Variabilité familiale +++

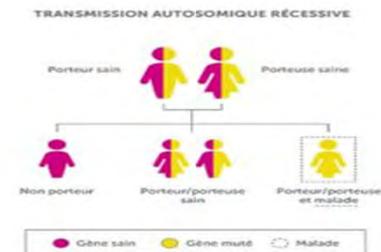


Connexine 26 (GJB2)

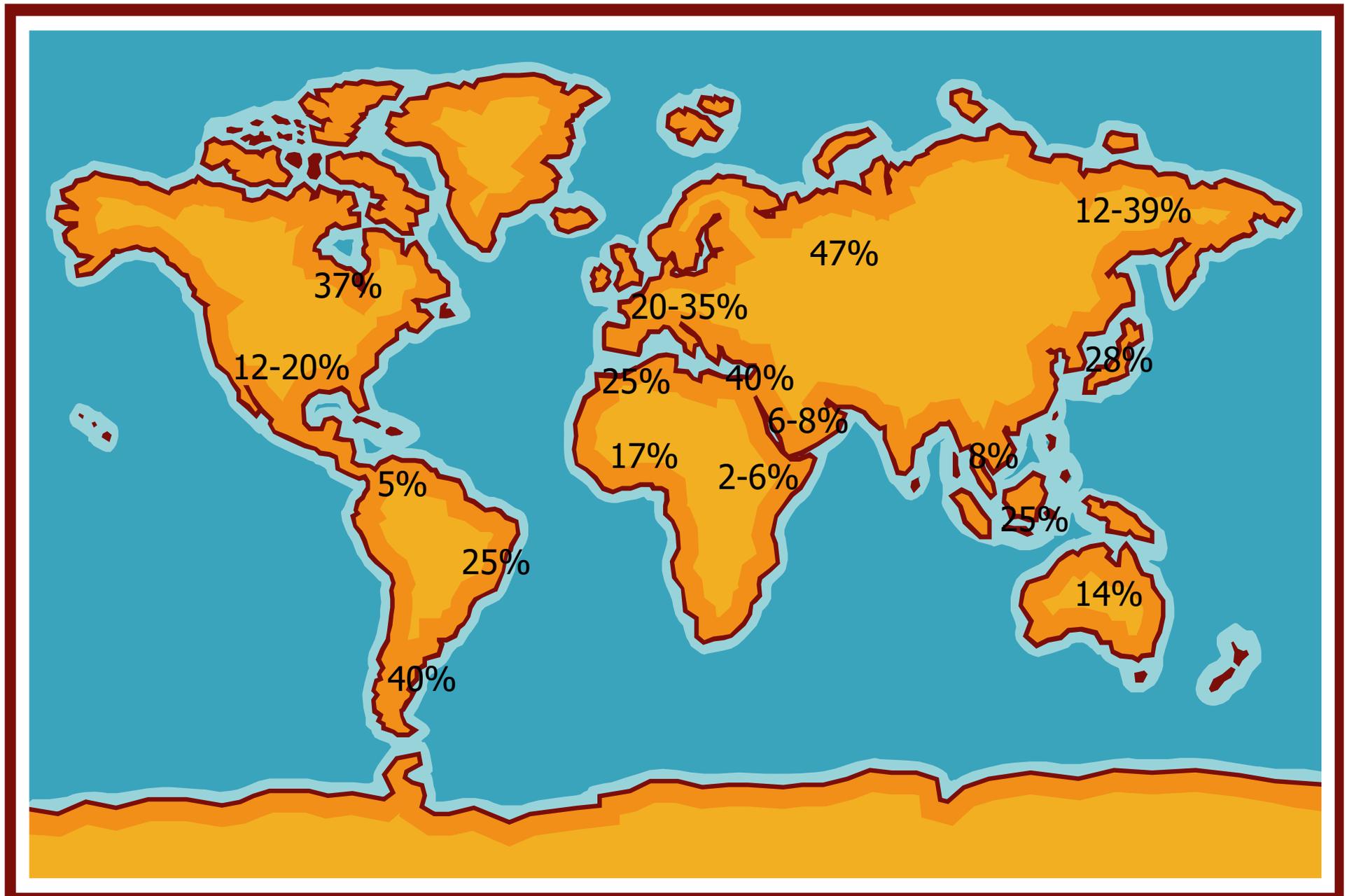
- Surdité bilatérale prélinguale symétrique légère à profonde
- Pas de malformation Oreille Interne, ni Trouble Equilibre
- 10-50% Surdité Congénitales Non Syndromiques
- France : 1/3 Surdité pr linguales isolées

- Transmission Récessive

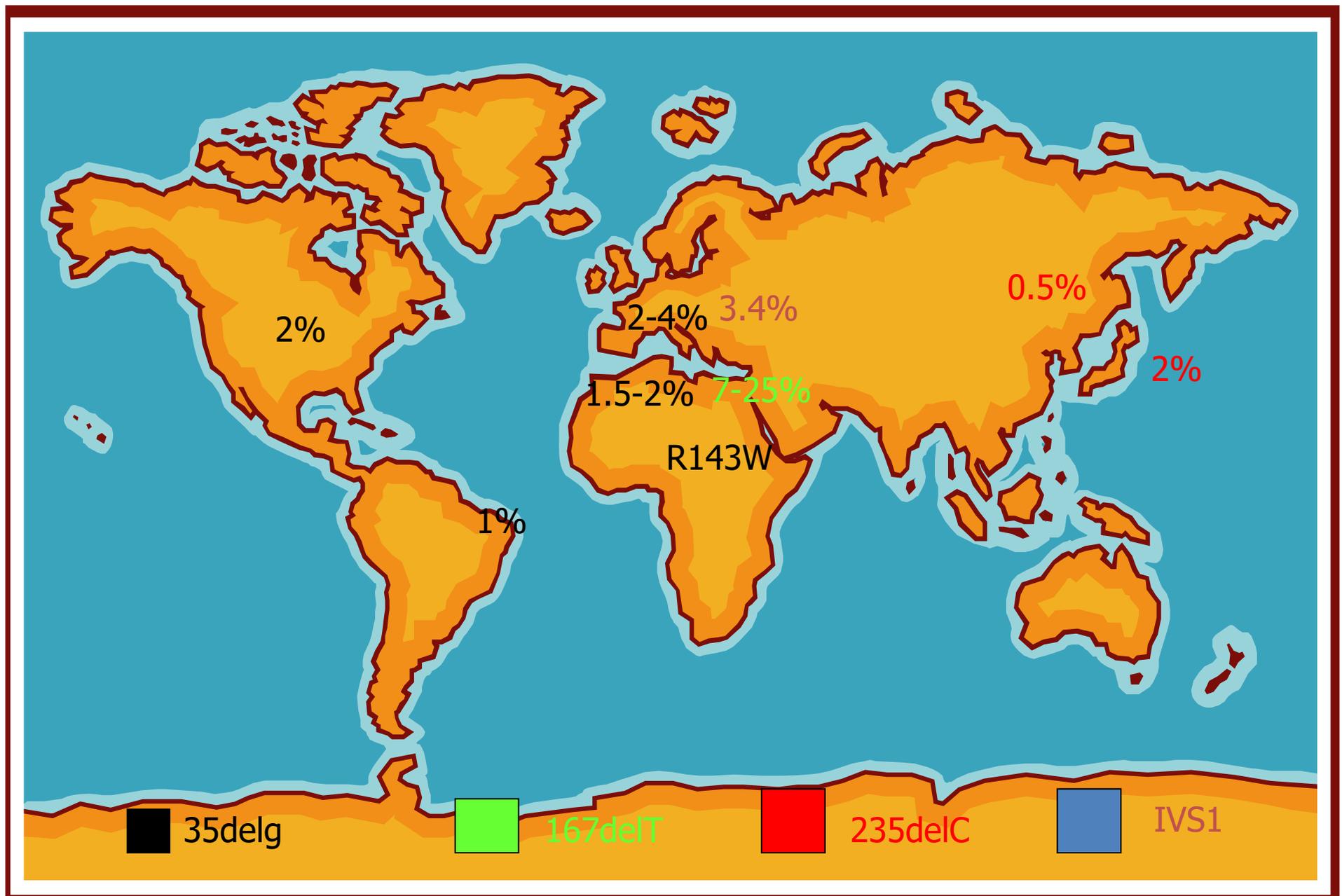
- 2-3% hétérozygotes entendants caucasiens



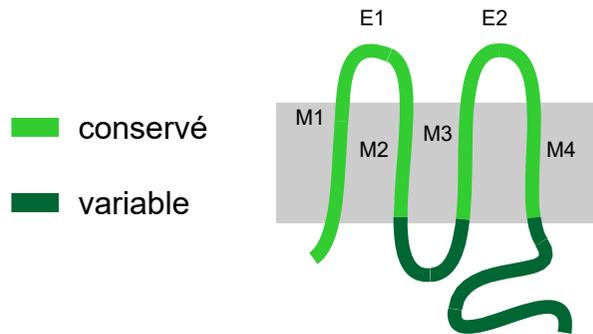
Fréquences mutations CX26 dans différentes populations



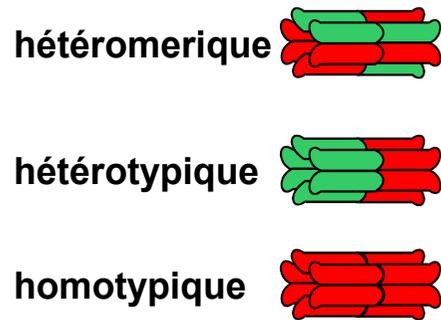
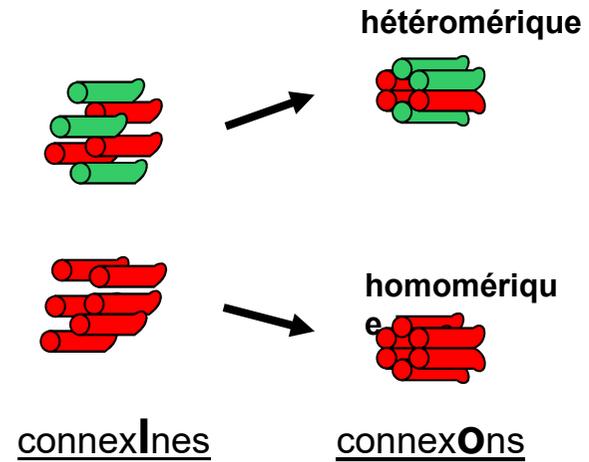
Fréquences hétérozygotes pour CX26 mutation dans différentes populations



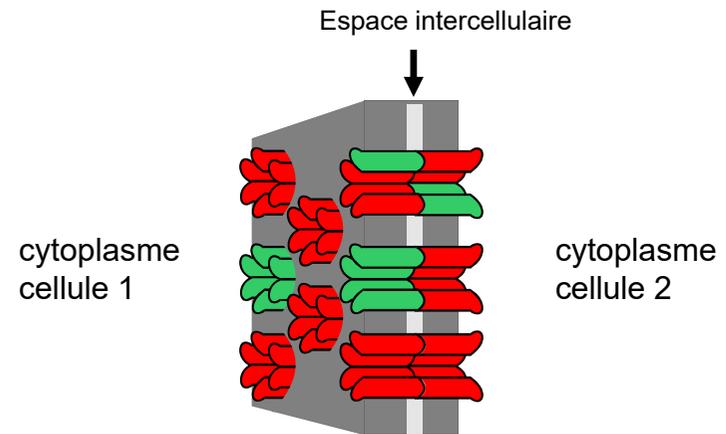
Des connexines aux connexons et aux canaux intercellulaires



Topologie d'une connexine



Canal intercellulaire

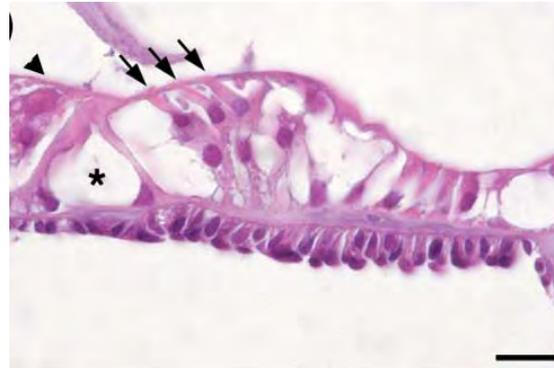


Canal intercellulaire

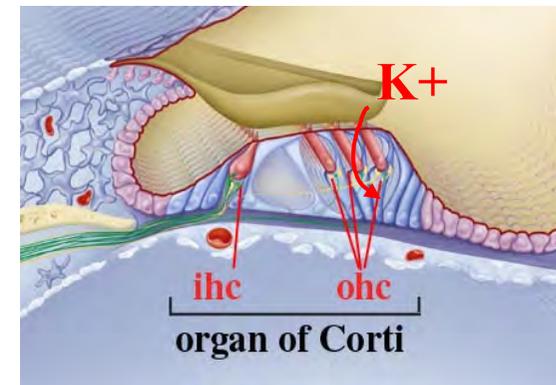
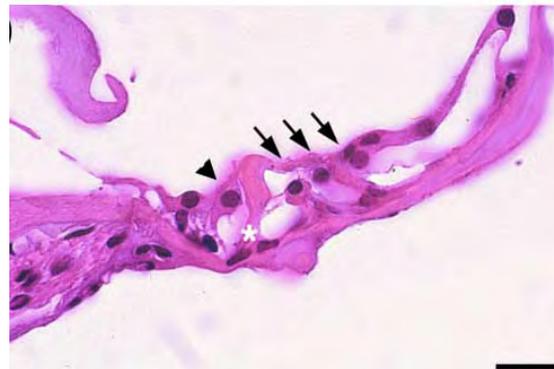
Absence de Cx26 = dégénérescence de l'organe of Corti dès début audition

Cx26^{OtogCre}

P12



P33



Recyclage K⁺ , Maintien du potentiel endocochléaire



Waardenburg
Albinisme
PAX3, MITF, SOX10, EDNRB, EDN3

BOR
Oreille/Branchial/Rein
EYA1, SIX1

S Syndromiques
Les Plus Fréquentes

Pendred
Scanner/Thyroïde
SLC26A4

Usher
I : ERG si S prof+ R Mot sans malfo OI
Myo7A, USH1C, PCDH15, CDH23, SANS
II : Surveillance ophtalmo, NGS
USH2A, VLGR1, WRLN



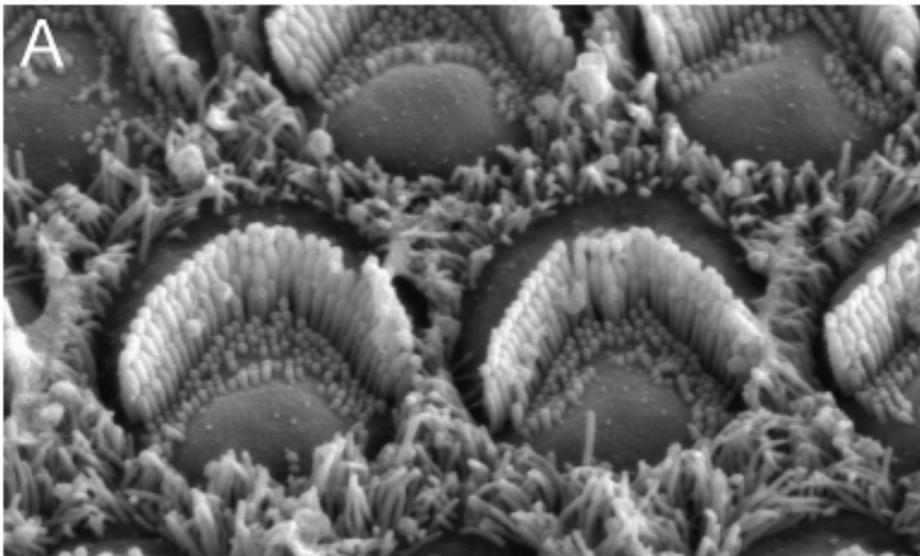
SYNDROME DE USHER

- Surdité de perception + Rétinite pigmentaire: H m ralopie, Restriction du champ visuel
- 1/20 000 Naissances

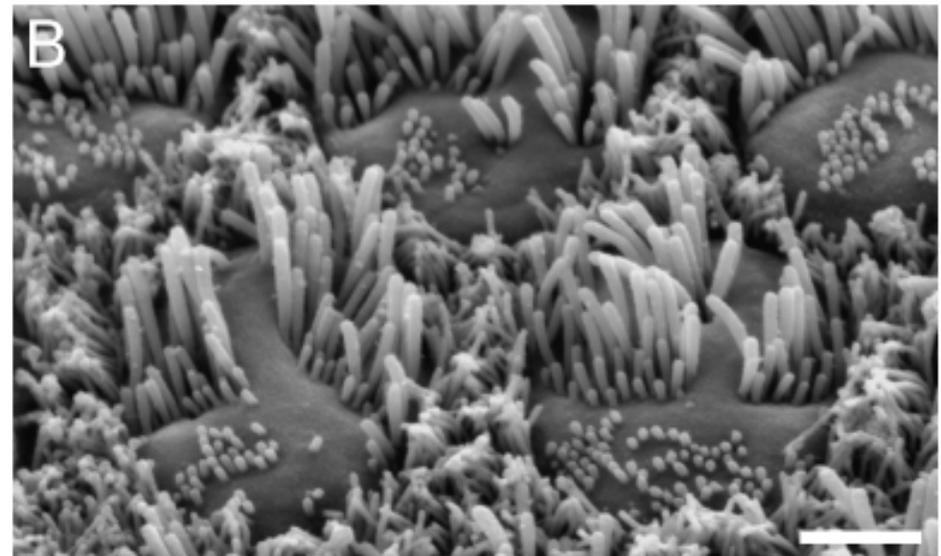
	I	II	III
	50%	50%	?%
• Surdité	Profonde	Moyenne	Variable
	Naissance	Naissance	Evolutive
• Equilibre (Vestibule) Retard		Normal	Variable
• Rétinite Pigm	Pré Ado	Post Ado	Variable

- Autosomique Récessif
- 9 gènes connus (5 type I; 3 type II; 1 type III)

Touffes ciliaires des cellules ciliées externes
chez la souris sauvage et la souris *shaker-1*



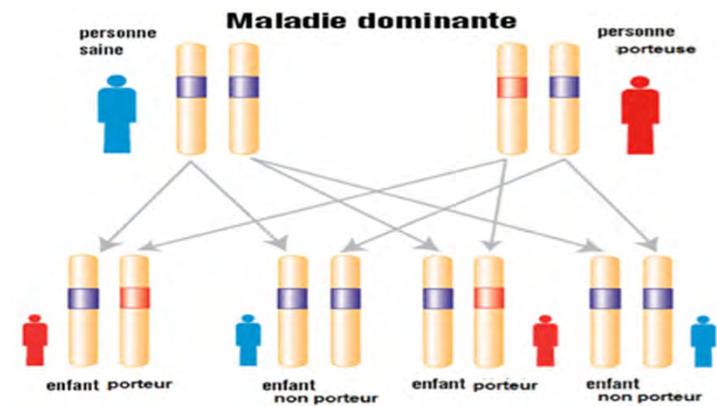
+/+



myo7a^{4626SB}/*myo7a*^{4626SB} mutant

SYNDROME DE WAARDENBURG

- 1/40000 naissance
- Hétérogénéité clinique 4 types cliniques
- Surdité de perception (20 à 70%), Gravité et Précocité variables, Cophose Unilatérale possible
- Anomalie de pigmentation: M che cheveux blanche, Iris Vairons, Albinisme cutané
- Type 1 et 2 : Autosomique Dominant; 5 gènes connus
- Expressivité variable +++





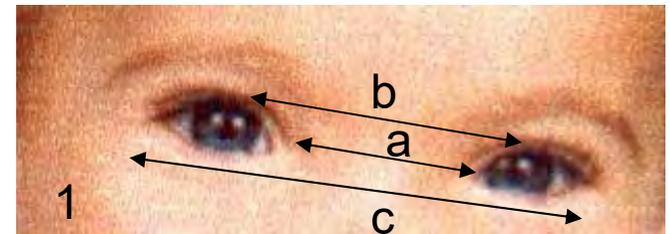
Syndrome de Waardenburg

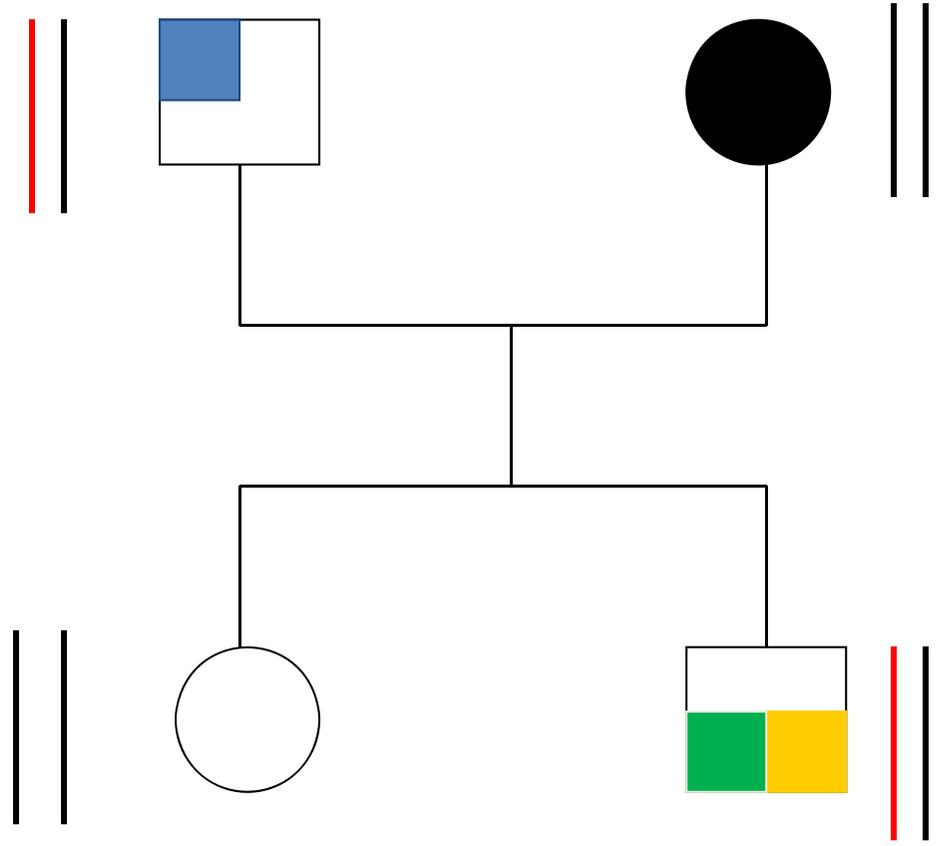


1. Type 1. a augmenté, b et c normaux

2. Type 2. hétérochromie et Iris bleu porcelaine

3. Dépigmentation cutanée





Mèche blanche



Iris Vairons



Surdité

Consultation de Génétique des Surdités

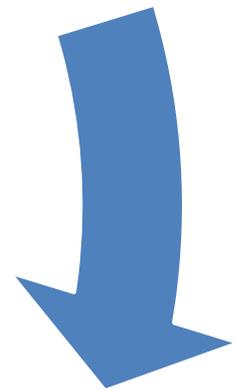
- Détermination de la **cause**
- Dépistage **signes associés**, cas familiaux
- **Pronostic évolutif**
- Mode de **transmission**
- Clinique, Examens complémentaires, Histoire familiale, Test génétique
- **Prévention, Indication thérapeutique, Traitement ?**



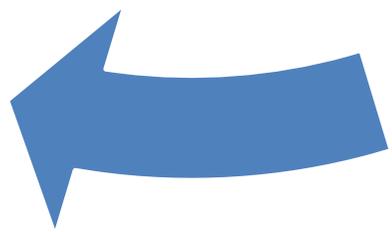
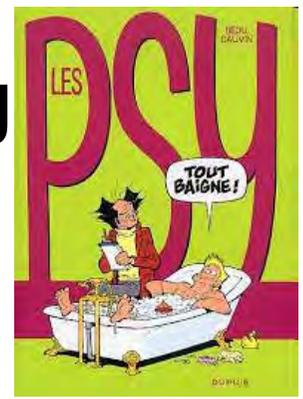
**Conseillère
génétique**



**Généticien
Clinicien**

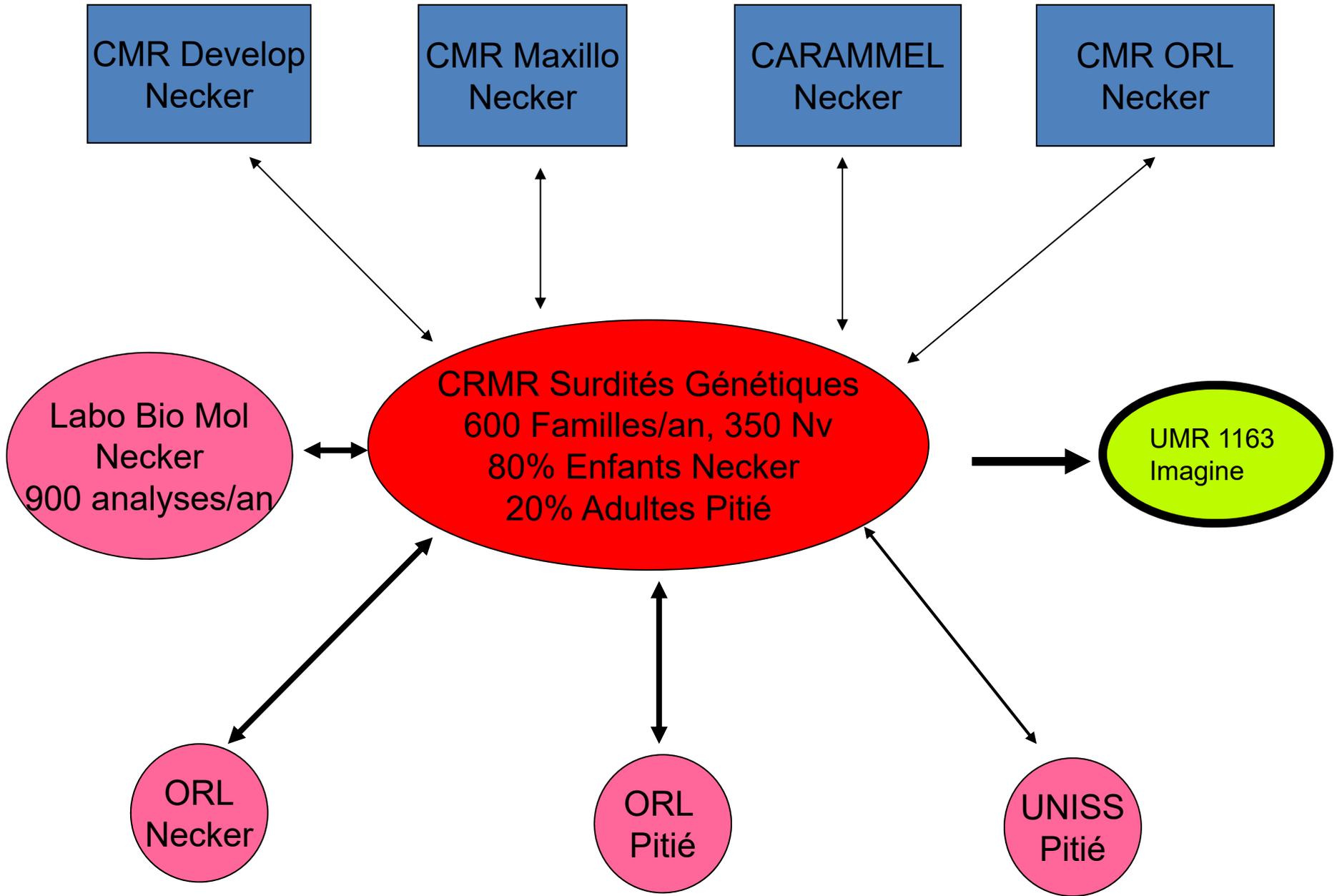


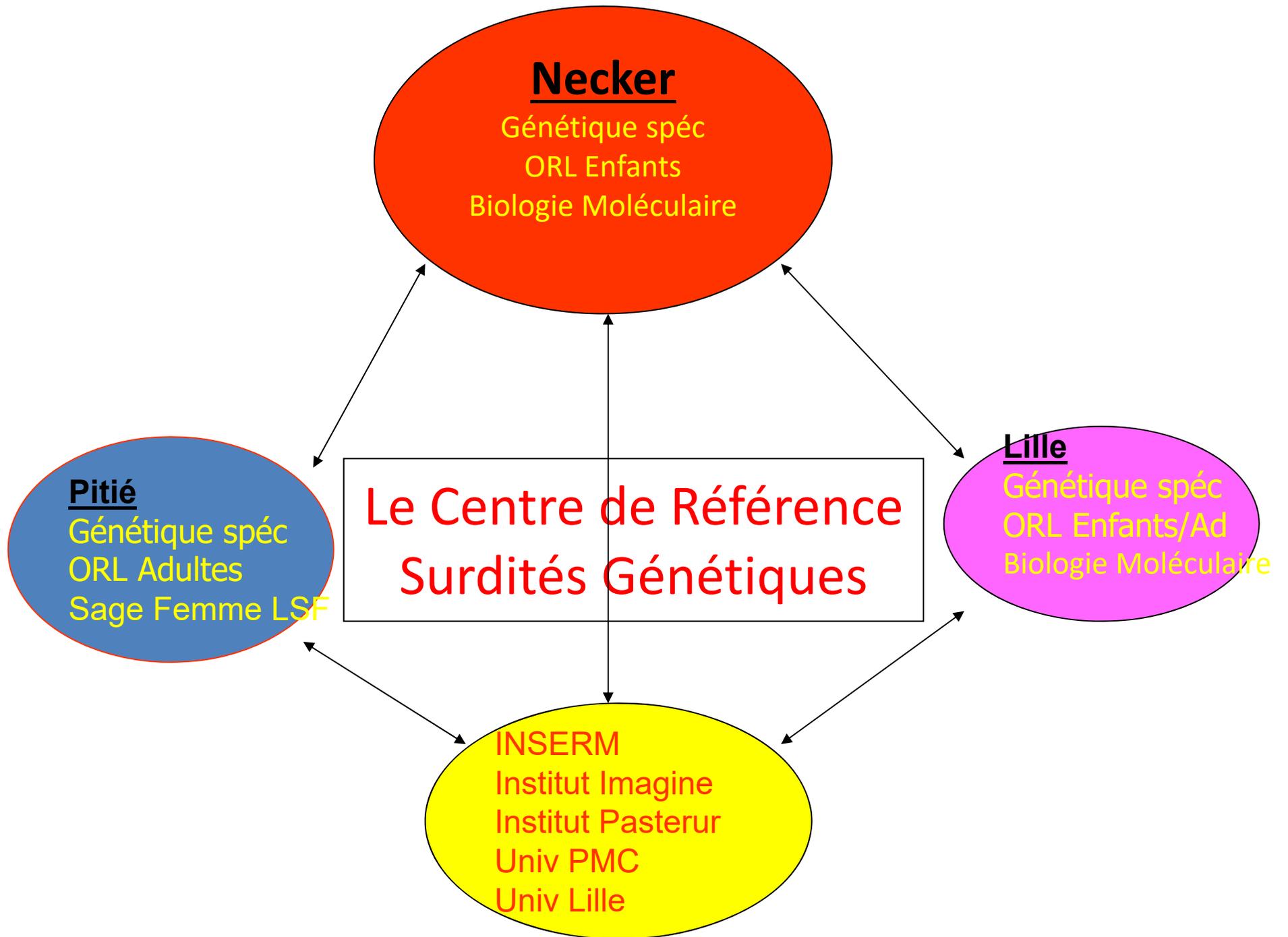
Psychologue



Infirmière







CARTOGRAPHIE DU CRMR « Surdités génétiques »



Site coordonnateur

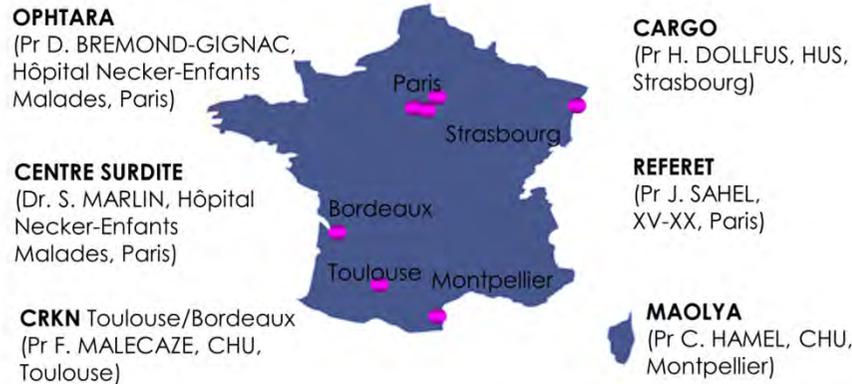


Sites constitutifs



CCMR

Constitution et Objectif de la Filière



- ⇒ 6 Centres de Références de Maladies Rares (CRMR),
- ⇒ 22 Centres de Compétences partenaires (CC),
- ⇒ 36 structures de soins ou de rééducation partenaires,
- ⇒ 16 laboratoires collaborateurs, membres de l'ANPGM,
- ⇒ De nombreuses associations représentant les malades

Nos Objectifs

AMÉLIORER le diagnostic et la prise en charge médicale et médico-sociale

ÊTRE VISIBLE par les personnes malades et les professionnels de santé

FAVORISER la formation en commun au sein de la filière

COORDONNER L'EXPERTISE pluridisciplinaire et les interactions avec le secteur medico - social et le secteur éducatif

RENFORCER LES LIENS avec des actions et programmes européens

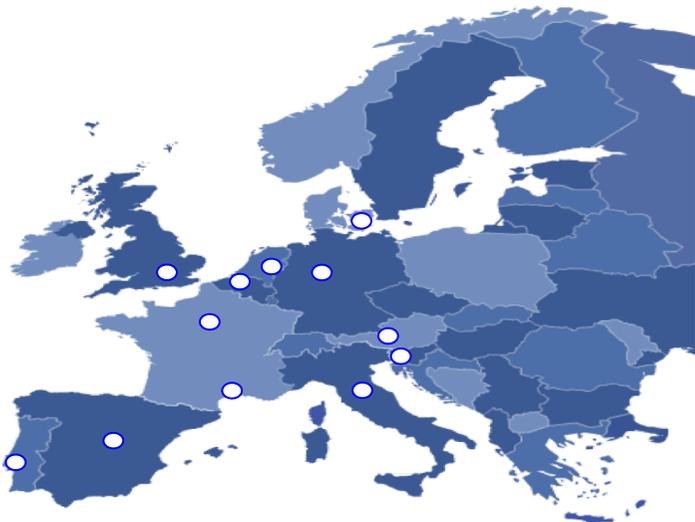
PROMOUVOIR la recherche fondamentale, translationnelle et clinique



European
Reference
Networks

European Network for Genetic Deafness

22 participants



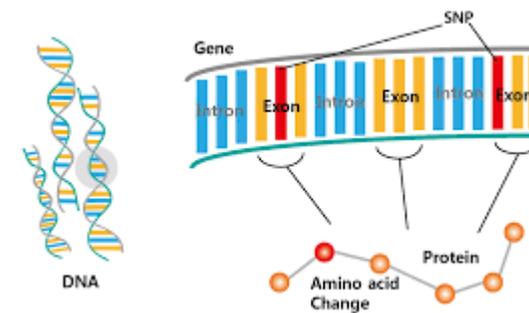
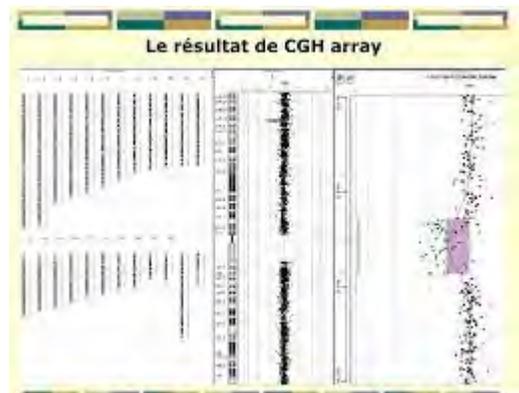
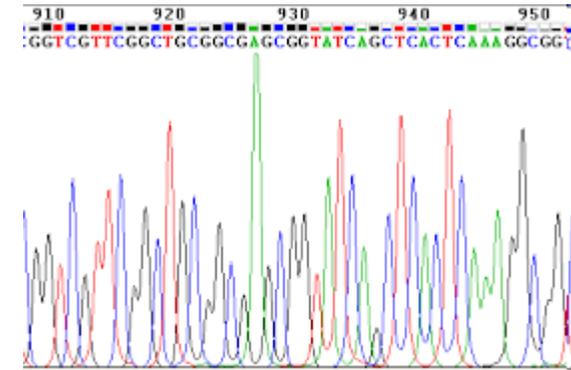
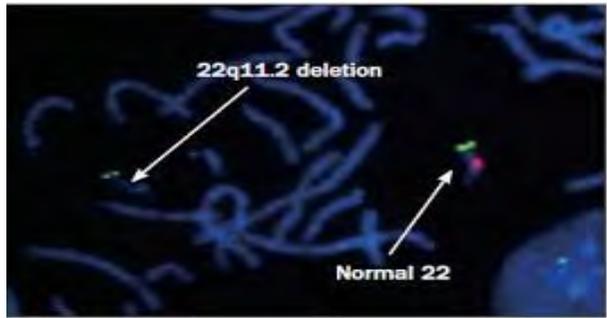
- THE NETHERLANDS (2)
- UNITED KINGDOM (1)
- SPAIN (3)
- FRANCE (5)
- GERMANY (3)
- SLOVENIA (3)
- ITALIA (2)
- AUSTRIA (1)
- BELGIUM (5)
- DENMARK (1)
- Portugal (1)

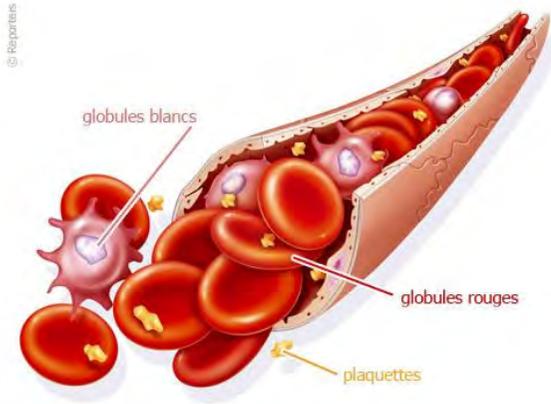
ENT

Clinical
Geneticists

Molecular
Biologists

Examens génétiques: Outils du diagnostic



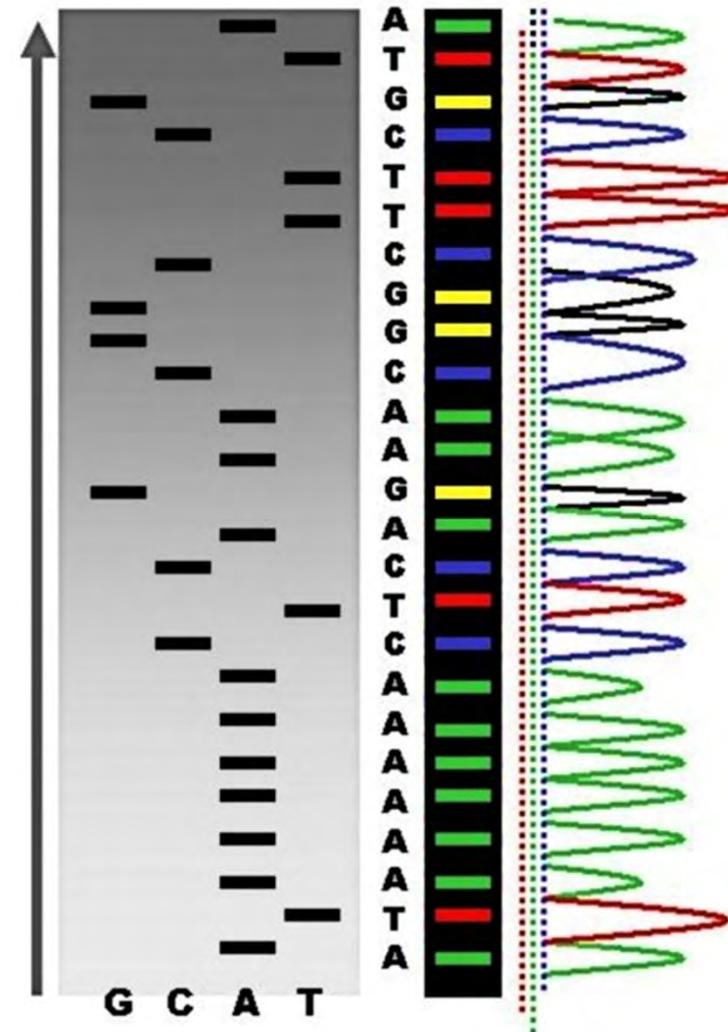
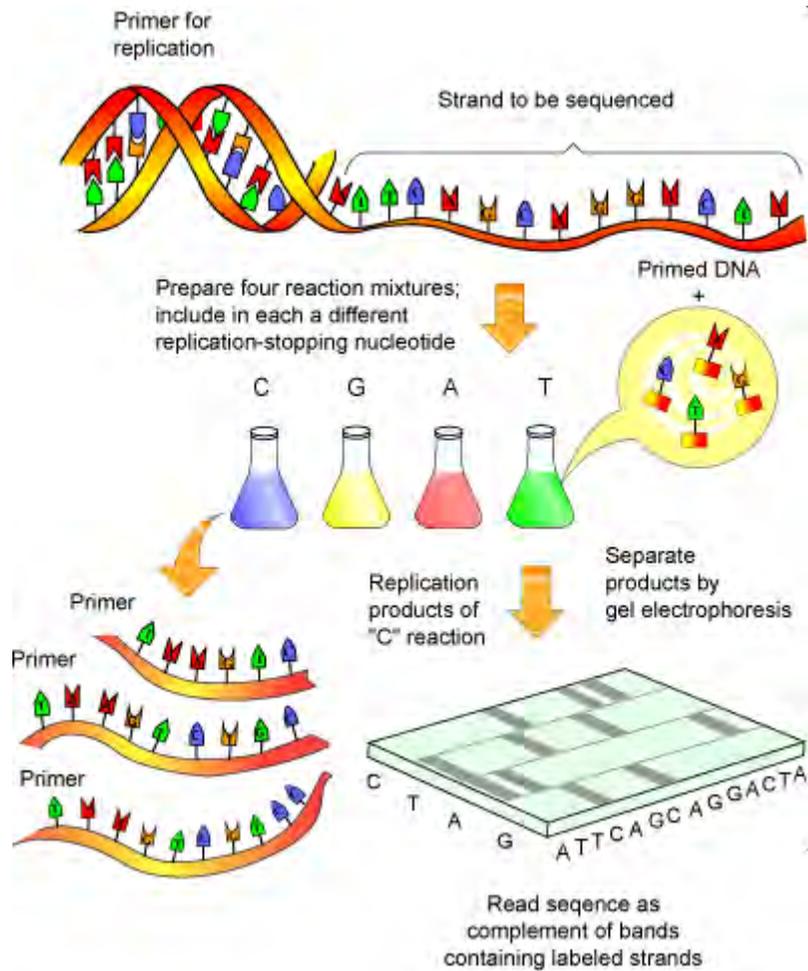


Du prélèvement sanguin...



... à l'ADN extrait





Séquençage Sanger: un gène à la fois, base après base ...



- Détermination des Causes génétiques des Surdités rares de l'enfant et du jeune adulte: S Marlin
- Syndrome de Usher, *Approches psychologiques, anthropologiques et sociologiques*; RHU-LIGHT4DEAF : Pr José Sahel, Institut de la vision
- Déterminants psychosociaux de l'impact du handicap de surdicécité sur l'autonomie au sein du parcours de vie chez les personnes atteintes des syndromes de Usher, Wolfram et Stickler; Fondation Maladies Rares SHS; R Potier, université Paris IX, S Marlin
- « Vie amoureuse, Sexualité et Intimité » et « Parentalité des personnes en situation de handicap » ; CAF-Fondation de France-ARS ; Frédérique Perotte ; sage-femme réseau handigynéco
- Apport de l'IRM fonctionnelle dans l'évaluation des Troubles du Traitement Auditif ; Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD) APHP ; Isabelle Rouillon; APHP
- RHU-AUDINNOVE ; Pr Denoyelle ; APHP, Université Paris VII Denis Diderot

Projets Soumis pour financement



- CNSA : Evaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de surdité : Développement d'un questionnaire à partir du point de vue des patients
- Institut Imagine : Transmission familiale du diagnostic génétique lors de la transition enfant-adulte
- Fondation Maladies rares : Détermination des Causes génétiques des Surdités avec malformations du vestibule

Merci

Le Centre de Référence des Surdités Génétiques

Sandrine Marlin
Elisa Rubinato
Laurence Jonard
Gherbi Souad
Eva Leite freire
Jeanne Dujon
Fabienne St Jalmes
Ines Ben Aissa
Natalie Loundon
Sylvain Ernest

Patients et Familles

Cliniciens du réseau

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

L'association "S'entendre"

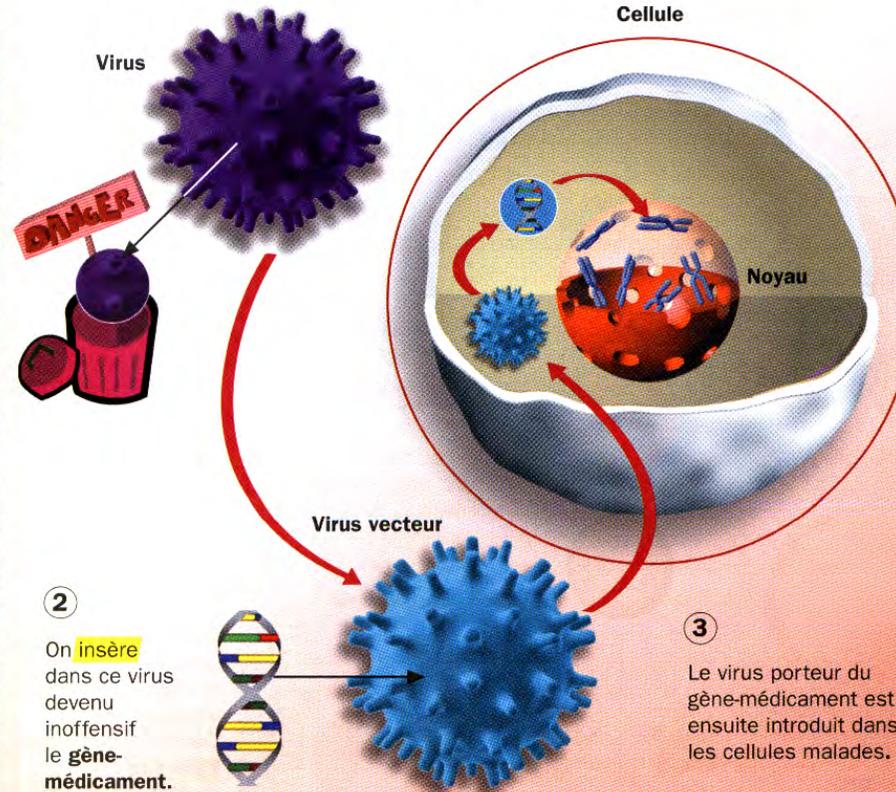




La thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire un gène **sain** appelé gène-médicament dans le noyau d'une cellule malade. Le but est de guérir la cellule malade. En 2000, des enfants atteints de déficit immunitaire grave ont été traités avec cette méthode. Ils ont pu sortir de la bulle stérile où ils vivaient et ils sont retournés chez eux.

- 1 Pour introduire le gène-médicament dans la cellule, on a besoin d'un « véhicule ». On l'appelle un vecteur. Les virus constituent d'excellents vecteurs. On leur enlève la partie dangereuse pour les rendre **inoffensifs**.



- 2 On **insère** dans ce virus devenu inoffensif le **gène-médicament**.

- 3 Le virus porteur du gène-médicament est ensuite introduit dans les cellules malades.

Sain :
qui n'est pas malade.
Inoffensif :
qui ne peut pas faire de mal.
Insérer :
introduire, faire entrer.



Les virus ont la capacité de pénétrer facilement dans nos cellules pour les infecter, c'est-à-dire leur transmettre la maladie. Rendus inoffensifs, ils sont un excellent véhicule pour transporter le gène-médicament dans les cellules malades.

