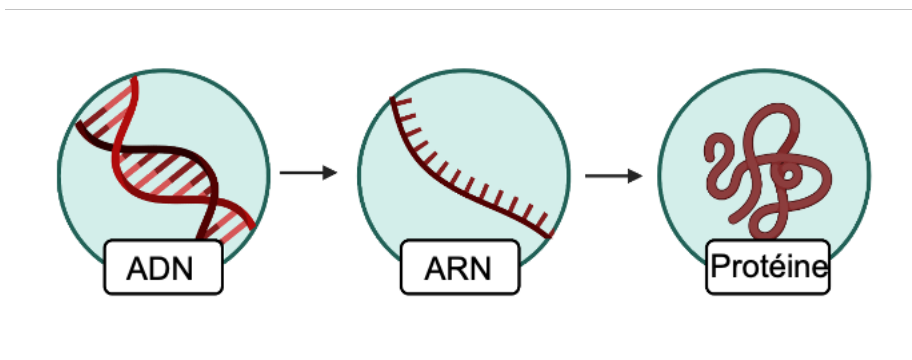


Lire et Comprendre un Résultat d'Étude Génétique

Les fondamentaux du gène *NR2F1*:

- *NR2F1* est un gène situé sur le chromosome 5.
- L'ADN contenu dans les chromosomes fournit les instructions pour la production d'ARN messenger à partir de chaque gène.
- À son tour, l'ARN messenger contient les instructions pour fabriquer une protéine spécifique.
- Puisqu'il s'agit d'un « code génétique » pour la production de protéines, on dit que le gène « code » pour une protéine.



- Les protéines sont de longues chaînes composées d'une variété de molécules différentes appelées acides aminés.
- Chaque protéine produite dans les cellules remplit différentes fonctions importantes pour le bon fonctionnement des cellules.
- Par exemple, le gène *NR2F1* produit l'ARN messenger *NR2F1*, qui à son tour produit les protéines *NR2F1*.
- La séquence du gène *NR2F1* dans l'ADN décrit (« code ») donc comment et combien de protéines *NR2F1* la cellule doit produire.

Il existe deux principaux types de mutations génétiques (également appelées "variants"):

1. Mutations ponctuelles simples (également appelées « mutations faux-sens ») : ce sont des mutations qui modifient une seule lettre de l'ADN. Dans le syndrome d'atrophie optique de Bosch-Boonstra-Schaaf (BBSOAS), ces mutations surviennent le plus souvent dans deux régions de la protéine *NR2F1*:
 - Le « DNA Binding Domain » (DBD, le domaine de liaison à l'ADN)
ou
 - Le « Ligand Binding Domain » (LBD, le domaine de liaison au ligand)

2. **Mutations tronquantes** : Il s'agit de délétions dans l'ADN, ou d'un type spécifique de mutation ponctuelle dans l'ADN, qui empêchent la production de la protéine NR2F1 entière ou en quantité correcte. Il en existe des différents types:
 - Mutations dans la partie initiale du gène (mutations dans le codon d'initiation ou « Codon ATG »).
 - Mutations non-sens (mutation ponctuelle dans la séquence d'ADN, donnant lieu à un codon d'arrêt : la protéine formée est donc plus courte).
 - Mutations de décalage du cadre de lecture ("frameshift").

Traduire votre rapport génétique :

1. Recherchez le rapport du patient dans lequel le variant génétique (c'est-à-dire la mutation) du gène *NR2F1* est signalée.
 - ★ Habituellement, un petit tableau identifiant les « variants pathogènes » est inclus sur la première page du rapport génétique. Le tableau comprend des colonnes identifiées par "gène", "séquence de codage" et " changement d'acide aminé/séquence ", entre autres.
 - ★ L'emplacement spécifique de ces informations dans les rapports génétiques peut varier en fonction de l'institution qui a effectué le test génétique.
2. Une fois que vous avez localisé le tableau, sous le gène *NR2F1*, recherchez la série de lettres et de chiffres commençant par "c". et/ou avec "p.". La notation "c." fait référence aux séquences d'ADN. La notation "p." identifie les séquences de protéines.

Exemples:

c.123T>C : cette annotation décrit une mutation ponctuelle.

- Dans cet exemple, l'annotation indique qu'en position 123 de l'ADN codant (c.), le nucléotide (désigné par les lettres A, T, C ou G) dans l'ADN de *NR2F1* devrait être un **T** mais est plutôt muté en un **C**.

p.F41S : il s'agit de la même mutation montrée dans le premier exemple, mais décrite d'une manière différente.

- On décrit ici le type d'acide aminé dans la protéine NR2F1 (p.). Dans l'exemple, l'acide aminé en position **41** de la séquence protéique de NR2F1 est passé de **F** à **S**.
- Vous n'avez pas à vous soucier du type spécifique d'acide aminé indiqué par les lettres!
- Dans certains rapports, les acides aminés peuvent être désignés par des abréviations de 3 lettres au lieu d'une lettre (par exemple, **F** est également désigné par **Phe**).

*** Attention, les positions "c." ne sont pas les mêmes que les positions "p.". ***

Autres exemples :

- **P.M1?** c.2T>C, ou d'autres notations similaires contenant "**M1?**", indiquent une mutation dans le codon d'initiation (également appelé codon ATG).
 - p.R**373**_L**374** **del** indique une délétion, en l'occurrence la perte de deux acides aminés de la position **373** à **374**.
 - p.L**118*** ou p.L**118**X indiquent une mutation non-sens en position **118**.
 - p.A**2**Q**fs** indique une mutation de décalage du cadre de lecture ("frameshift") en position **2**.
3. Essayez d'identifier quel exemple est le plus proche de votre cas ou de celui de votre enfant. Voir d'autres exemples de mutations de la séquence de la protéine NR2F1 dans la figure ci-dessous. *Ne vous inquiétez pas si vous ne trouvez pas la mutation spécifique de votre cas, il se peut qu'elle n'ait jamais été signalée auparavant et qu'elle ne figure donc pas dans la liste !*

Résultats cliniques des patients présentant des mutations similaires :

	Moyenne de tous les variants	Mutations dans le DBD	Mutations dans le LBD	Délétion	Mutations dans le codon d'initiation	Tronquant	Décalage cadre de lecture
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
Morphologie du cerveau							
Défauts de myélinisation	14.13%	25%	11.76%	6.67%	0%	18.18%	0%
	13/92	8/32	2/17	1/15	0/9	2/11	0/7
Malformations du corps calleux	32.61%	46.88%	0%	13.33%	33.33%	63.64%	42.86%
	30/92	15/32	0/17	2/15	3/9	7/11	3/7

	Moyenne de tous les variants	Mutations dans le DBD	Mutations dans le LBD	Délétion	Mutations dans le codon d'initiation	Tronquant	Décalage cadre de lecture
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
Développement et comportement							
Retard du développement	88.04%	90.62%	70.59%	93.33%	88.89%	90.91%	100%
	81/92	29/32	12/17	14/15	8/9	10/11	7/7
Développement moteur retardé	30.43%	40.63%	11.67%	20.00%	66.67%	9.09%	42.86%
	28/92	13/32	2/17	3/15	6/9	1/11	3/7
Déficience intellectuelle / retard de la parole	86.95%	93.75%	70.59%	86.67%	88.89%	90.91%	85.71%
	80/92	30/32	12/17	13/15	8/9	10/11	6/7
Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)	38.04%	40.63%	29.41%	26.67%	33.33%	45.45%	71.43%
	32/92	13/32	5/17	4/15	3/9	5/11	5/7
Traits autistiques légers	14.13%	28.13%	0.00%	6.67%	22.22%	0.00%	14.29%
	13/92	9/32	0/17	1/15	2/9	0/11	1/7
TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité)	18.48%	9.38%	5.88%	26.67%	22.22%	36.36%	42.86%
	17/92	3/32	1/17	4/15	2/9	4/11	3/7

	Moyenne de tous les variants	Mutations dans le DBD	Mutations dans le LBD	Délétion	Mutations dans le codon d'initiation	Tronquant	Décalage cadre de lecture
Système visuel	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
CVI (déficience visuelle d'origine centrale)	42.39%	53.13%	47.06%	26.67%	33.33%	27.27%	42.86%
	39/92	17/32	8/17	4/15	3/9	3/11	3/7
Atrophie optique	67.39%	78.13%	47.06%	53.33%	77.78%	72.73%	71.43%
	62/92	25/32	8/17	8/15	7/15	8/11	5/7
Hypoplasie du nerf optique	21.74%	12.50%	29.41%	0.00%	44.44%	27.27%	57.14%
	20/92	4/32	5/17	0/15	4/9	3/11	4/7
Disque optique pâle ou réduit (P/SOD)	19.56%	18.75%	11.76%	33.33%	22.22%	18.18%	14.29%
	18/92	6/32	2/17	5/15	2/9	2/11	1/7

	Moyenne de tous les variantes	Mutations dans le DBD	Mutations dans le LBD	Délétion	Mutations dans le codon d'initiation	Tronquant	Décalage cadre de lecture
Autres	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
Épilepsie	45.65%	62.50%	29.41%	26.67%	55.56%	45.45%	42.86%
	42/96	20/32	5/17	4/15	5/9	5/11	3/7
Hypotonie	61.96%	75.00%	35.29%	60.00%	88.89%	54.55%	57.14%
	57/92	24/32	6/17	9/15	8/9	6/11	4/7

(Tableaux adaptés de Bertacchi et al 2022)

*** Gardez à l'esprit que, le BBSOAS étant un syndrome rare, ces pourcentages sont calculés sur un nombre limité de patients pour le moment, et peuvent varier à l'avenir ***

Référence bibliographique :

Bertacchi, M.; Tocco, C.; Schaaf, C.P.; Studer, M. Pathophysiological Heterogeneity of the BBSOA Neurodevelopmental Syndrome. *Cells* 2022, 11, 1260. <https://doi.org/10.3390/cells11081260>.

Écrit par le Dr Kyle Horning, traduit par le Dr Michèle Studer.