Une brève (?) histoire de la cytogénétique

JM Dupont
APHP.Centre - Université Paris Cité

Poste de technicien en cytogénétique
Hôpital Cochin - APHP.Centre

WEB

https://espace-emploi.aphp.fr
Rubrique Offre par métier

@

Martine MAILHES : martine.mailhes@aphp.fr

Jean-Michel DUPONT : jean-michel.dupont@aphp.fr

Les Histologistes

Description de la chromatine et des chromosomes

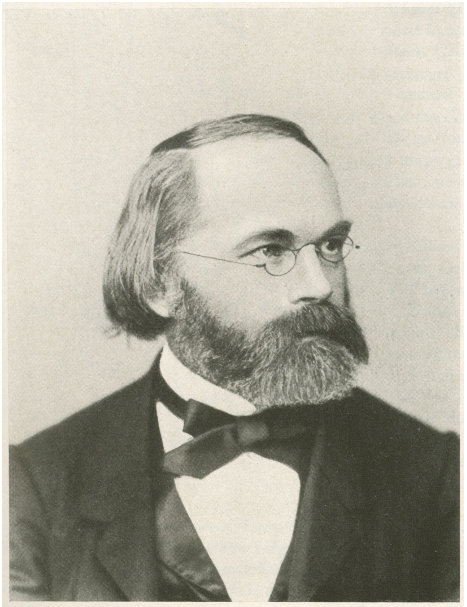
1842 : Karl Wilhelm von Nägeli

➡Botaniste Suisse

- 1817-1891
- Etudes de médecine à Zürich
- Professeur de botanique à Zürich, Fribourg, Munich

➡Etude de la division cellulaire des plante

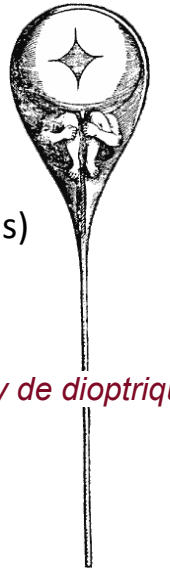
- Spécialisé dans l'étude microscopique des plantes
- Observation du matériel nucléaire pendant la division cellulaire



Un contexte philosophique…différent !

➡Théorie de la préformation

- Ovisme (l'ovule contient un être complet) versus Animalculisme (le spermatozoïde (Antoni van Leeuwenhoek, 1677) contient un homonculus)
- Dieu a créé dès l'origine tous les êtres vivants …jusqu'à la fin des temps (théorie préformiste)



N. Hartsoeker, *Essay de dioptrique*, J. Anisson, Paris, 1694

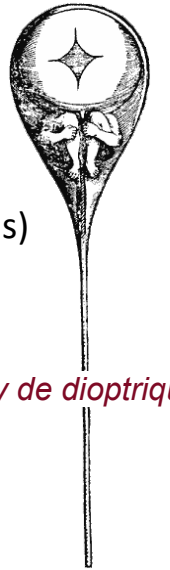
Un contexte philosophique…différent !

➡Théorie de la préformation

- Ovisme (l'ovule contient un être complet) versus Animalculisme (le spermatozoïde (Antoni van Leeuwenhoek, 1677) contient un homonculus)
- Dieu a créé dès l'origine tous les êtres vivants …jusqu'à la fin des temps (théorie préformiste)

➡Théorie de l'épigenèse

- Développement de l'individu à partir d'une forme simple via des étapes successives de modification (Aristote)
- Finalement acceptée dans la 2e moitié du XIXe siècle

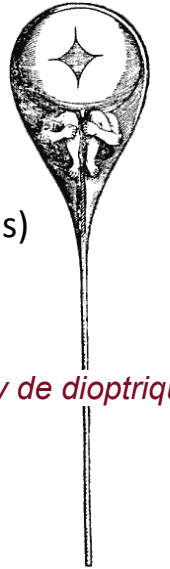


N. Hartsoeker, *Essay de dioptrique*, J. Anisson, Paris, 1694

Un contexte philosophique…différent !

➡Théorie de la préformation

- Ovisme (l'ovule contient un être complet) versus Animalculisme (le spermatozoïde (Antoni van Leeuwenhoek, 1677) contient un homonculus)
- Dieu a créé dès l'origine tous les êtres vivants …jusqu'à la fin des temps (théorie préformiste)



N. Hartsoeker, *Essay de dioptrique*, J. Anisson, Paris, 1694

➡Théorie de l'épigenèse

- Développement de l'individu à partir d'une forme simple via des étapes successives de modification (Aristote)
- Finalement acceptée dans la 2e moitié du XIXe siècle

➡Génération spontanée

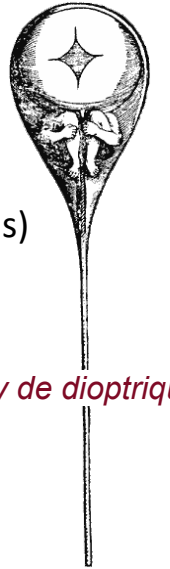
- Création de la vie à partir d'éléments inertes



Un contexte philosophique…différent !

➡Théorie de la préformation

- Ovisme (l'ovule contient un être complet) versus Animalculisme (le spermatozoïde (Antoni van Leeuwenhoek, 1677) contient un homonculus)
- Dieu a créé dès l'origine tous les êtres vivants …jusqu'à la fin des temps (théorie préformiste)



N. Hartsoeker, *Essay de dioptrique*, J. Anisson, Paris, 1694

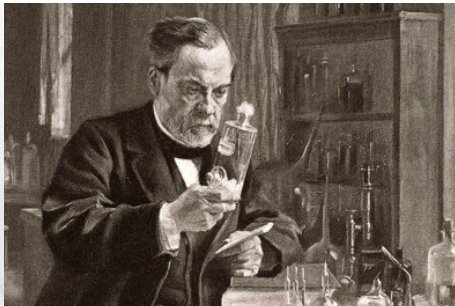
➡Théorie de l'épigenèse

- Développement de l'individu à partir d'une forme simple via des étapes successives de modification (Aristote)
- Finalement acceptée dans la 2e moitié du XIXe siècle

➡Génération spontanée

- Création de la vie à partir d'éléments inertes
- Réfutée par Pasteur fin XIXe





1882 : Walther Flemming



➡Biologiste Allemand

- 1843-1905
- Docteur en Médecine en 1876 à Rostock

➡Description microscopique des cellules

- Identifie un composant acide coloré par l'aniline (basique)
- Dénommée Chromatine, du grec χρῶμα (chrôma)=couleur

➡Condensation de la chromatine pendant la division

- Nomme la division mitose, du grec μίτος (mitos)=filament

Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung, 1882



1888 : Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz



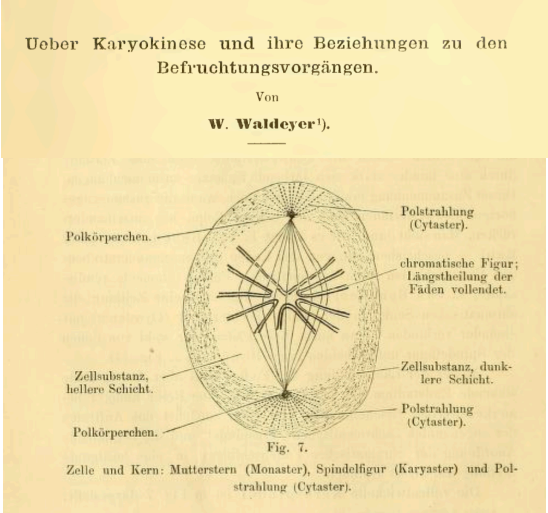
➡Anatomiste Allemand

- 1836-1921
- Docteur en Médecine en 1861 à Berlin
- Professeur Könisberg, Breslau (Wroclaw) puis Strasbourg en 1872 et Berlin en 1883

➡« Invention » du Neurone, du Chromosome

« Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu l'antre Befruchtungsvorgängen », in: *Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik*, 1888, 32 : 1-122

- Chrôma = couleur, Soma = particule
- Nom donné aux filaments de chromatine décrits par Flemming
- « …jeder (Mutter-)Faden (Chromosom), theilt sich der Länge nach in zwei (Tochter-)Fäden, je zwei aus einem Mutter-faden hervorgegangene… »



Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen.

Von

W. Waldeyer[1]).

Polkörperchen.
Polstrahlung (Cytaster).
chromatische Figur; Längstheilung der Fäden vollendet.
Zellsubstanz, hellere Schicht.
Zellsubstanz, dunklere Schicht.
Polkörperchen.
Polstrahlung (Cytaster).

Fig. 7.

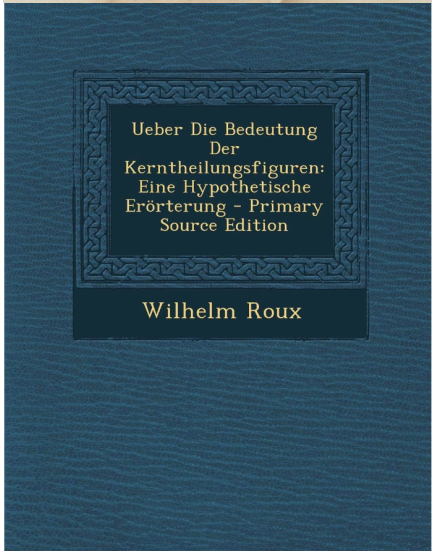
Zelle und Kern: Mutterstern (Monaster), Spindelfigur (Karyaster) und Polstrahlung (Cytaster).

Les Embryologistes

Théorie chromosomique de l'hérédité

1883 : Wilhelm Roux





➡Embryologiste

- 1850 - 1924
- travaille sur la mécanique du développement
- Dr en médecine (Université de Jena), Pr d'embryologie à Breslau (Wroclaw) puis Innsbruck et Halle

➡Théorie du développement mosaïque

- La chromatine est composée de plusieurs substances…
- partagée de façon non homogène entre les cellules filles qui deviennent donc distinctes

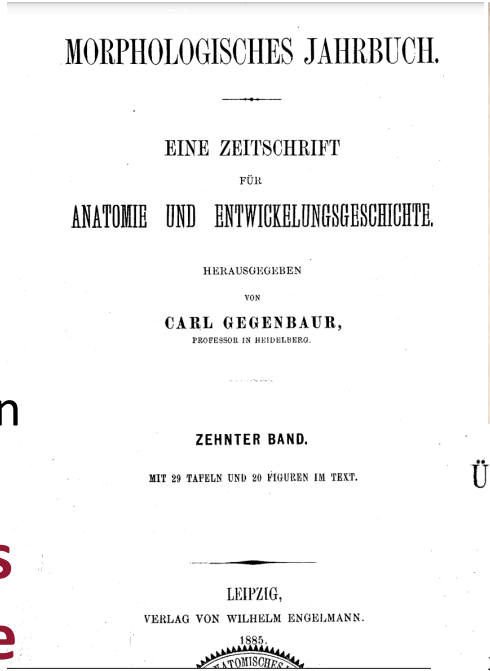
1885 : Carl Rabl

➡**Anatomiste Autrichien**

- 1853 - 1917
- Prof à l'Université Charles à Prague en 1886 puis à Leipzig en 1904

➡**Persistence des chromosomes tout au long du cycle cellulaire**

- Notion de territoire chromosomique


MORPHOLOGISCHES JAHRBUCH.

EINE ZEITSCHRIFT
FÜR
ANATOMIE UND ENTWICKELUNGSGESCHICHTE.

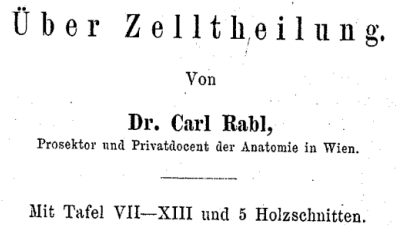
HERAUSGEGEBEN
VON
CARL GEGENBAUR,
PROFESSOR IN HEIDELBERG.

ZEHNTER BAND.

MIT 29 TAFELN UND 20 FIGUREN IM TEXT.

LEIPZIG,
VERLAG VON WILHELM ENGELMANN.
1885.

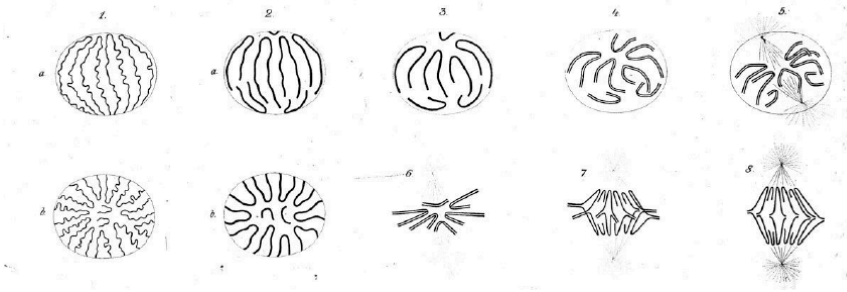



Über Zelltheilung.

Von

Dr. Carl Rabl,
Prosektor und Privatdocent der Anatomie in Wien.

Mit Tafel VII—XIII und 5 Holzschnitten.



C. Rabl, *Morphologisches Jahrbuch* **10**, (1885).

XXe siècle : le siècle de Mendel

➡Moine autrichien

- 1822 - 1884

➡Hybridation des plantes

- Publié en 1866
- 133 exemplaires
  - dont 40 achetées par Mendel





XXe siècle : le siècle de Mendel

➡Moine autrichien

- 1822 - 1884



➡Hybridation des plantes

- Publié en 1866
- 133 exemplaires
  - dont 40 achetées par Mendel



➡« Redécouverte » en 1900



Hugo De Vries



Karl Correns



Erich von Tschermak



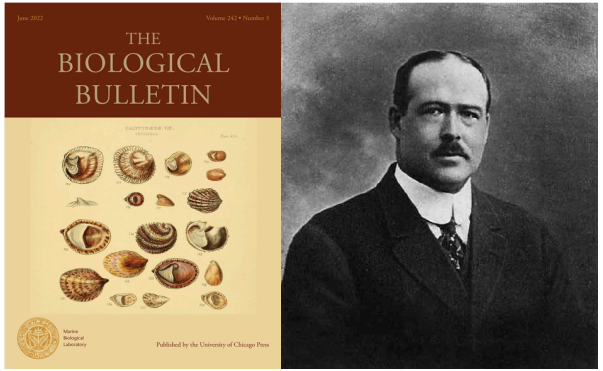
James Bateson

En 1905, crée le terme « Genetics » d'après le Grec γενετικός (Genetikos) = origine

1902 - 1903 : Walter Stanborough Sutton et Theodor Boveri

➡**Elaborent indépendamment une théorie de l'hérédité portée par les chromosomes**

- Walter Stanborough Sutton (1877 - 1916) : médecin américain, étudie la méiose chez les sauterelles
  - Réduction par deux du nombre de chromosomes dans les gamètes
  - « …the association of paternal and maternal chromosomes in pairs and their subsequent separation during the reduction division...may constitute the physical basis of the Mendelian law of heredity. »
  - « …. The chromosomes are the bases of definite hereditary characters … »



THE CHROMOSOMES IN HEREDITY.



W. S. Sutton, *The Biological Bulletin* **4**, 231 (1903).

1902 - 1903 : Walter Stanborough Sutton et Theodor Boveri

➡**Elaborent indépendamment une théorie de l'hérédité portée par les chromosomes**

- Theodor Boveri (1862 - 1915) : Biologiste allemand, étudie le développement embryonnaire de l'oursin
  - …double fécondation d'un oeuf -> embryon avec un nombre variable de chromosomes
  - …Seuls ceux porteurs du nombre correct de 36 se développent normalement
  - « …a specific assortment of chromosomes is responsible for normal development, and this can mean only that the individual chromosomes possess different qualities. »



Boveri T. Über die Befruchtungs- und Entwicklungsfähigkeit kernloser Seeigel -Eier und über die Möglichkeit ihrer Bastardirung. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 1895;2:394–443

Les généticiens

Dénombrement des chromosomes

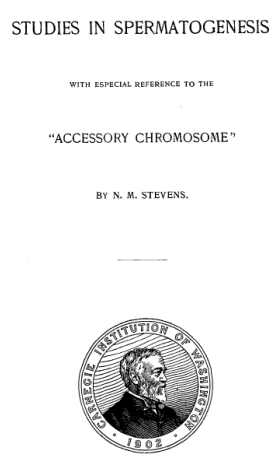
1905 : Nettie Maria Stevens

➡Généticienne

- 1861 - 1912
- Découverte d'un contenu chromosomique différent chez les mâles et les femelles de plusieurs insectes
- Rôle du chromosome Y (Accessory chromosome) dans le déterminisme du sexe
  - sperme avec un grand chromosome donne des femelles
  - sperme avec le petit chromosome donne des mâles



STEVENS.

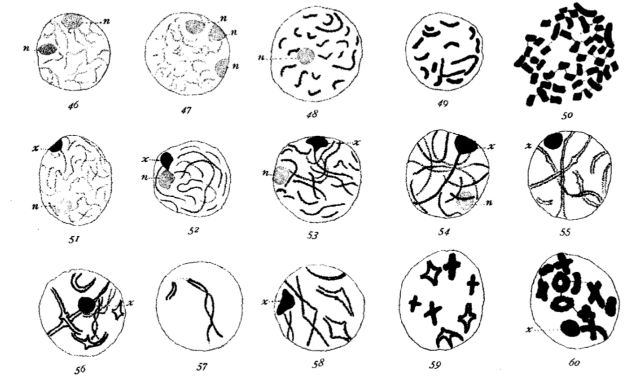


STUDIES IN SPERMATOGENESIS

WITH ESPECIAL REFERENCE TO THE

"ACCESSORY CHROMOSOME"

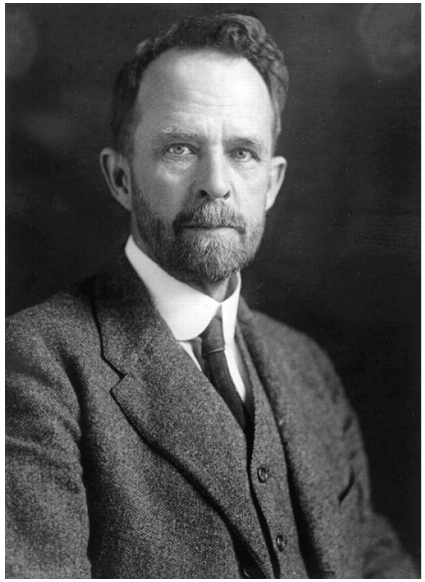
BY N. M. STEVENS.



1915 : Thomas Hunt Morgan

➡Embryologiste généticien

- 1866 - 1945
- Pr de zoologie expérimentale à l'Université Columbia (New York) puis au CalTech à Pasadena.
- Modèle = Drosophila melanogaster
- Confirmation des Lois de Mendel : les facteurs mendéliens (= gènes) sont disposés de façon linéaire sur les chromosomes
- **Prix Nobel de Médecine en 1933** : rôle des chromosomes dans l'hérédité





T. H. Morgan, A. H. Sturtevant, H. J. Muller, C. B. Bridges, *The mechanism of Mendelian Heredity* (H. Holt and Company, New York, 1915), pp. 292.

L'ADN, support de l'hérédité

➡Transfert d'information

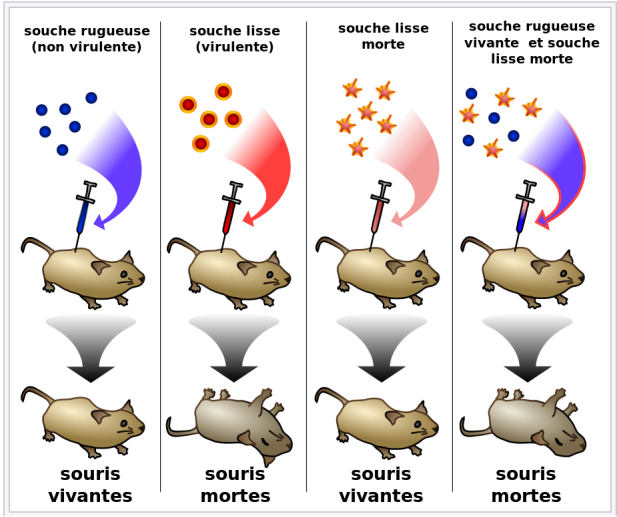
- 2 Souches pneumocoque
  - rugueuse non virulente
  - lisse virulente

➡1928

- Griffith : Co injection souche vivante ± morte

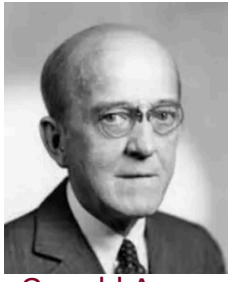
➡1944

- Avery : Co injection souche vivante + acides nucléiques





Frederick Griffith
(1877 - 1941)



Oswald Avery
(1877 - 1955)

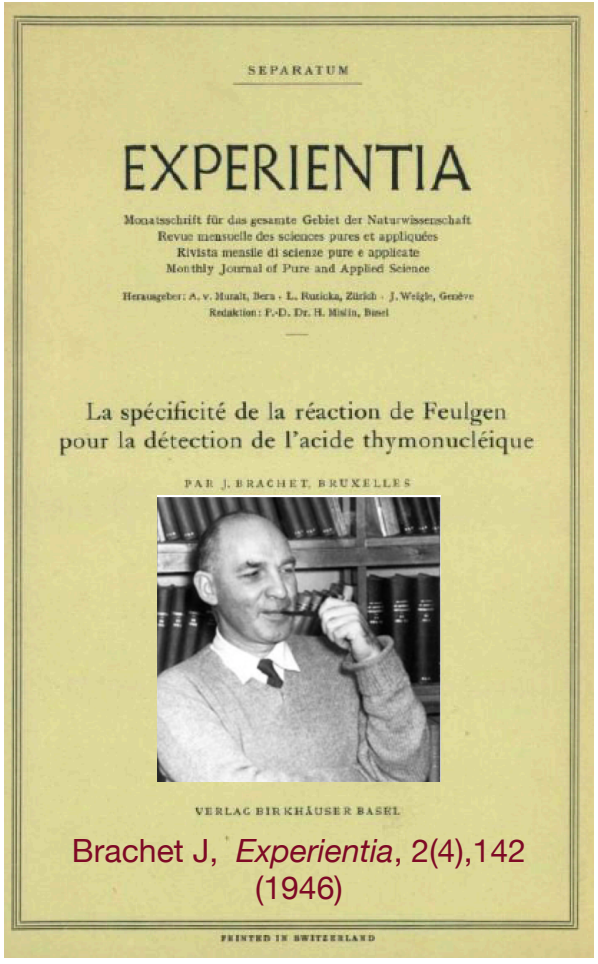
1946 : Jean Brachet

➡**Embryologiste, biochimiste Belge**

- 1909 - 1988
- Chaire de Morphologie animale à l'Université Libre de Bruxelles
- Un des fondateurs de la biologie moléculaire

➡ **L'acide thymonucléique (=ADN) est un composant de la chromatine**

- … « Ces résultats suggèrent que la basophilie de la chromatine est due, non pas à la chromosomine, mais à l'acide thymonucléique. »…
- Les chromosomes, via l'ADN, sont bien le support de l'hérédité


SEPARATUM

EXPERIENTIA

Monatsschrift für das gesamte Gebiet der Naturwissenschaft
Revue mensuelle des sciences pures et appliquées
Rivista mensile di scienze pure e applicate
Monthly Journal of Pure and Applied Science

Herausgeber: A. v. Muralt, Bern · L. Ruzicka, Zürich · J. Weigle, Genève
Redaktion: F.-D. Dr. H. Mislin, Basel

La spécificité de la réaction de Feulgen pour la détection de l'acide thymonucléique

PAR J. BRACHET, BRUXELLES

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Brachet J, *Experientia*, 2(4),142 (1946)

PRINTED IN SWITZERLAND

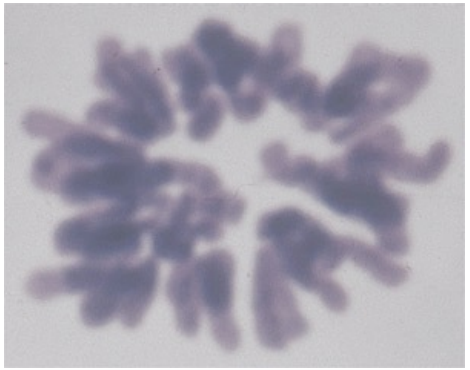
Quel est le nombre exact de chromosomes ?

➡**24 ? 32 ? 47 ? 48 ?**

- Flemming 1882, 1898
- Wilcox 1900
- de Winiwarter 1912
- Painter 1921, 1923

➡**Homme 47, Femme 48 ?**







Hans de Winiwarter (1875 - 1949)

1923 : Theophilus Painter



- **Zoologiste, généticien**
  - 1889 - 1969
- **Nombre « officiel » : 48**
  - Nombre identique pour les différentes « races »

K. Oguma, S. Kakino, *Journal of Genetics* **26**, 239 (1932).

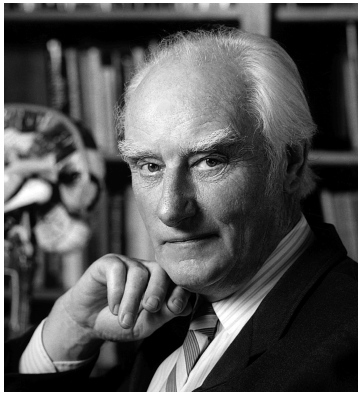
Species	Diploid
Man"	24 som
Man" (American, Negro, Mexican, Indian)	48 spg 48 ♂ som 48 ♀ som
Man" (Japanese)	47 spg
Man" (Japanese)	48 spg



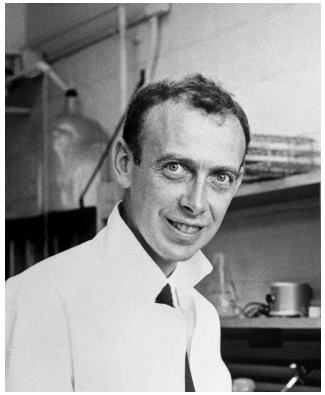
PLATE I

The magnification of all figures of this plate is the same.

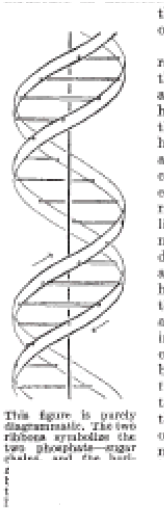
1953 : structure de l'ADN



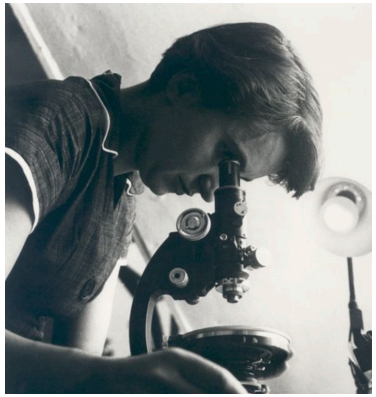
Francis Harry Compton Crick
(1916 - 2004)



James Dewey Watson
(1928 -)



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate—sugar chains, and the hori-



Rosalind Franklin
(1920 - 1958)



Maurice Hugh Frederick Wilkins
(1916 - 2004)



Prix Nobel 1962

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

[1] Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).
[2] Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).
[3] Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).
[4] Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik.* (*Stockholm*), **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

is a residue on each chain every 3·4 A. in the *z*-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 A. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 A. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other

1955: Darlington & Haque

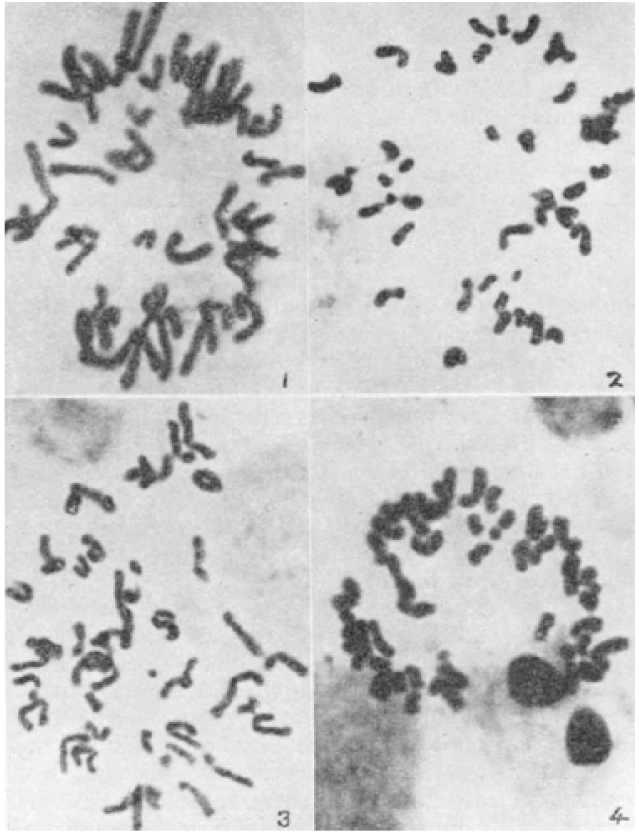
LETTERS TO THE EDITORS

The Editors do not hold themselves responsible for opinions expressed by their correspondents. No notice is taken of anonymous communications

Chromosomes of Monkeys and Men

CHROMOSOME numbers have been recorded in very few species of primates. All observations have been on the male, the heterozygous sex. The following are the more serious references:

OLD WORLD PRIMATES			
Homo sapiens	European and Negro	48	Painter[1], Koller[2], La Cour[3], Hsu[4].
	Japanese	47	Oguma[5].
Pan calvus	Chimpanzee	*c.* 48	Yeager *et al.*[6]
Macacus mulatta	Rhesus macaque	48	Painter[7]
NEW WORLD MONKEY			
Cebus sp.	Capuchin monkey	54	Painter[7].



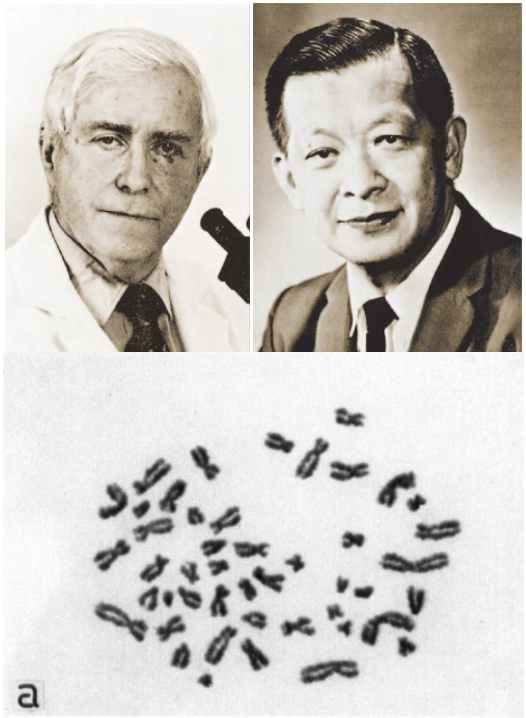
C. D. Darlington, A. Haque, *Nature* **175**, 32 (1955).

Naissance de la cytogénétique

➡**Choc hypotonique**

- Albert Levan (1905 - 1998) : botaniste et généticien suédois, cytogénétique du cancer
- Joe Hin Tjio (1919 - 2001) : Agronome indonésien, cytogénétique des plantes

➡**2n = 46**



THE CHROMOSOME NUMBER OF MAN

By *JOE HIN TJIO* and *ALBERT LEVAN*

ESTACION EXPERIMENTAL DE AULA DEI, ZARAGOZA, SPAIN, AND CANCER CHROMOSOME LABORATORY, INSTITUTE OF GENETICS, LUND, SWEDEN

J. H. Tjio, A. Levan, *Hereditas* **42**, 1 (1956).

Naissance de la cytogénétique

➡Confirmation

- Ford & Hamerton, 1956 sur des biopsies testiculaires

Naissance de la cytogénétique

➡Confirmation

- Ford & Hamerton, 1956 sur des biopsies testiculaires

➡20 ans de « perdus » …

- Découverte de l'effet des solutions hypotoniques dans les années 30
- Eleanor Slifer (1900 - 1986) : Slifer, E. H. Insect development: VI. The behavior of grasshopper embryos in anisotonic, balanced salt solution. *J. Exp. Zool*. **67**, 137–157 (1934).
- P. Zhivago, B. Morosov and A. Ivanickaya. Über die Einwirkung der hypotonie auf die Zellteilung in den gewebkulturen des embryonalen Herzens. *C.R. Acad. Sci. URSS* **3**, 385-386 (1934)

Naissance de la cytogénétique

➡Les déterminants de la découverte

- La technique
  - Culture cellulaire
  - Phytohémaglutinine
  - Colchicine
  - Choc hypotonique

Naissance de la cytogénétique

➡Les déterminants de la découverte

- La technique
  - Culture cellulaire
  - Phytohémaglutinine
  - Colchicine
  - Choc hypotonique
- L'ouverture d'esprit
  - « oser » aller contre la théorie officielle

Naissance de la cytogénétique

➡Les déterminants de la découverte

- La technique
  - Culture cellulaire
  - Phytohémaglutinine
  - Colchicine
  - Choc hypotonique
- L'ouverture d'esprit
  - « oser » aller contre la théorie officielle



Fig. 2-5 Human chromosome preparation by Drs Eva and Yngve Melander, Lund, showing chromosomes, dated May 1954. (Courtesy of Dr Eva Melander.)

Les médecins

Développement de la cytogénétique médicale

Exploration des chromosomes en pathologie

➡Deux axes

- Déficits intellectuels / Malformations
- Cancer

➡1959 : Trisomie 21

- 47 chromosomes chez les patients atteints d'idiotie mongoloïde



OBSERVATIONS ON AN ETHNIC CLASSIFICATION OF IDIOTS.

By J. LANGDON H. DOWN, M.D., Lond.

Those who have given any attention to congenital mental lesions, must have been frequently puzzled how to arrange, in any satisfactory way, the different classes of this defect which may have come under their observation. Nor will the difficulty be lessened by an appeal to what has been written on the subject. The systems of classification are generally so vague and artificial, that, not only do they assist but feebly, in any mental arrangement of the phenomena which are presented, but they completely fail in exerting any practical influence on the subject.

The medical practitioner who may be consulted in any given case, has, perhaps in a very early condition of the child's life, to give an opinion on points of vital importance as to the present condition and probable future of the little one. Moreover, he may be pressed as to the question, whether the supposed defect dates from any cause subsequent to the birth or not. Has the nurse dosed the child with opium? Has the little one met with any accident? Has the instrumental interference which maternal safety demanded, been the cause of what seems to the anxious parents, a vacant future? Can it be that when away from the family attendant the calomel powders were judiciously prescribed? Can, in fact, the strange anomalies which the child presents, be attributed to the numerous causes which maternal solicitude conjures to the imagination, in order to account for a condition, for which any cause is sought, rather than hereditary

s 2

John Langdon Haydon Down
(1828–1896)

Trisomie 21 : lancement de la cytogénétique médicale

Raymond Turpin
(1895-1988)

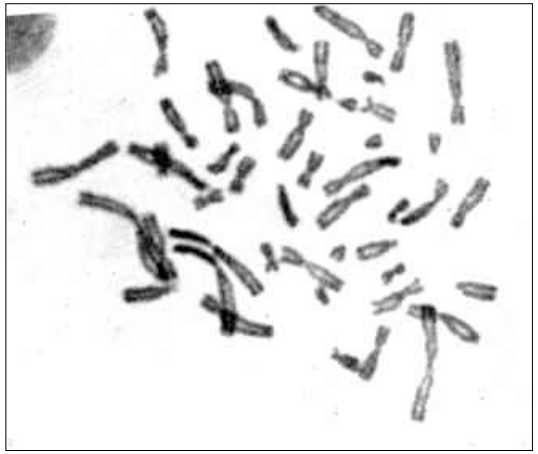


Marthe Gautier
(1925-2022)

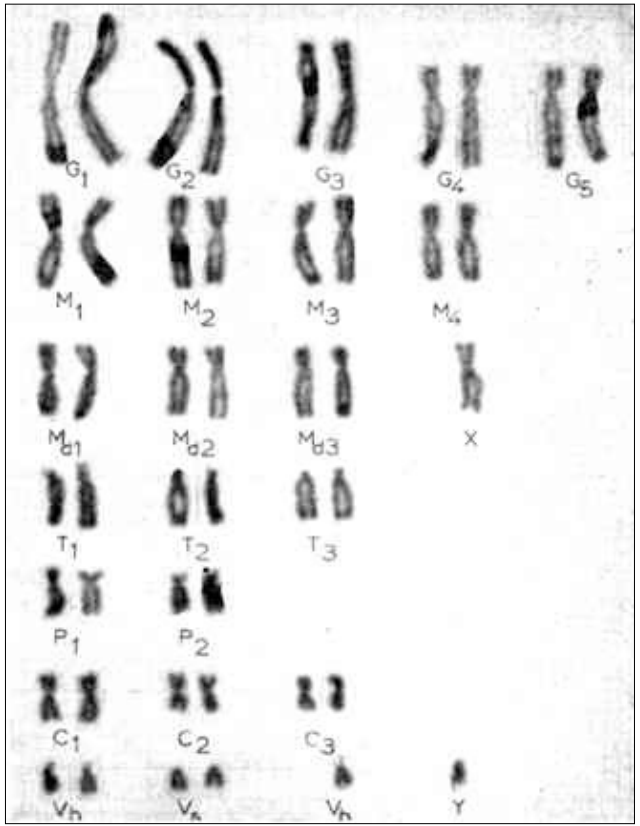


Jérôme Lejeune
(1926-1994)





Lejeune J, Gautier M, Turpin R (1959) *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebd Séances Acad Sci 248: 1721-2*



Trisomie 21 : lancement de la cytogénétique médicale



Kennedy's price, 1962

Trisomie 21 : lancement de la cytogénétique médicale

MEDECINE/SCIENCES 2009; 25: 211-4

Cinquantenaire de la trisomie 21

Retour sur une découverte

Marthe Gautier



6, rue de Douai,
75009 Paris, France.
marthe.gautier@free.fr

FORUM
HISTOIRE

« En réalité, les découvertes sont dues à des personnes en marge des groupes de chercheurs formatés. »
Pierre Laszlo

Il y a cinquante ans, j'étais cosignataire[1] de l'article *princeps* qui établissait la présence d'un chromosome surnuméraire [1] dans le syndrome individualisé par Langdon Down en 1866 et communément appelé alors en France « mongolisme ». C'était la première aberration chromosomique autosomique reconnue dans les cellules de l'espèce humaine ; elle reçut le nom de trisomie 21. Il m'a semblé historiquement intéressant d'apporter mon témoignage personnel en tant qu'acteur de cette découverte.

Rappel historique

Se situer en 1958 implique de retrouver le contexte et les certitudes de l'époque. Alors qu'il était admis depuis plusieurs décennies que l'espèce humaine possédait 48 chromosomes, J.H. Tjio et A. Levan [2] démontrent en 1956 qu'il n'y en avait que 46. Ceci affecta peu de gens – hormis quelques généticiens – et pendant longtemps le chiffre de 48 fut enseigné dans les écoles. L'étape qui paraissait simple fut suivie d'autres plus importantes nous entraînant vers la connaissance des origines de

Il avait fallu attendre 30 ans avant que ne soient transmises aux biologistes les lois génétiques des petits pois de Johan Mendel, ou frère Gregor au couvent des Augustins de Brno ; nous sommes en 1900. La même année, Nettie Stevens met en évidence l'existence des chromosomes sexuels chez un coléoptaire [3]. Vers 1910, les travaux de Morgan sur la drosophile, cette providentielle mouche du vinaigre qui se reproduit très vite et présente des chromosomes géants, inaugurent les débuts de la cytogénétique [4]. S'il n'y avait eu l'attitude d'Alexis Carrel (Prix Nobel en 1912) pendant la période de l'Occupation [5], son expérience des cultures cellulaires eût pu être alors largement utilisée. Mais, une longue suite d'erreurs et d'échecs découragea les chercheurs. Et ce n'est qu'en 1949, et uniquement sur les cellules d'épiphyse de chat, que Barr et Bertram [6] découvrent l'existence d'un corpuscule dans le noyau des femelles ; il s'agissait en fait d'un phénomène général qui signait la présence de deux chromosomes X. L'explication cytologique (lyonisation) en revint à Mary Lyon [7]. Le simple frottis de la muqueuse buccale permit alors d'aborder les diagnostics des états intersexués.

La découverte de la trisomie 21, telle que je l'ai vécue…



Trisomie 21 : lancement de la cytogénétique médicale



FORUM HISTOIRE





Légion d'honneur, 2014

Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

➡1959

- Confirmation de la trisomie 21 (Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Strong JA (1959) The somatic chromosomes in mongolism. The Lancet 1(7075): 710)
- Syndrome de Klinefelter -> XXY (Jacobs PA, Strong JA (1959) A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature: 183:302-30)
- Syndrome de Turner Syndrome -> 45,X (Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH (1959) A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). The Lancet 1 (7075): 711-13)

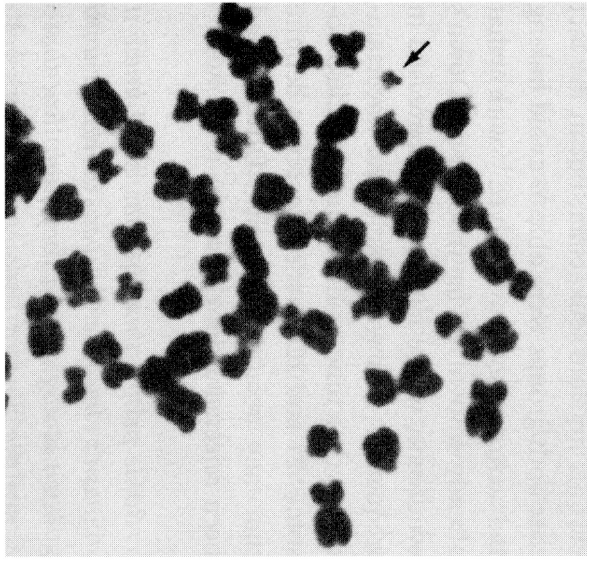
➡1960

- Trisomie 13 -> syndrome de Patau (Patau K, Smith DW, Thermane E, Inhorn SL, Wagner HP (1960) Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. The Lancet 1 (7128): 790-3)
- Trisomie 18 -> syndrome d'Edwards (Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH (1960) A new trisomic syndrome. The Lancet 1(7128):787-90)

Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

➡1960 : Cytogénétique du cancer

- Philadelphia chromosome in CML (Nowel PC, Hungerford DA (1960) Chromosome studies on normal and leukemic human lymphocytes. J Natl Cancer Inst 25:85-109)



Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

➡Diagnostic prénatal

- Amniocentèse

> Lancet 1966, 19:363

Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells

M W Steele, W R Breg Jr

> Am J Obstet Gynecol 1967, 99:796

Intrauterine diagnosis and management of genetic defects

C B Jacobson, R H Barter

- Biopsie de Villosités choriales

> Bulletin of the European Society of Human Genetics 1969 23,47

Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extra embryonic membranes.

N Hahnemann, J Mohr

Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

➡**Première méthode d'analyse pan-génomique**

- Cartographie du génome

Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

- **Première méthode d'analyse pan-génomique**
  - Cartographie du génome
- **Anomalies chromosomiques**
  - de nombre, de structure
  - équilibrées, déséquilibrées

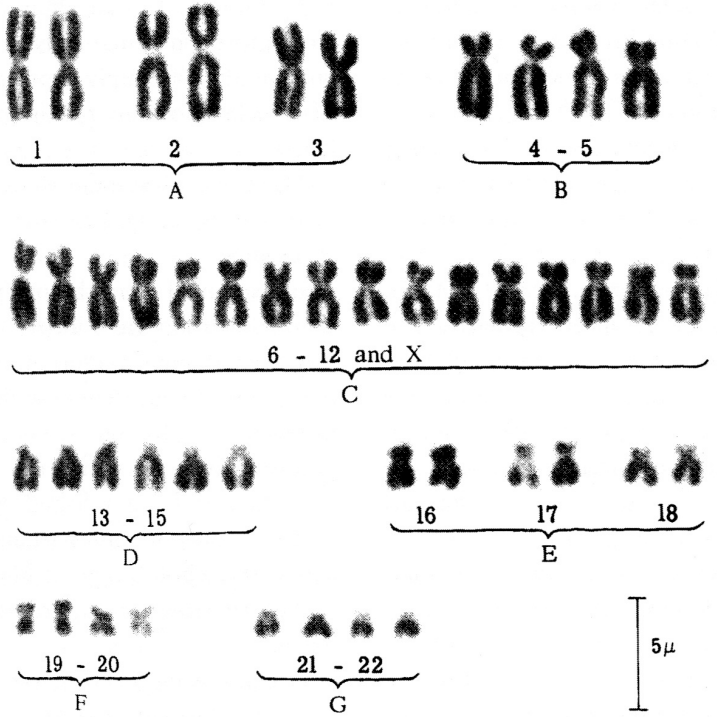
Le premier « âge d'or » de la Cytogénétique

- **Première méthode d'analyse pan-génomique**
  - Cartographie du génome
- **Anomalies chromosomiques**
  - de nombre, de structure
  - équilibrées, déséquilibrées
- **Découverte de nouveaux concepts**
  - Mosaicisme
  - Non disjonction méiotique
  - Ségrégation des anomalies de structure
  - Effet de dosage génique dans les aneuloïdies
  - Corrélation génotype - phénotype

Un besoin de nomenclature unifiée

➡Denver 1960

- Critères de classement des chromosomes



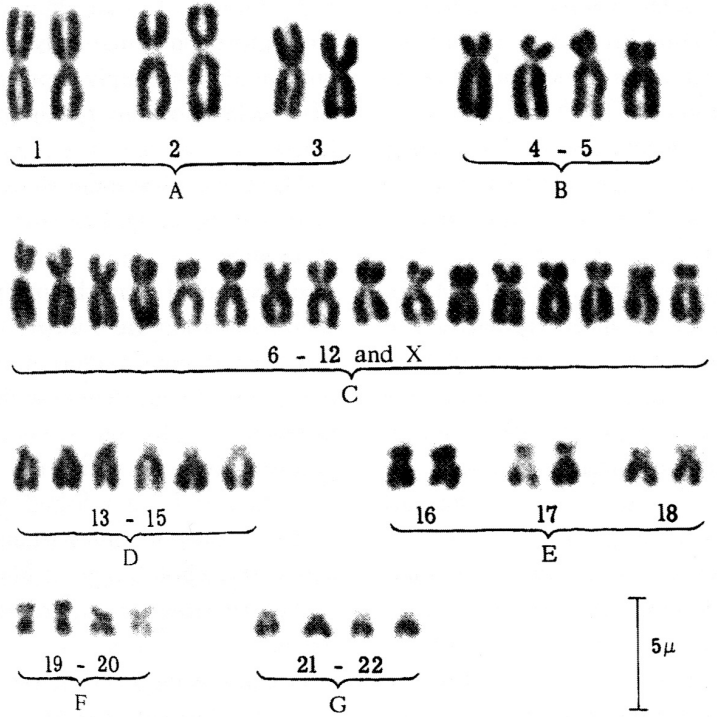
Un besoin de nomenclature unifiée

➡Denver 1960

- Critères de classement des chromosomes

➡Chicago 1966

- Bras court = p (petit) (Lejeune)
- Bras long ... q (...o, p, q, r, s...)



Les cytogénéticiens

Des révolutions technologiques successives

Le challenge : une méthode d'identification précise des chromosomes

➡L'autoradiographie

- incorporation de nucléotides isotopiques en fonction du cycle cellulaire

› Cytogenetics. 1963;2:175-93. doi: 10.1159/000129778.

DNA REPLICATION PATTERNS OF HUMAN CHROMOSOMES

W SCHMID **1963**

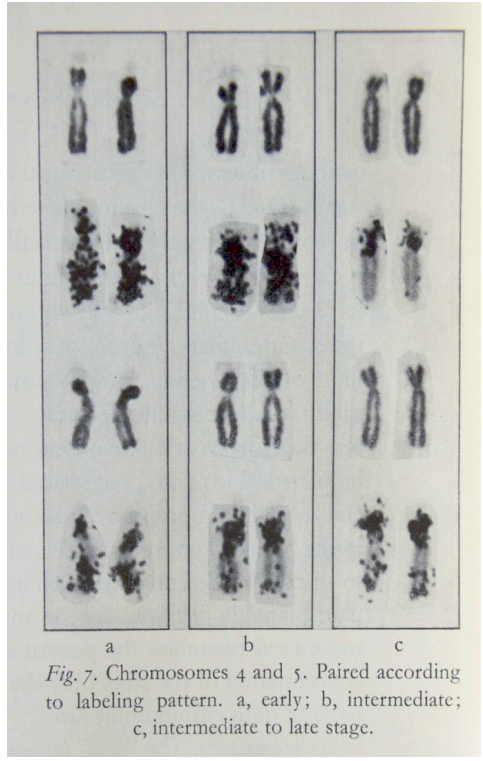


Fig. 7. Chromosomes 4 and 5. Paired according to labeling pattern. a, early; b, intermediate; c, intermediate to late stage.

ACADEMIC PRESS

Human Chromosome Methodology

1965, Pages 91-110



Autoradiography of Human Chromosomes

WERNER SCHMID, JOHN D. CARNES

Années 70 : le banding



Torbjörn Oskar Caspersson
(1910-1997)

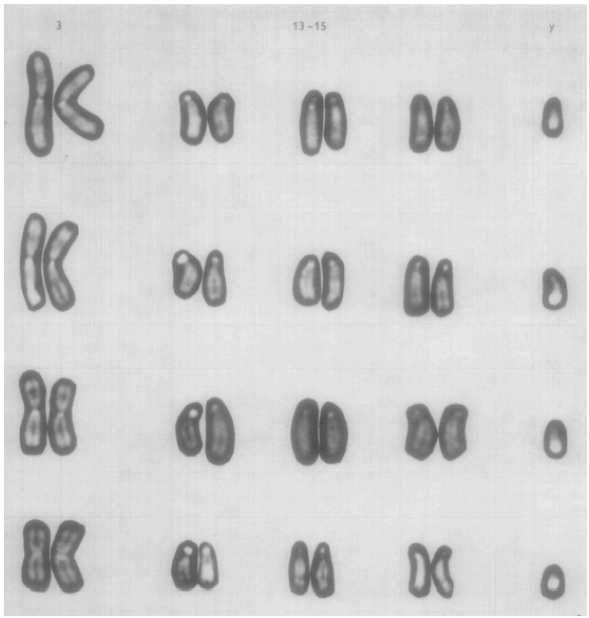


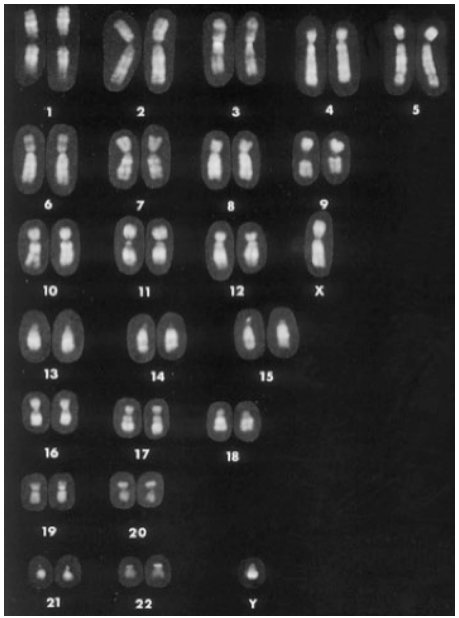
Lore Zech
(1923-2013)

Moutarde de Quinacrine

Bandes Q

1970 : *Differential Binding of Alkylating Fluorochromes in Human Chromosomes*





T Caspersson, L Zech, C Johansson, *Exp. Cell Res.* ***60****, 315* (1970).

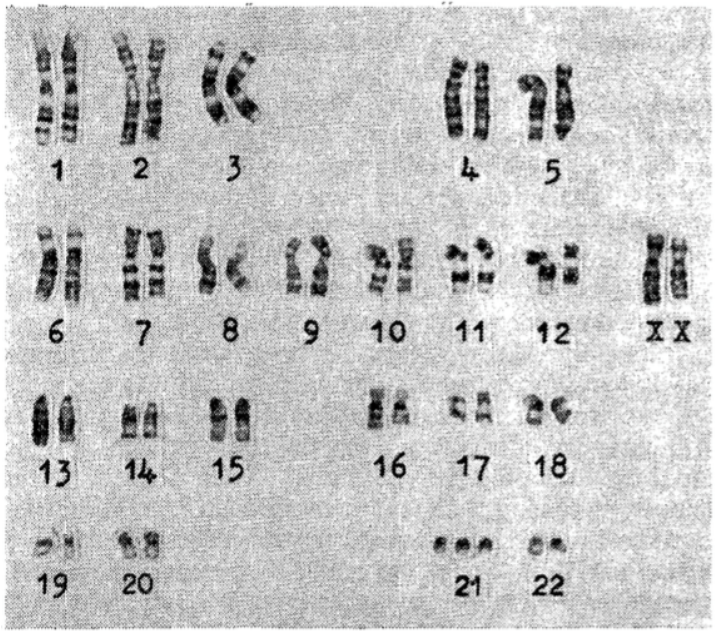
Années 70 : le banding



Marina Seabright
(1922 - 2007)

Bandes G

1971 : *A rapid banding technique for human chromosomes.*



M. Seabright, *Lancet* **2**, 971 (1971).

Années 70 : le banding



Bernard Dutrillaux

1971 : *Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain*

Bandes R



Jérôme Lejeune
(1926-1994)

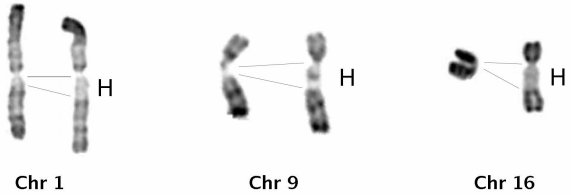


B Dutrillaux, J Lejeune, *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* **272**, 2638 (1971).

Apport des bandes chromosomiques

➡**Identification précise des chromosomes de même morphologie**

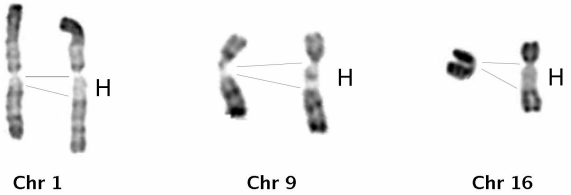
- Mise en évidence des premiers polymorphismes
  - 9qh+, inv(9)



Apport des bandes chromosomiques

➡**Identification précise des chromosomes de même morphologie**

- Mise en évidence des premiers polymorphismes
  - 9qh+, inv(9)



➡**Localisation précise des points de cassure**

- Diagnostic précis des anomalies de structure
- Identification de nouveaux syndromes chromosomiques

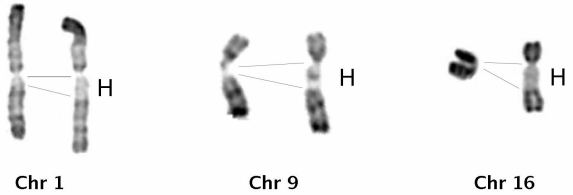
➡**Mise en évidence de points de cassure récurrents en hémato cancéro**

- Nouvelles théories sur la tumorigenèse (clonalité, gènes impliqués)

Apport des bandes chromosomiques

➡Identification précise des chromosomes de même morphologie

- Mise en évidence des premiers polymorphismes
  - 9qh+, inv(9)



➡Localisation précise des points de cassure

- Diagnostic précis des anomalies de structure
- Identification de nouveaux syndromes chromosomiques

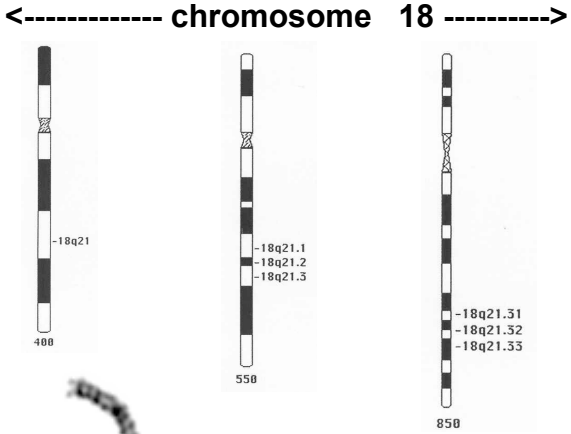
➡Mise en évidence de points de cassure récurrents en hémato cancéro

- Nouvelles théories sur la tumorigenèse (clonalité, gènes impliqués)

➡Nouvelles connaissances sur la structure des chromosomes

- Bandes G riches en AT : Bandes R riches en GC
- Télomères riches en GC
- ADN répété au niveau des centromères

Une technique poussée à bout : la haute résolution



➡**Yunis 1976**

- Synchronisation des cultures pour obtenir des prométaphases
- Identification de sous bandes

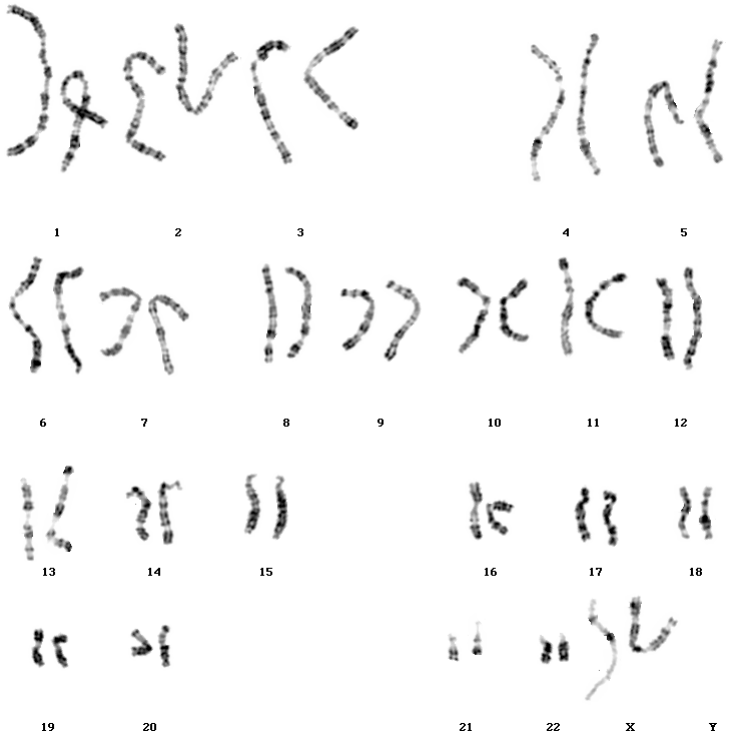


Band level	300	400	500	550	650	1000
Resolution (Mb)	>30	20	10	5	3	1-2

Technique de haute résolution

➡**Jusqu'à 1000 bandes / génome haploïde**

- Meilleure définition des points de cassure
- Identification des premiers réarrangements cryptiques
  - del(15)(q11q13)
  - del(17)(p13.3)



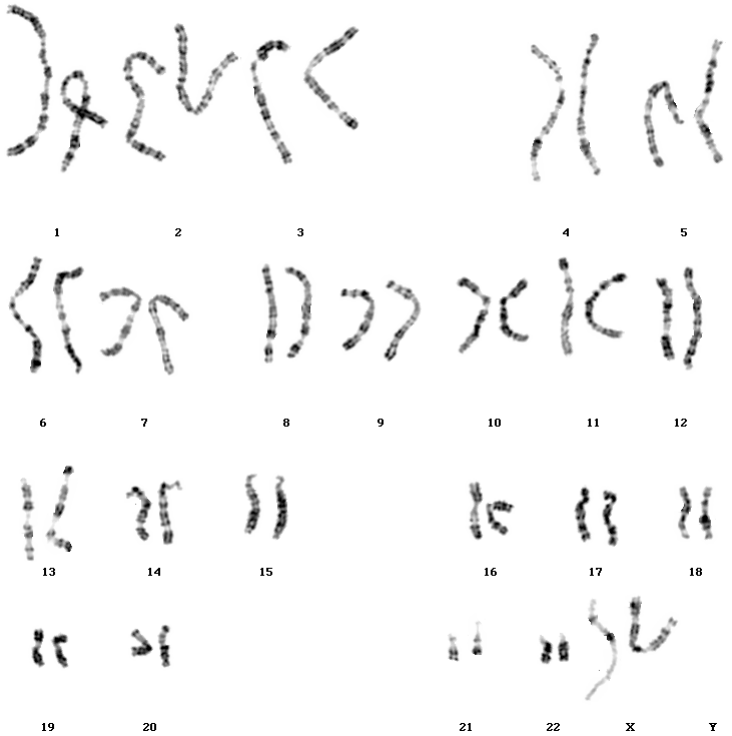
Technique de haute résolution

➡**Jusqu'à 1000 bandes / génome haploïde**

- Meilleure définition des points de cassure
- Identification des premiers réarrangements cryptiques
  - del(15)(q11q13)
  - del(17)(p13.3)

➡**Physiologie de la réplication**

- Réplication des bandes R en début de phase S
- Réplication des bandes G ensuite



Naissance de l'ISCN : 1971

➡**Conférence de Paris**

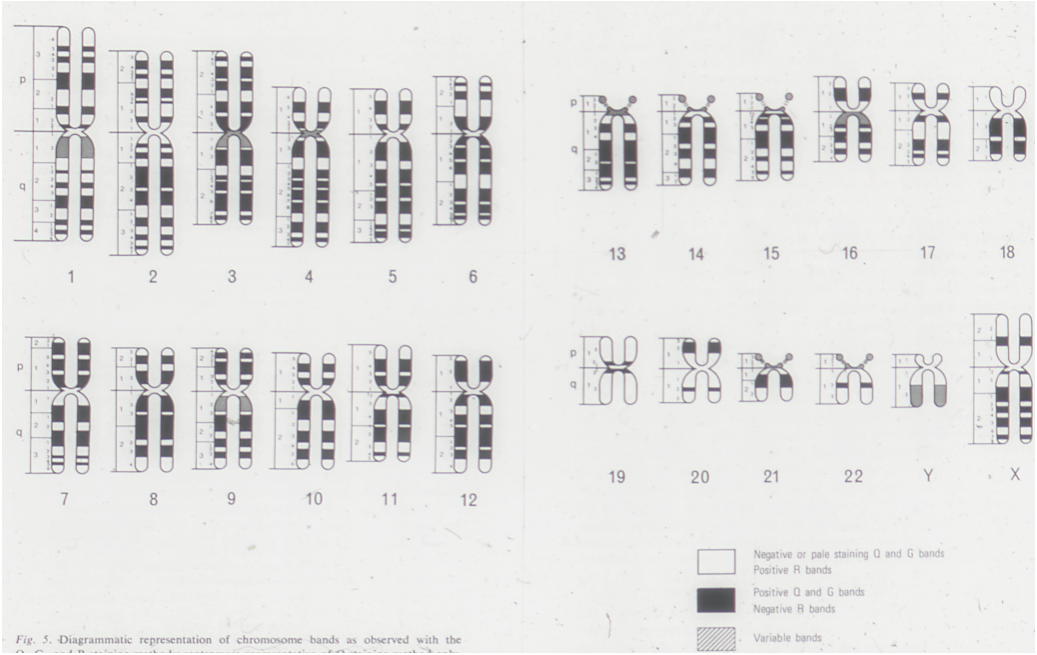


Fig. 5. Diagrammatic representation of chromosome bands as observed with the



Années 80 - 90 : La FISH

1980

Exp Cell Res. 1980 Aug;128(2):485-90. doi: 10.1016/0014-4827(80)90087-7.

A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochromelabelled RNA

J G Bauman, J Wiegant, P Borst, P van Duijn

1986

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 83, pp. 2934–2938, May 1986
Genetics

Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization

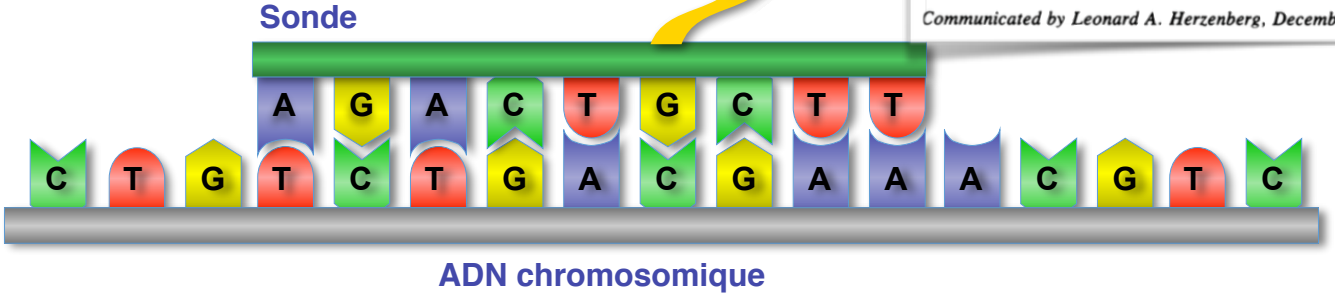
(*in situ* hybridization/biotin labeling/hybrid cells/chromosome-specific staining)

D. Pinkel, T. Straume, and J. W. Gray

Biomedical Sciences Division, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, CA 94550

Communicated by Leonard A. Herzenberg, December 16, 1985

- **Débuts de la cytogénétique moléculaire**
- **Appariement des séquences homologues**
  - Sonde marquée
  - Dénaturation de l'ADN
  - Hybridation de la sonde



Années 80 - 90 : La FISH

➡**L'hybridation in situ, une technique « ancienne »**

- sondes radioactives
- Manipulation compliquée
- Temps d'exposition prolongé
- Analyse compliquée
- Une seule sonde à la fois



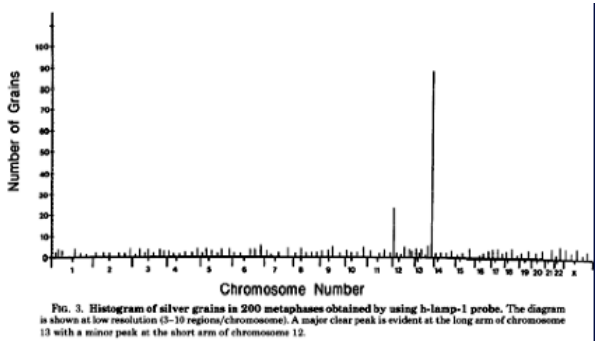


FIG. 3. **Histogram of silver grains in 200 metaphases obtained by using h-lamp-1 probe.** The diagram is shown at low resolution (3–10 regions/chromosome). A major clear peak is evident at the long arm of chromosome 13 with a minor peak at the short arm of chromosome 12.

Review > Methods Cell Biol. 1975;10:325-42. doi: 10.1016/s0091-679x(08)60744-x

125I in molecular hybridization experiments

L C Altenburg, M J Getz, G F Saunders

1975



Hybridation in situ fluorescente

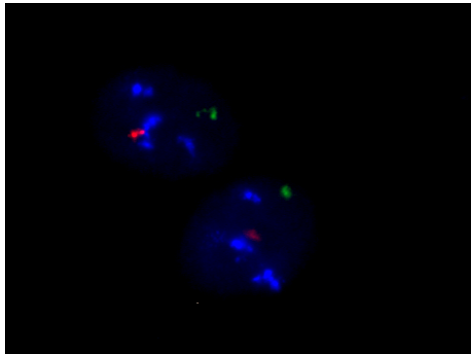
- **Appariement homologue**
  - Identification spécifique des segments chromosomiques
- **In situ: cartographie du génome**
  - Développement de techniques d'hybridation comparatives entre différentes espèces
- **Petite taille des sondes**
  - Meilleure résolution de l'analyse cytogénétique

Hybridation in situ fluorescente : une révolution diagnostique

➡Couleurs multiples

- Multi FISH

Cellules en interphase

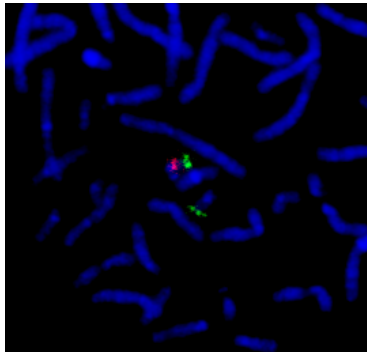


Sondes centromériques

➡Meilleure sensibilité

- anomalies cryptiques

Anomalies cryptiques

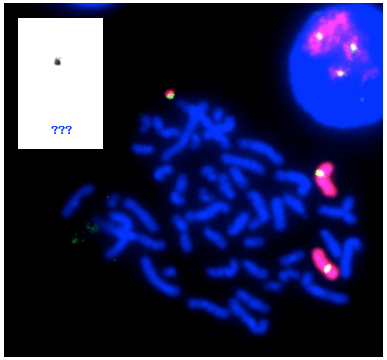


Sondes locus spécifique

➡Analyse spécifique

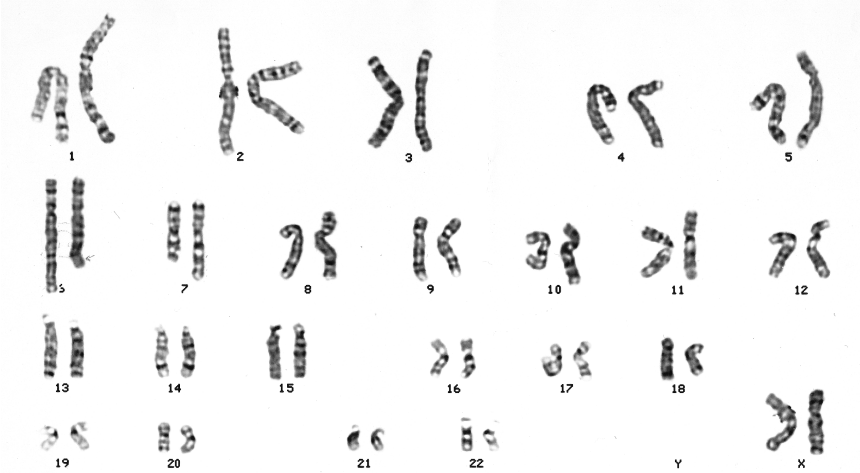
- Identification des chromosomes marqueurs

Anomalies de structure

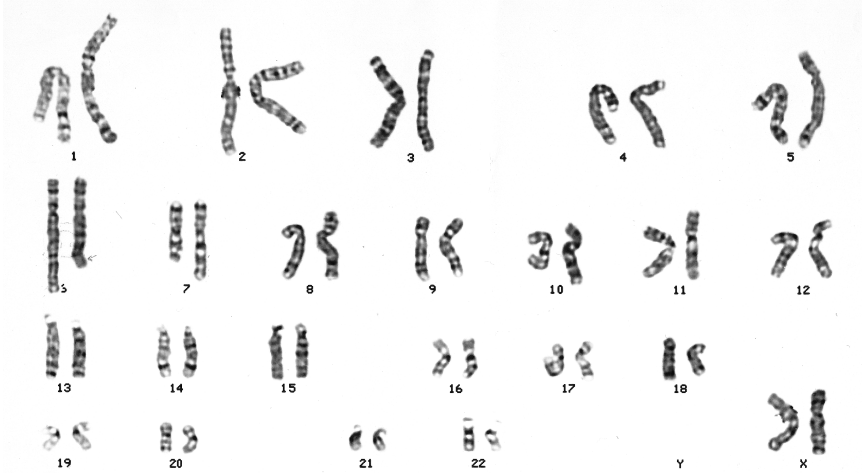


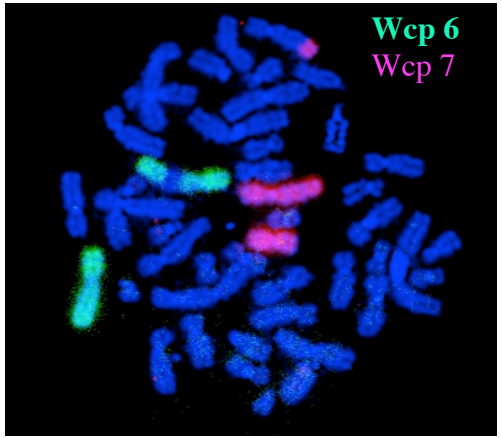
Sondes de peinture

Hybridation in situ fluorescente : erreurs d'analyse du caryotype

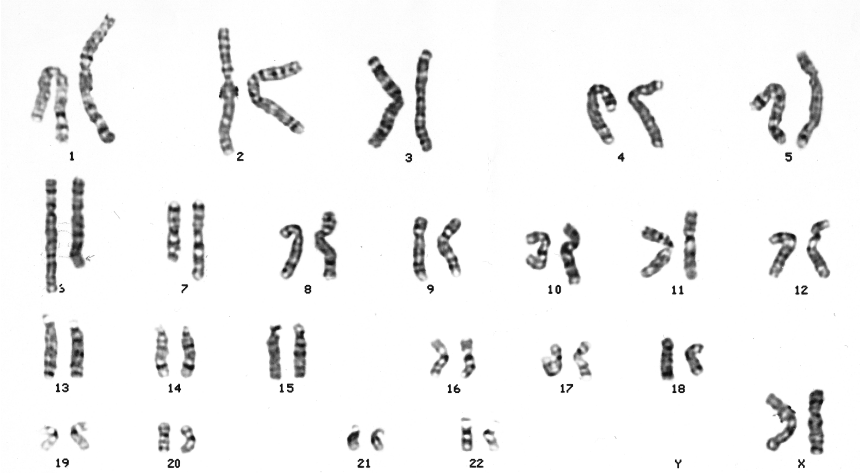


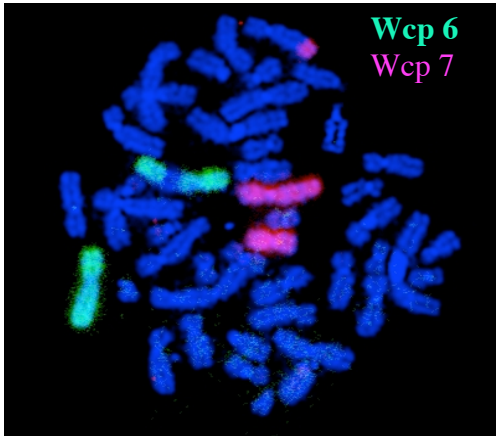
Hybridation in situ fluorescente : erreurs d'analyse du caryotype





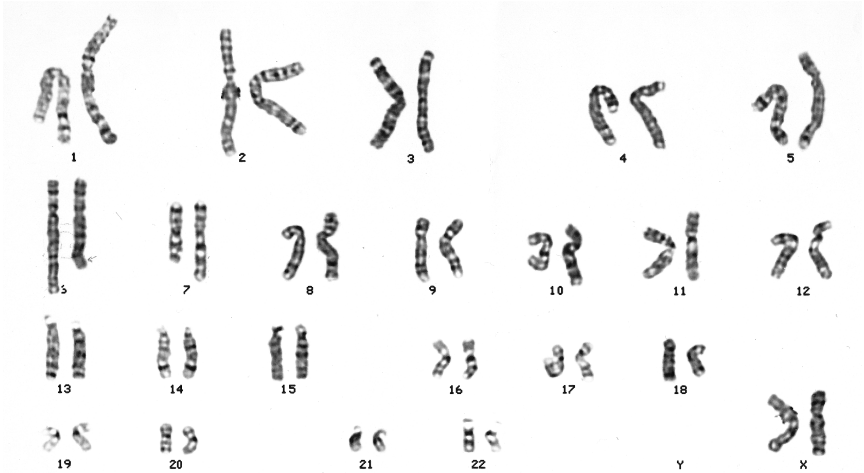
Hybridation in situ fluorescente : erreurs d'analyse du caryotype

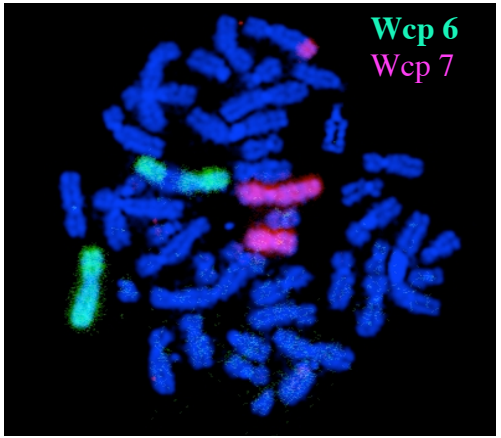




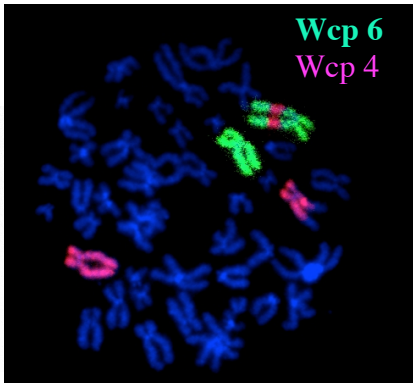


Hybridation in situ fluorescente : erreurs d'analyse du caryotype

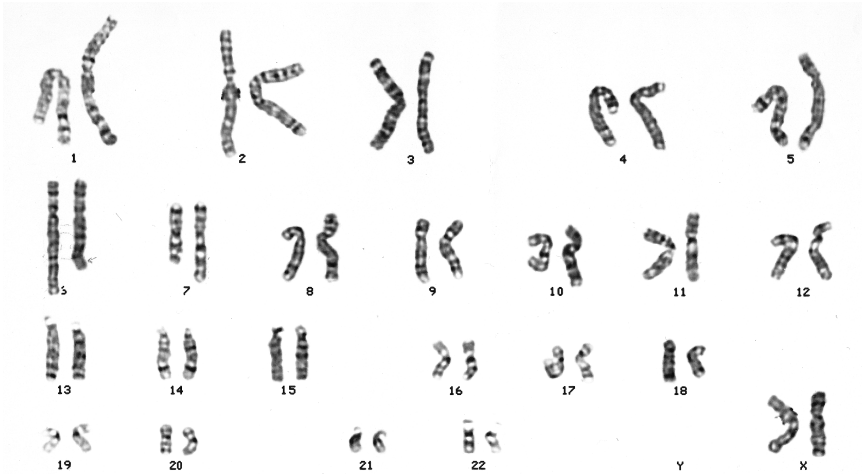


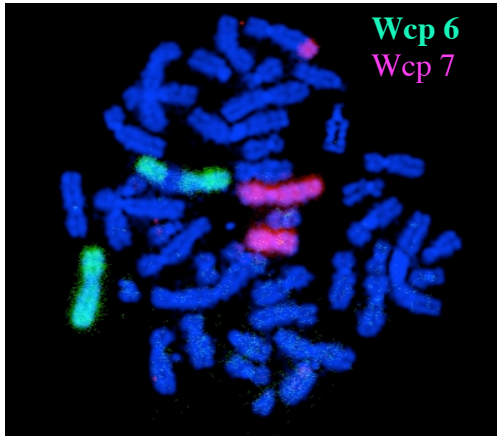




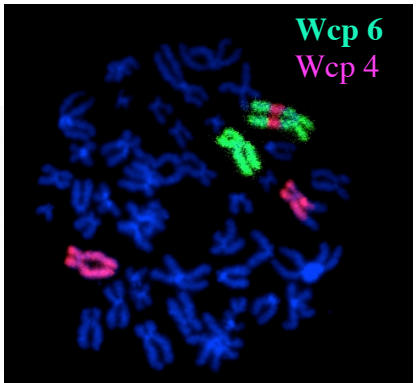


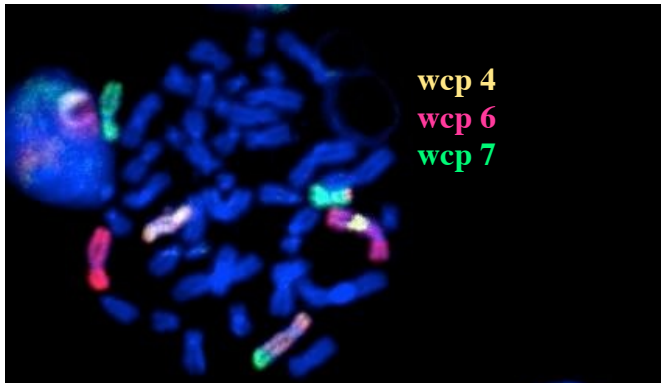
Hybridation in situ fluorescente : erreurs d'analyse du caryotype











Hybridation in situ fluorescente : analyse possible de noyaux

➡**Pas de culture**

- résultats plus rapides

➡**Analyse d'un grand nombre de cellules**

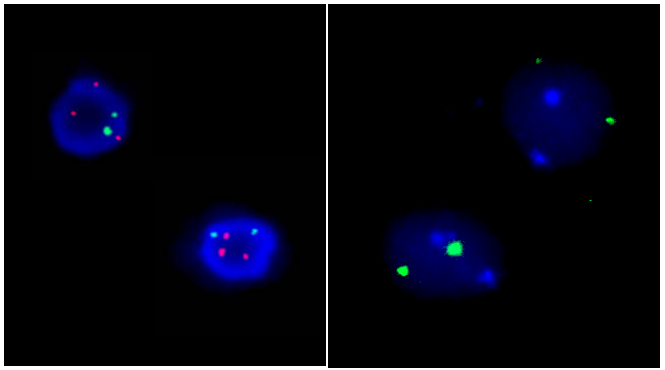
- détection de mosaïques faibles

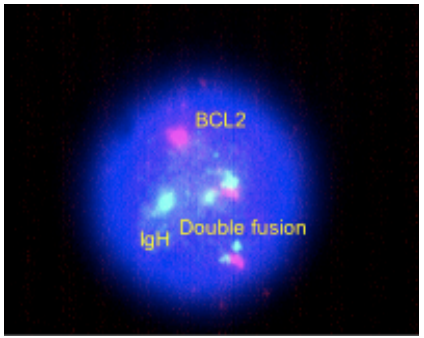
➡**Analyse de cellules tumorales**

- qui ne se divisent pas ou peu
- sur coupe histologique

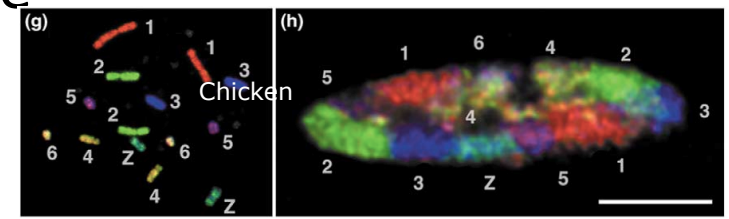
➡**Analyse des gamètes**

- Spermatozoïdes, Ovocytes
- Globules polaires





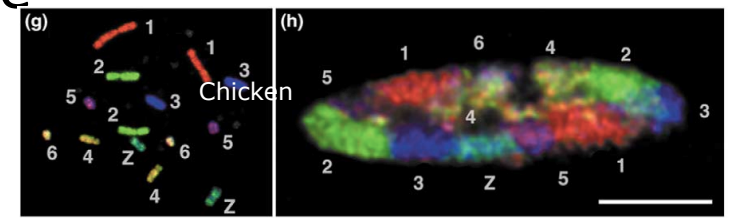
Hybridation in situ fluorescente : un nouvel outil pour la recherche



H. Tanabe *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 4424 (2002).

Hybridation in situ fluorescente : un nouvel outil pour la recherche

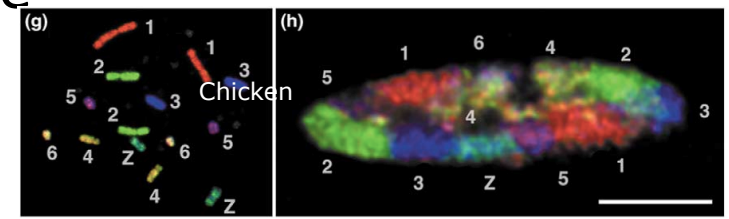
➡**Territoires Chromosomiques**



H. Tanabe *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 4424 (2002).

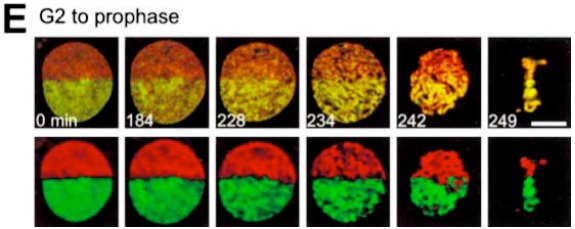
Hybridation in situ fluorescente : un nouvel outil pour la recherche

➡**Territoires Chromosomiques**



H. Tanabe *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 4424 (2002).

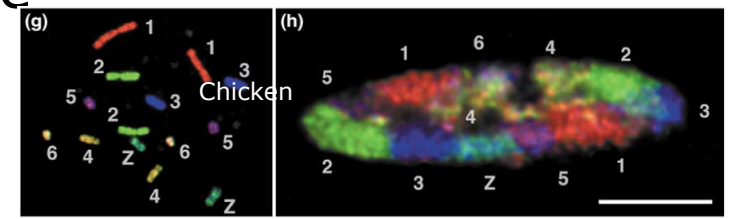
➡**Mobilité de la chromatine**



D. Gerlich *et al.*, *Cell* **112**, 751 (2003).

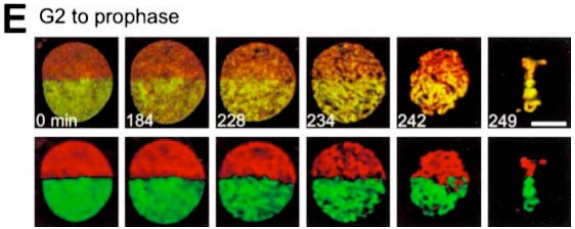
Hybridation in situ fluorescente : un nouvel outil pour la recherche

➡**Territoires Chromosomiques**



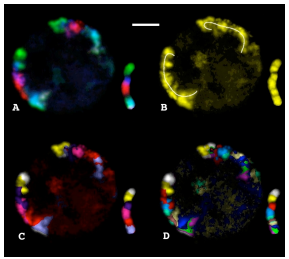
H. Tanabe *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 4424 (2002).

➡**Mobilité de la chromatine**



D. Gerlich *et al.*, *Cell* **112**, 751 (2003).

➡**Dynamique de la condensation des chromosomes**

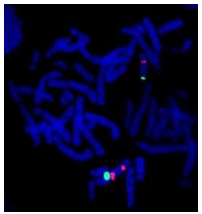


J. Lemke *et al.*, *A J Hum Genet* **71**, 1051 (2002).

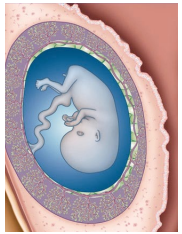
Années 90 - 2000 : avec la CGH, la FISH devient pan génome

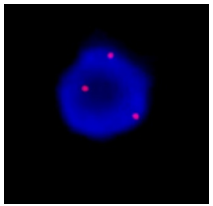
Suspicion clinique





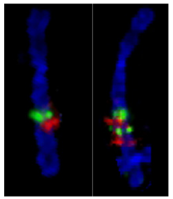
Population à risque





Suspicion cytogénétique





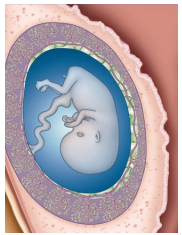
Années 90 - 2000 : avec la CGH, la FISH devient pan génome

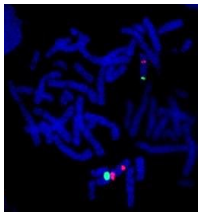
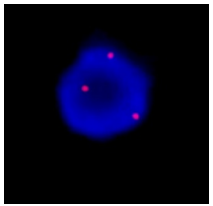
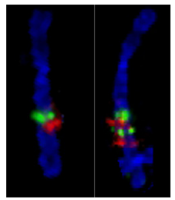
1992

Comparative Genomic Hybridization for Molecular Cytogenetic Analysis of Solid Tumors

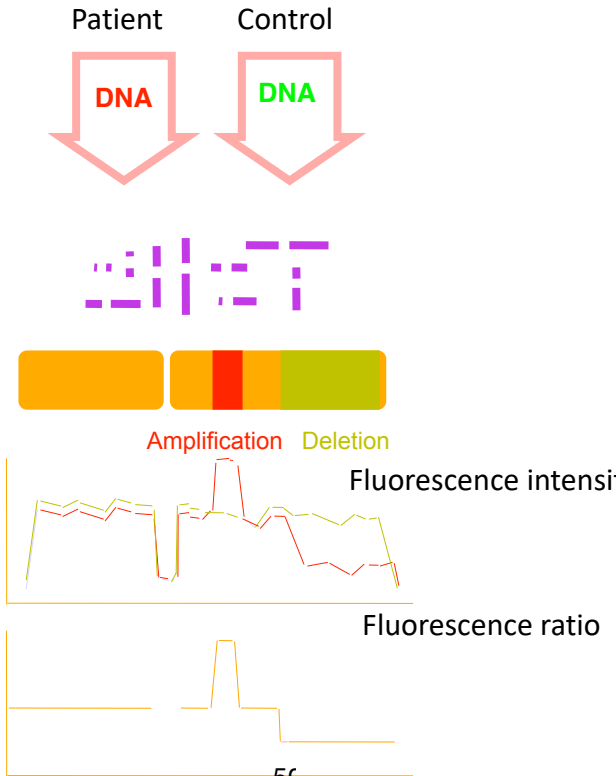
Anne Kallioniemi,* Olli-P. Kallioniemi, Damir Sudar, Denis Rutovitz, Joe W. Gray, Fred Waldman, Dan Pinkel

Suspicion clinique | **Population à risque** | **Suspicion cytogénétique**

Comparative Genomic Hybridization

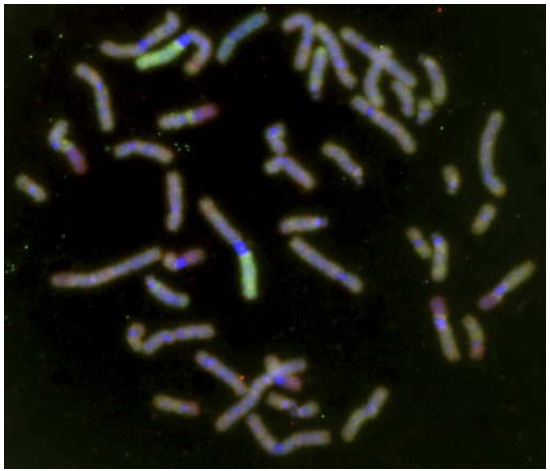


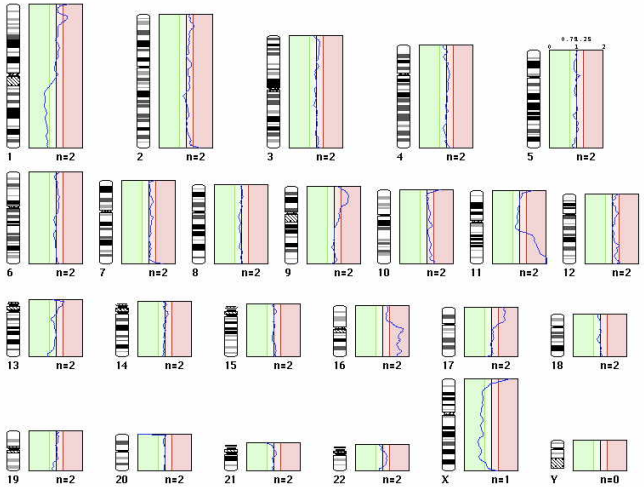
Années 90 - 2000 : avec la CGH, la FISH devient pan génome

1992

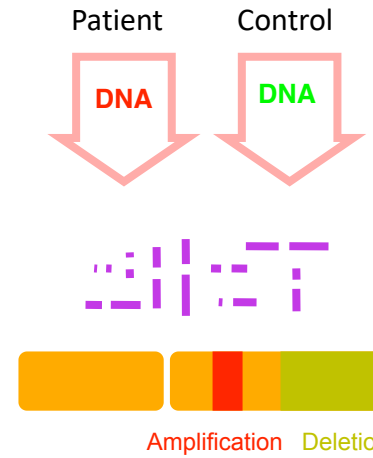
Comparative Genomic Hybridization for Molecular Cytogenetic Analysis of Solid Tumors

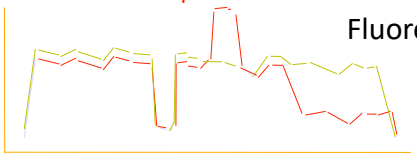
Anne Kallioniemi,* Olli-P. Kallioniemi, Damir Sudar, Denis Rutovitz, Joe W. Gray, Fred Waldman, Dan Pinkel

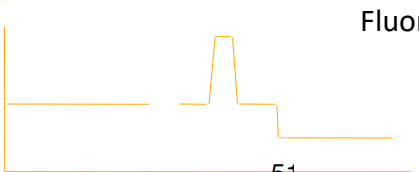




Comparative Genomic Hybridization





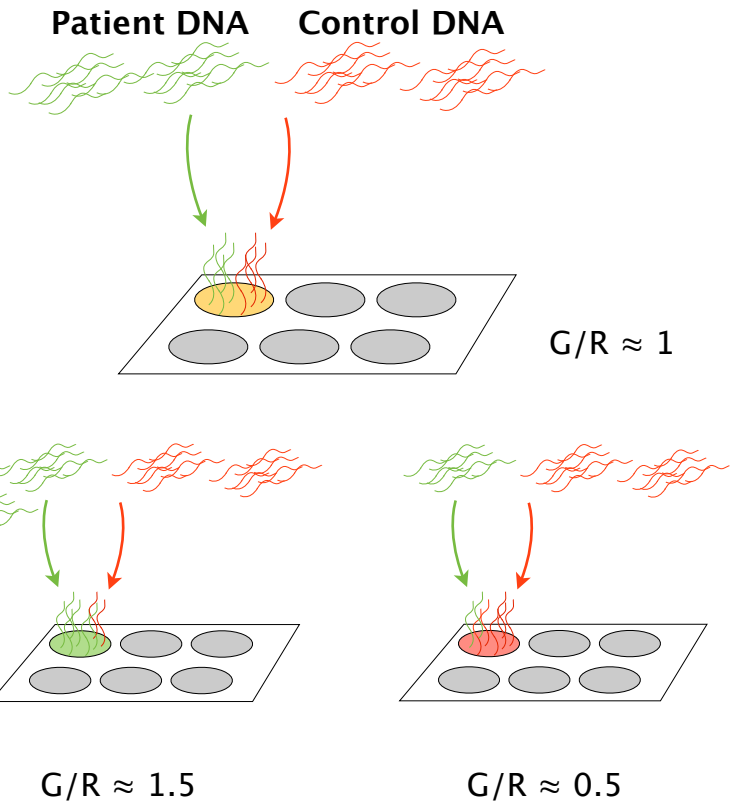


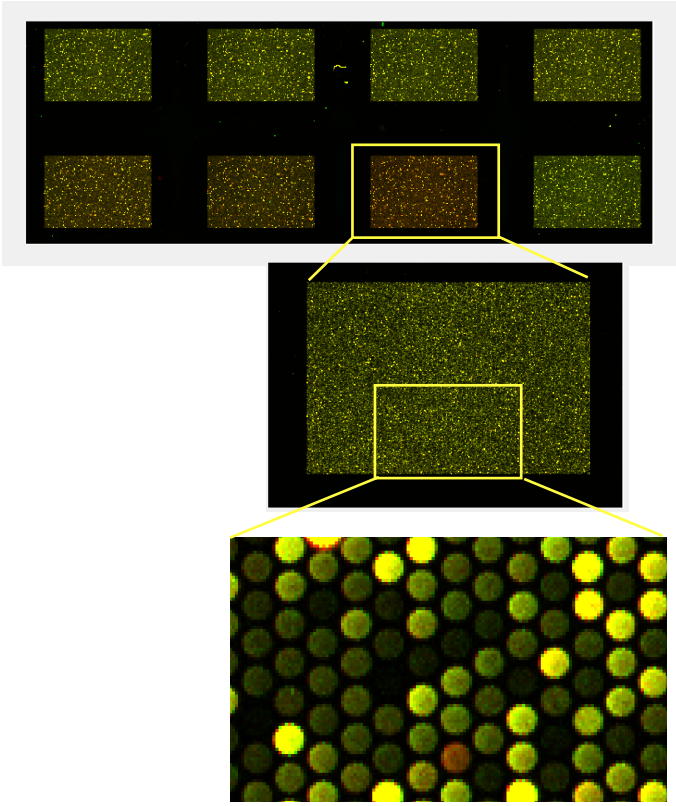
Les ingénieurs et les bio informaticiens

Développement des méthodes moléculaires

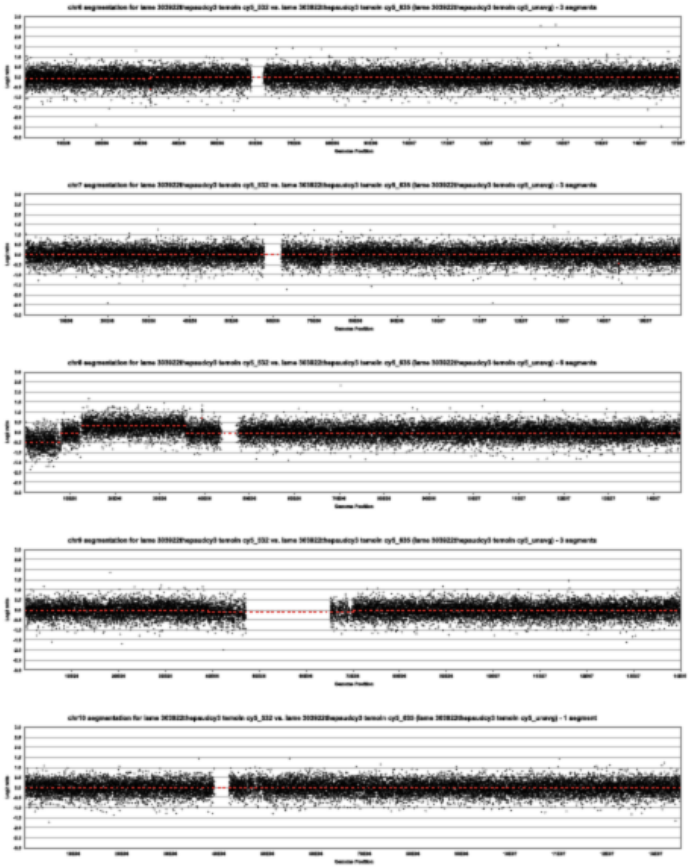
Années 2000 - 2010 : L'ACPA

➡**Appliquée aux puces à ADN, la CGH permet un bond en sensibilité**

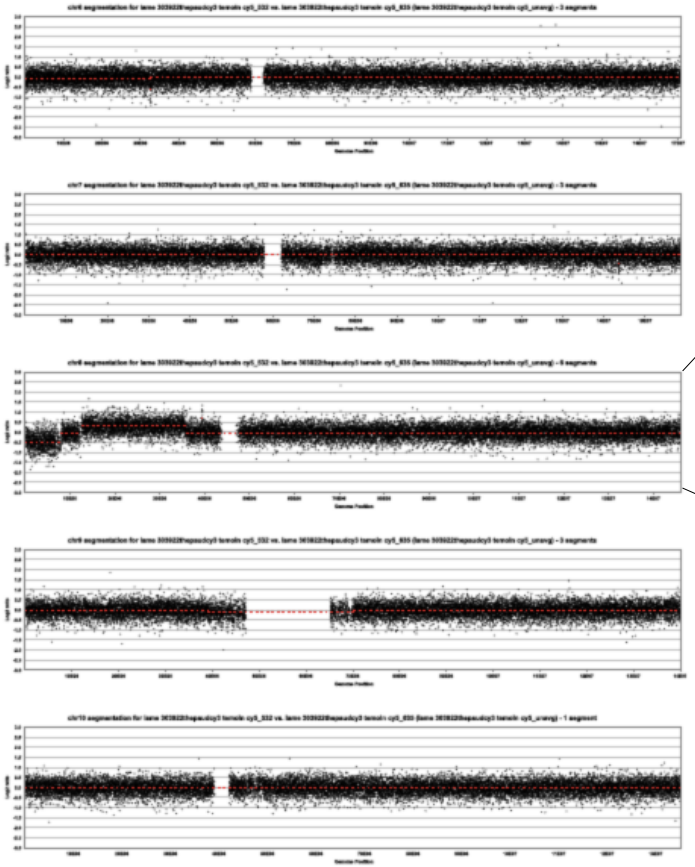




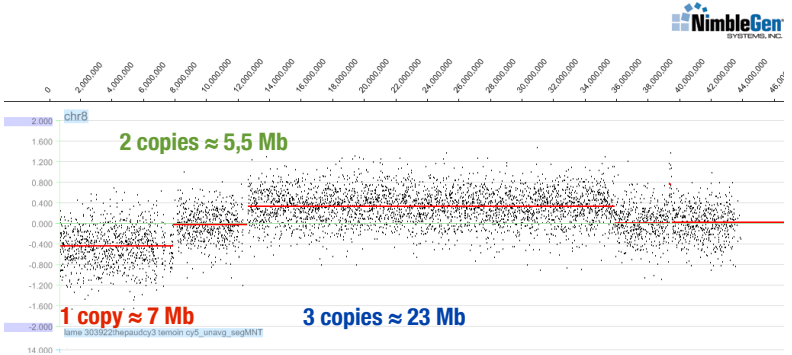
Une nouvelle façon de voir les chromosomes



Une nouvelle façon de voir les chromosomes



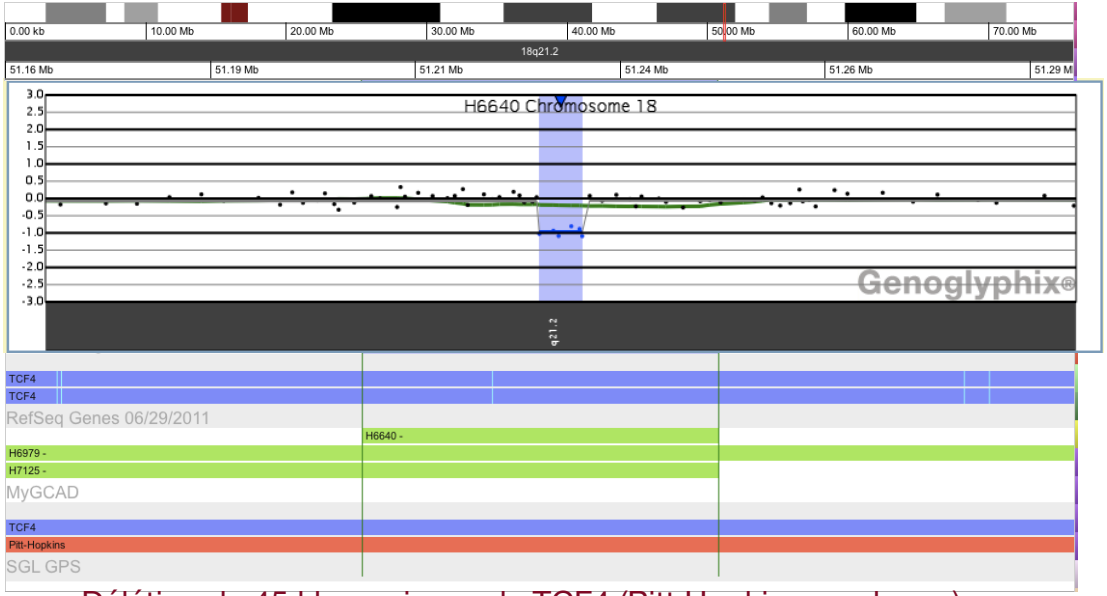
CNV = Copy Number Variant



Une résolution qui descend au niveau du gène

➡2001 : 1ère version de la carte du génome humain

- Identification précise du contenu génique des CNV



Délétion de 45 kb au niveau de TCF4 (Pitt Hopkins syndrome)

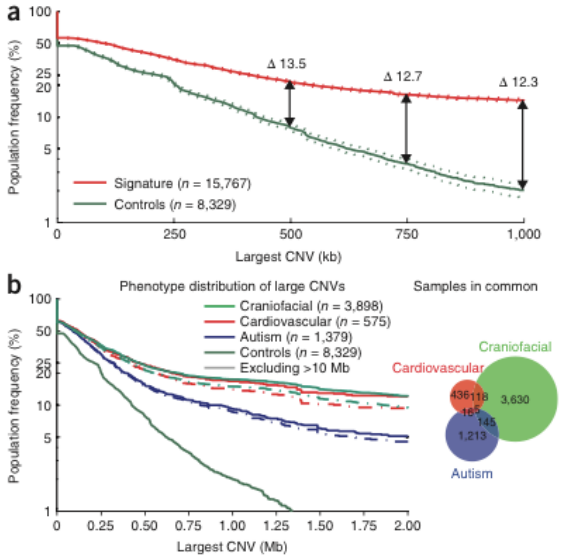


J. D. McPherson *et al.*, *Nature* **409**, 934 (2001).

L'ACPA : une nouvelle révolution diagnostique

➡Identification de dizaines de nouveaux syndromes

- microdélétions
- microduplications



G. M. Cooper, et al., *Nat Genet* **43**, 838-46 (2011)

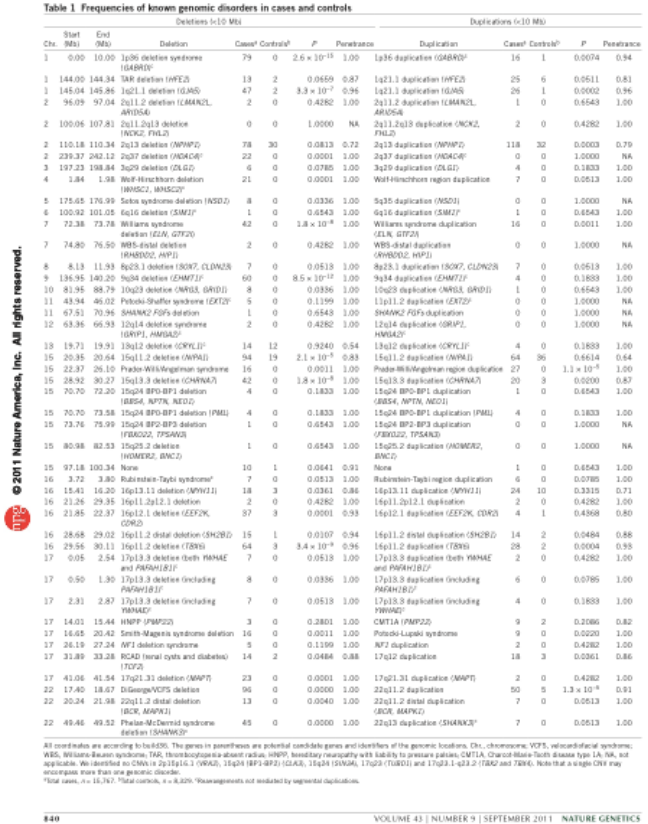


Table 1 Frequencies of known genomic disorders in cases and controls

Deletions (<10 Mb) | Duplications (<10 Mb)

Chr.	Start (Mb)	End (Mb)	Deletion	Cases[a]	Controls[b]	*P*	Penetrance	Duplication	Cases[a]	Controls[b]	*P*	Penetrance
1	0.00	10.00	1p36 deletion syndrome (*GABRD*)[c]	79	0	2.6×10^{-15}	1.00	1p36 duplication (*GABRD*)[c]	16	1	0.0074	0.94
1	144.00	144.34	TAR deletion (*HFE2*)	13	2	0.0659	0.87	1q21.1 duplication (*HFE2*)	25	6	0.0511	0.81
1	145.04	145.86	1q21.1 deletion (*GJA5*)	47	2	9.3×10^{-7}	0.96	1q21.1 duplication (*GJA5*)	26	1	0.0002	0.96
2	96.09	97.04	2q11.2 deletion (*LOC646212, ARID5A*)	2	0	0.4282	1.00	2q11.2 duplication (*LOC646212, ARID5A*)	1	0	0.6543	1.00
2	100.06	107.81	2q11.2q13 deletion (*NCK2, FHL2*)	0	0	1.0000	NA	2q11.2q13 duplication (*NCK2, FHL2*)	2	0	0.4282	1.00
2	110.18	110.34	2q13 deletion (*NPNP2*)	78	30	0.0813	0.72	2q13 duplication (*NPNP2*)	118	32	0.0003	0.79
2	239.37	242.12	2q37 deletion (*MDACD4*)[c]	22	0	0.0001	1.00	2q37 duplication (*MDACD4*)[c]	0	0	1.0000	NA
3	197.23	198.84	3q29 deletion (*DLG1*)	6	0	0.0785	1.00	3q29 duplication (*DLG1*)	4	0	0.1833	1.00
4	1.84	1.98	Wolf-Hirschhorn deletion (*WHSC1, WHSC2*)[c]	21	0	0.0001	1.00	Wolf-Hirschhorn region duplication	7	0	0.0513	1.00
5	175.65	176.99	Sotos syndrome deletion (*NSD1*)	8	0	0.0336	1.00	5q35 duplication (*NSD1*)	0	0	1.0000	NA
6	100.92	101.05	6q16 deletion (*SIM1*)[c]	1	0	0.6543	1.00	6q16 duplication (*SIM1*)[c]	1	0	0.6543	1.00
7	72.38	73.78	Williams syndrome deletion (*ELN, GTF2I*)	42	0	1.8×10^{-8}	1.00	Williams syndrome duplication (*ELN, GTF2I*)	16	0	0.0011	1.00
7	74.80	76.50	WBS-distal deletion (*RHBDD2, HIP1*)	2	0	0.4282	1.00	WBS-distal duplication (*RHBDD2, HIP1*)	0	0	1.0000	NA
8	8.13	11.93	8p23.1 deletion (*SOX7, CLDN23*)	7	0	0.0513	1.00	8p23.1 duplication (*SOX7, CLDN23*)	7	0	0.0513	1.00
9	136.95	140.20	9q34 deletion (*EHMT1*)[c]	60	0	8.5×10^{-12}	1.00	9q34 duplication (*EHMT1*)[c]	4	0	0.1833	1.00
10	81.95	88.79	10q23 deletion (*NRG3, GRID1*)	8	0	0.0336	1.00	10q23 duplication (*NRG3, GRID1*)	1	0	0.6543	1.00
11	43.94	46.02	Potocki-Shaffer syndrome (*EXT2*)[c]	5	0	0.1199	1.00	11p11.2 duplication (*EXT2*)[c]	0	0	1.0000	NA
11	67.51	70.96	*SHANK2 FGF3* deletion	1	0	0.6543	1.00	*SHANK2 FGF3* duplication	0	0	1.0000	NA
12	63.36	66.93	12q14 deletion syndrome (*GRIP1, HMGA2*)[c]	2	0	0.4282	1.00	12q14 duplication (*GRIP1, HMGA2*)[c]	0	0	1.0000	NA
13	19.71	19.91	13q12 deletion (*CRYL1*)[c]	14	12	0.9240	0.54	13q12 duplication (*CRYL1*)[c]	4	0	0.1833	1.00
15	20.35	20.64	15q11.2 deletion (*NIPA1*)	94	19	2.1×10^{-5}	0.83	15q11.2 duplication (*NIPA1*)	64	36	0.6614	0.64
15	22.37	26.10	Prader-Willi/Angelman syndrome	16	0	0.0011	1.00	Prader-Willi/Angelman region duplication	27	0	1.3×10^{-7}	1.00
15	28.92	30.27	15q13.3 deletion (*CHRNA7*)	42	0	1.8×10^{-8}	1.00	15q13.3 duplication (*CHRNA7*)	20	3	0.0200	0.87
15	70.70	72.20	15q24 BP0-BP1 deletion (*BBS4, NPTN, NEO1*)	4	0	0.1833	1.00	15q24 BP0-BP1 duplication (*BBS4, NPTN, NEO1*)	1	0	0.6543	1.00
15	70.70	73.58	15q24 BP0-BP1 deletion (*PML*)	4	0	0.1833	1.00	15q24 BP0-BP1 duplication (*PML*)	4	0	0.1833	1.00
15	73.76	75.39	15q24 BP2-BP3 deletion (*FBXO22, TPSAB3*)	1	0	0.6543	1.00	15q24 BP2-BP3 duplication (*FBXO22, TPSAB3*)	0	0	1.0000	NA
15	80.98	82.53	15q25.2 deletion (*WDMER2, BNC2*)	1	0	0.6543	1.00	15q25.2 duplication (*WDMER2, BNC2*)	0	0	1.0000	NA
15	97.18	100.34	None	10	1	0.0641	0.91	None	1	0	0.6543	1.00
16	3.72	3.80	Rubinstein-Taybi syndrome[c]	7	0	0.0513	1.00	Rubinstein-Taybi region duplication	6	0	0.0785	1.00
16	15.41	16.20	16p13.11 deletion (*MYH11*)	18	3	0.0361	0.86	16p13.11 duplication (*MYH11*)	24	10	0.3315	0.71
16	21.26	29.35	16p11.2p12.1 deletion	2	0	0.4282	1.00	16p11.2p12.1 duplication	2	0	0.4282	1.00
16	21.85	22.37	16p12.1 deletion (*CEF2K, CDR2*)	87	3	0.0001	0.93	16p12.1 duplication (*CEF2K, CDR2*)	4	1	0.4368	0.80
16	28.68	29.02	16p11.2 distal deletion (*SH2B1*)	15	1	0.0107	0.94	16p11.2 distal duplication (*SH2B1*)	14	2	0.0484	0.88
16	29.56	30.11	16p11.2 deletion (*TBX6*)	64	3	3.4×10^{-6}	0.96	16p11.2 duplication (*TBX6*)	28	2	0.0004	0.93
17	0.05	2.54	17p13.3 deletion (both *YWHAE* and *PAFAH1B1*)[c]	7	0	0.0513	1.00	17p13.3 duplication (both *YWHAE* and *PAFAH1B1*)[c]	2	0	0.4282	1.00
17	0.50	1.30	17p13.3 deletion (including *PAFAH1B1*)[c]	8	0	0.0336	1.00	17p13.3 duplication (including *PAFAH1B1*)[c]	6	0	0.0785	1.00
17	2.31	2.87	17p13.3 deletion (including *YWHAE*)[c]	7	0	0.0513	1.00	17p13.3 duplication (including *YWHAE*)[c]	4	0	0.1833	1.00
17	14.01	15.44	HNPP (*PMP22*)	3	0	0.2801	1.00	CMT1A (*PMP22*)	9	2	0.2086	0.82
17	16.65	20.42	Smith-Magenis syndrome deletion	16	0	0.0011	1.00	Potocki-Lupski syndrome	9	0	0.0220	1.00
17	26.19	27.24	*NF1* deletion syndrome	5	0	0.1199	1.00	*NF2* duplication	2	0	0.4282	1.00
17	31.89	33.28	RCAD (renal cysts and diabetes) (*TCF2*)	14	2	0.0484	0.88	17q12 duplication	18	3	0.0361	0.86
17	41.06	41.54	17q21.31 deletion (*MAPT*)	23	0	0.0001	1.00	17q21.31 duplication (*MAPT*)	2	0	0.4282	1.00
22	17.40	18.67	DiGeorge/VCFS deletion	96	0	0.0000	1.00	22q11.2 duplication	50	5	1.3×10^{-6}	0.91
22	20.24	21.98	22q11.2 distal deletion (*BCR, MAPK1*)	13	0	0.0040	1.00	22q11.2 distal duplication (*BCR, MAPK1*)	7	0	0.0513	1.00
22	49.46	49.52	Phelan-McDermid syndrome deletion (*SHANK3*)[c]	45	0	0.0000	1.00	22q13 duplication (*SHANK3*)[c]	7	0	0.0513	1.00

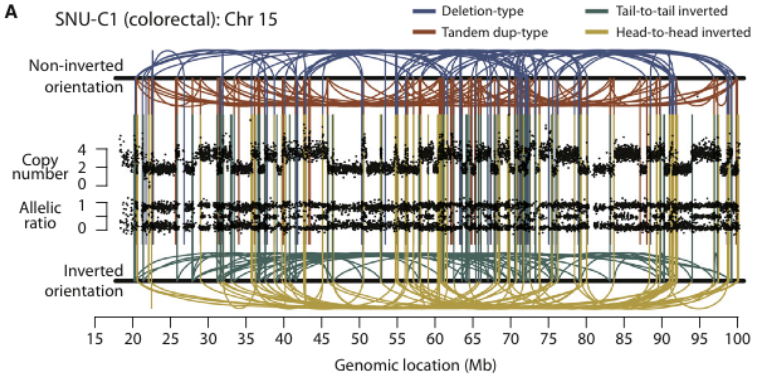
All coordinates are according to build35. The genes in parentheses are potential candidate genes and identifiers of the genomic locations. Chr., chromosome; VCFS, velocardiofacial syndrome; WBS, Williams-Beuren syndrome; TAR, thrombocytopenia-absent radius; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CMT1A, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A; NA, not applicable. We identified no CNVs in 2p15p16.1 (*VRK2*), 16p34 (*BP1-BP2*) (*GJA8*), 16p34 (*SVNA*), 17p23 (*TUBD1*) and 17q23.1-q23.2 (*TBX2* and *TBX4*). Note that a single CNV may encompass more than one genomic disorder.
[a]Total cases, $n = 15,767$. [b]Total controls, $n = 8,329$. [c]Rearrangements not mediated by segmental duplications.

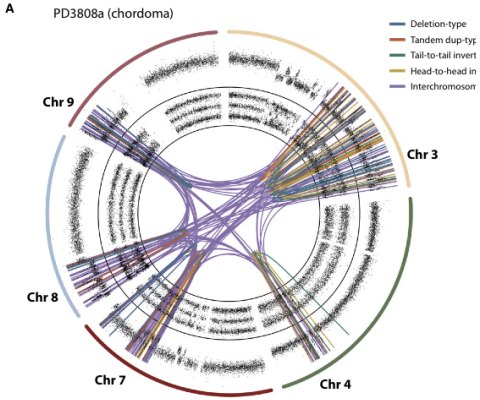
© 2011 Nature America, Inc. All rights reserved.

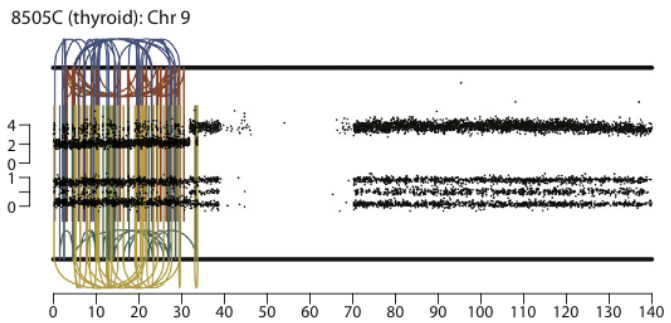
L'ACPA : une nouvelle révolution diagnostique

➡Identification de réarrangements très complexes

- Chromoanagenesis
  - chhromotripsis
  - chromoanasynthesis
  - chromoplexy



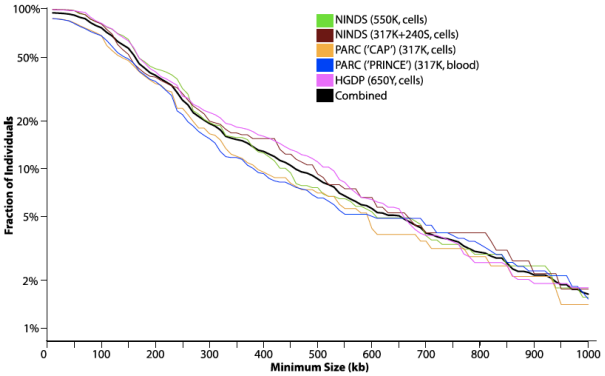




Stephens, P. J. et al. *Cell* **144**, 27 (2011)

L'ACPA révèle un niveau de variabilité insoupçonné du génome

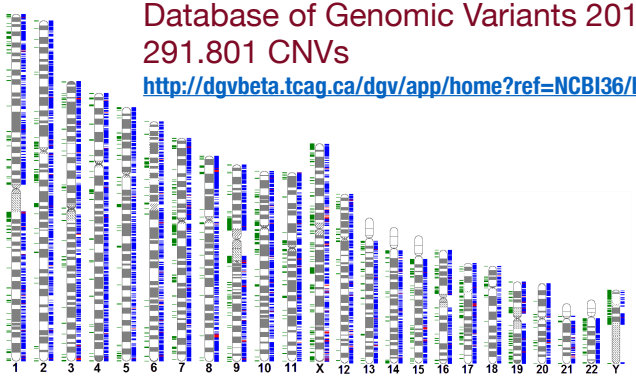
A. Itsara, et al., *Am J Hum Genet* **84**, 148-61 (2009)



3 - 7 CNV / personne
≈ 540kb

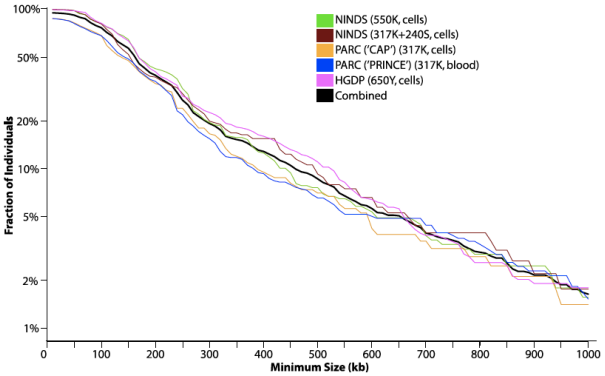
% individus	Taille
60-80%	>100 kb
5-10%	>500 kb
1%	>1 Mb

Database of Genomic Variants 2012 :
291.801 CNVs
http://dgvbeta.tcag.ca/dgv/app/home?ref=NCBI36/hg18



L'ACPA révèle un niveau de variabilité insoupçonné du génome

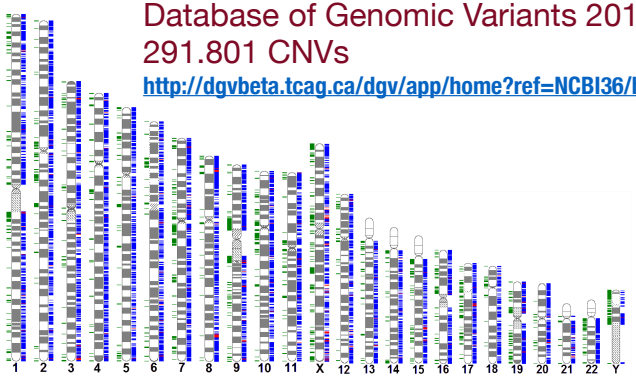
A. Itsara, et al., *Am J Hum Genet* **84**, 148-61 (2009)



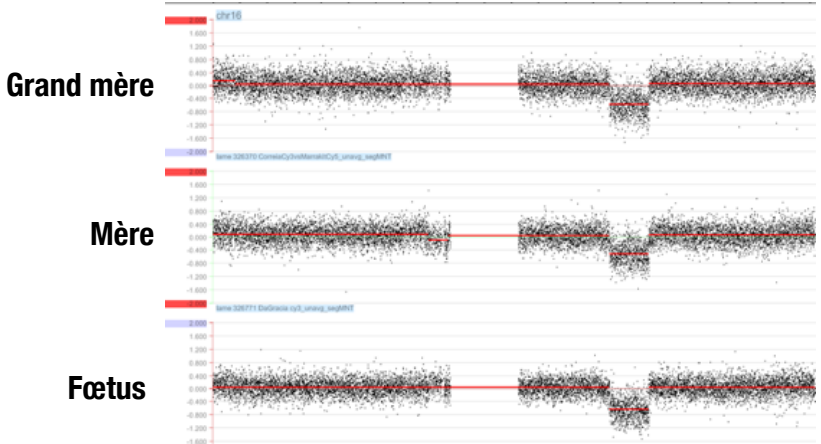
3 - 7 CNV / personne
≈ 540kb

% individus	Taille
60-80%	>100 kb
5-10%	>500 kb
1%	>1 Mb

Database of Genomic Variants 2012 :
291.801 CNVs
http://dgvbeta.tcag.ca/dgv/app/home?ref=NCBI36/hg18



del(16)(q21)≈ 5 Mb



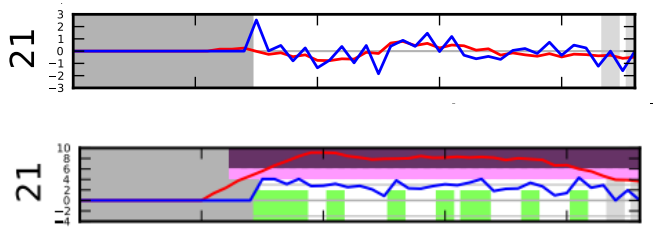
Années 2010 : application du séquençage haut débit

Détection des aneuploïdies et des CNV

Published online 28 October 2013 *Nucleic Acids Research, 2014, Vol. 42, No. 5 e31*
doi:10.1093/nar/gkt992

WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme

Roy Straver[1,2,*], Erik A. Sistermans[2], Henne Holstege[2], Allerdien Visser[3], Cees B. M. Oudejans[3] and Marcel J. T. Reinders[1,*]



R. Straver et al., *Nucleic Acids Res* **42**, e31 (2014).

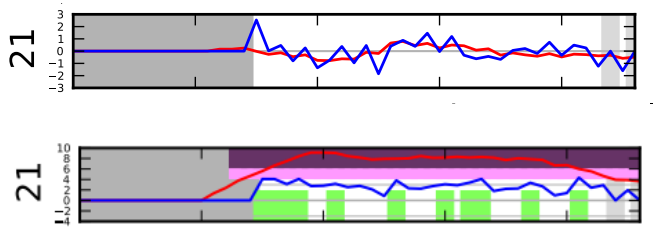
Années 2010 : application du séquençage haut débit

Détection des aneuploïdies et des CNV

Published online 28 October 2013 *Nucleic Acids Research, 2014, Vol. 42, No. 5 e31*
doi:10.1093/nar/gkt992

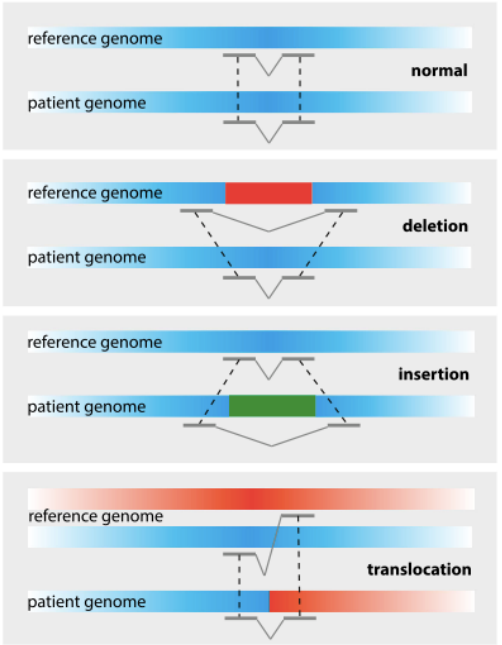
WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme

Roy Straver[1,2,*], Erik A. Sistermans[2], Henne Holstege[2], Allerdien Visser[3], Cees B. M. Oudejans[3] and Marcel J. T. Reinders[1,*]



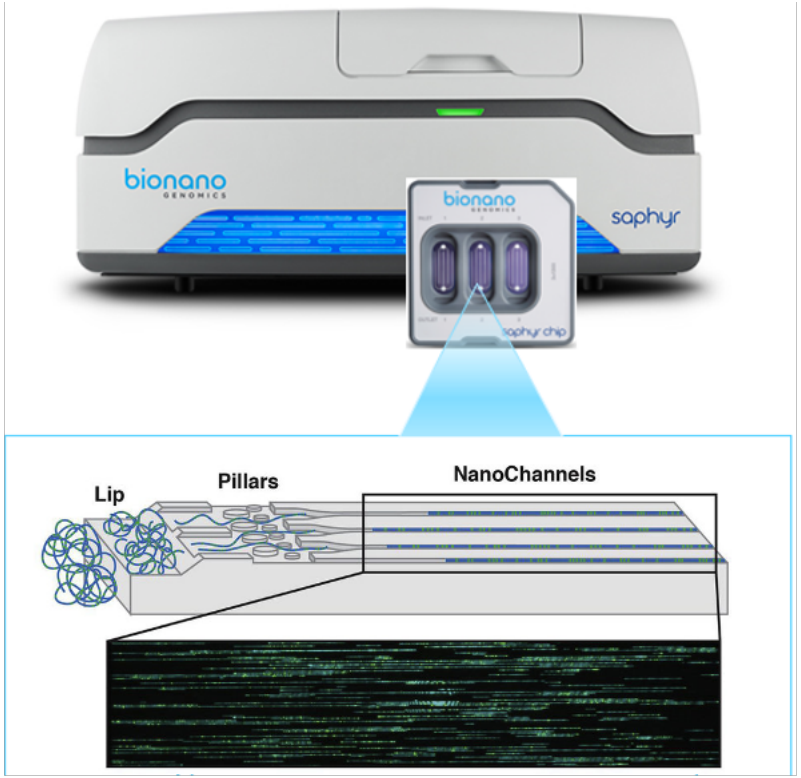
R. Straver et al., *Nucleic Acids Res* **42**, e31 (2014).

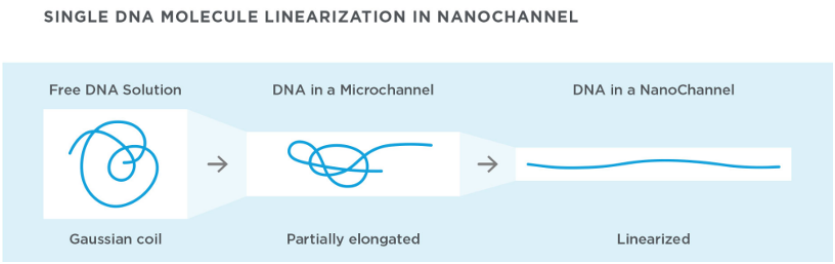
Détection des variations de structure

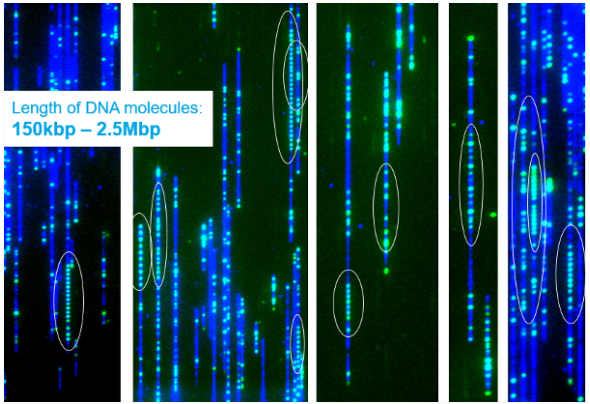


W. P. Kloosterman, R. Hochstenbach, *Mol Cytogenet* **7**, 100 (2014)

Années 2020 : cartographie optique

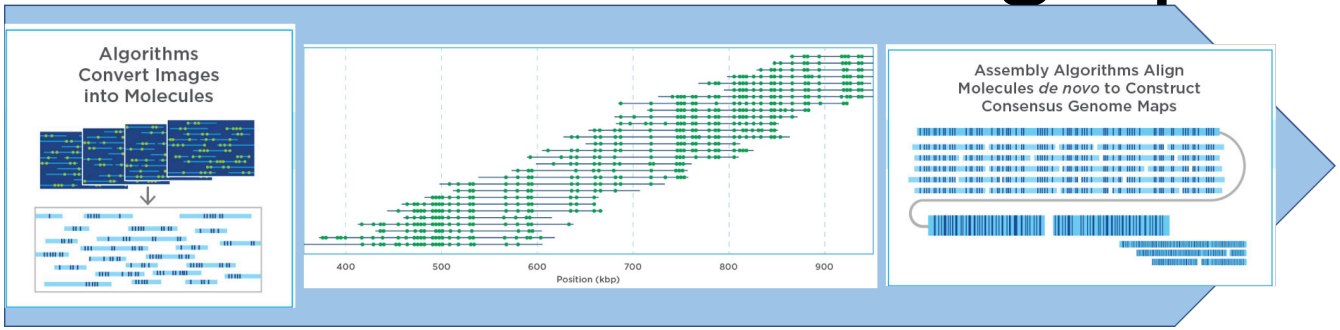


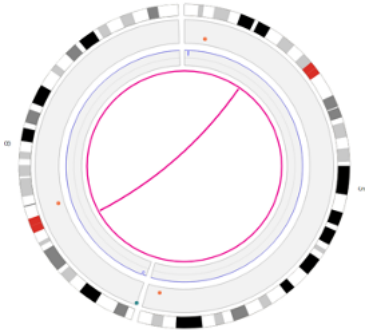


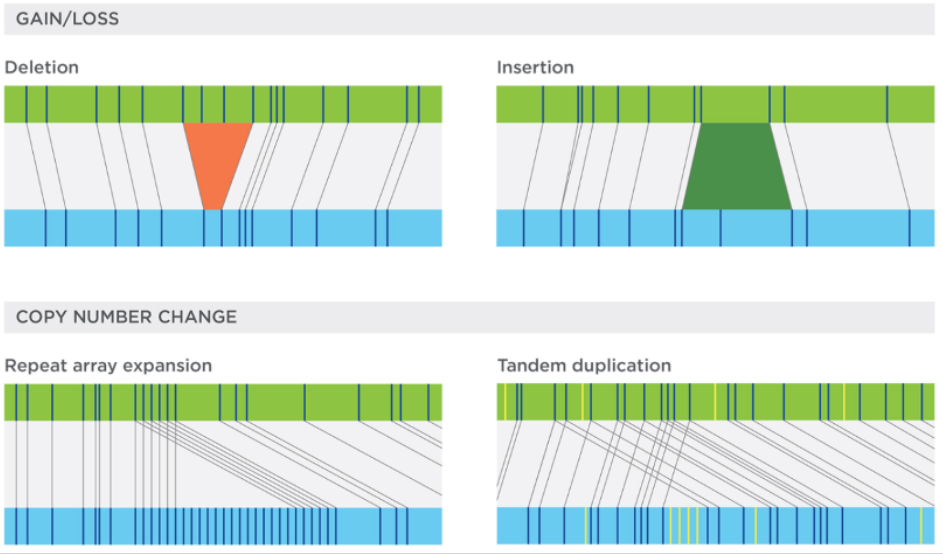


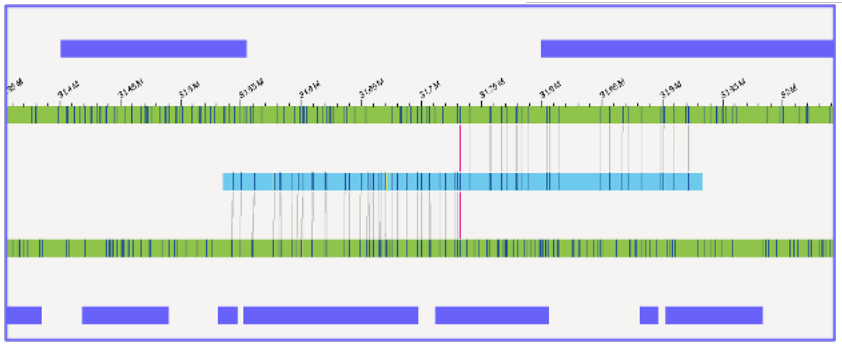
Adapted from Bionano

Années 2020 : cartographie optique









Et ensuite ?



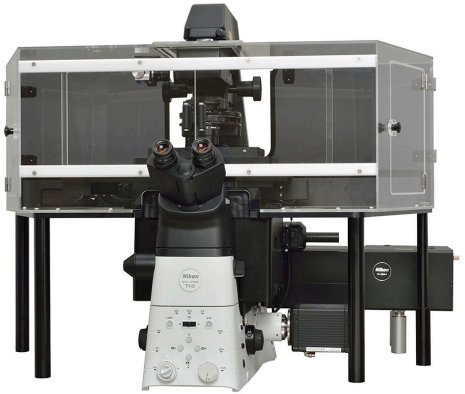

1850
mono ou binoculaire



1950
Leitz® Photomicroscope



2000
Zeiss® motorisé



2000
Nikon® Microscope SRM



2010 : Illumina® NGS 2e génération



2020 : Nanopore® séquençage 3e génération



2020 : Bionano® Cartographie optique

Quel avenir pour la cytogénétique ?

2010

ARTICLE

Go to page 1

Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

David T. Miller,[1,*] Margaret P. Adam,[2,3] Swaroop Aradhya,[4] Leslie G. Biesecker,[5] Arthur R. Brothman,[6] Nigel P. Carter,[7] Deanna M. Church,[8] John A. Crolla,[9] Evan E. Eichler,[10] Charles J. Epstein,[11] W. Andrew Faucett,[2] Lars Feuk,[12] Jan M. Friedman,[13] Ada Hamosh,[14] Laird Jackson,[15] Erin B. Kaminsky,[2] Klaas Kok,[16] Ian D. Krantz,[17] Robert M. Kuhn,[18] Charles Lee,[19] James M. Ostell,[8] Carla Rosenberg,[20] Stephen W. Scherer,[21] Nancy B. Spinner,[17] Dimitri J. Stavropoulos,[22] James H. Tepperberg,[23] Erik C. Thorland,[24] Joris R. Vermeesch,[25] Darrel J. Waggoner,[26] Michael S. Watson,[27] Christa Lese Martin,[2] and David H. Ledbetter[2,*]

2019

SYSTEMATIC REVIEW | Genetics inMedicine

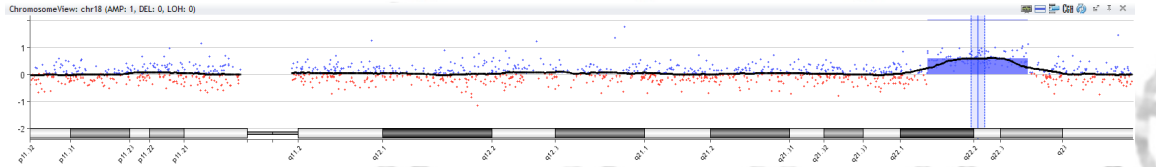
Check for updates

Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders

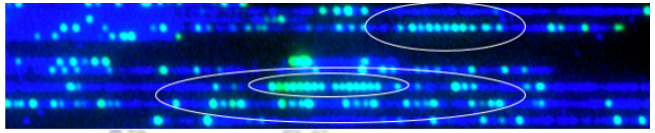
Siddharth Srivastava, MD[1], Jamie A. Love-Nichols, MS, MPH[1], Kira A. Dies, ScM[1], David H. Ledbetter, PhD[2], Christa L. Martin, PhD[2], Wendy K. Chung, MD, PhD[3,4], Helen V. Firth, DM, FRCP[5,6], Thomas Frazier, PhD[7], Robin L. Hansen, MD[8], Lisa Prock, MD, MPH[1,9], Han Brunner, MD[10,11,12], Ny Hoang, MS[13,14,15], Stephen W. Scherer, PhD[14,15,16,17], Mustafa Sahin, MD PhD[1], David T. Miller, MD PhD[18] and the NDD Exome Scoping Review Work Group

Est ce qu'on fait encore de la cytogénétique ?

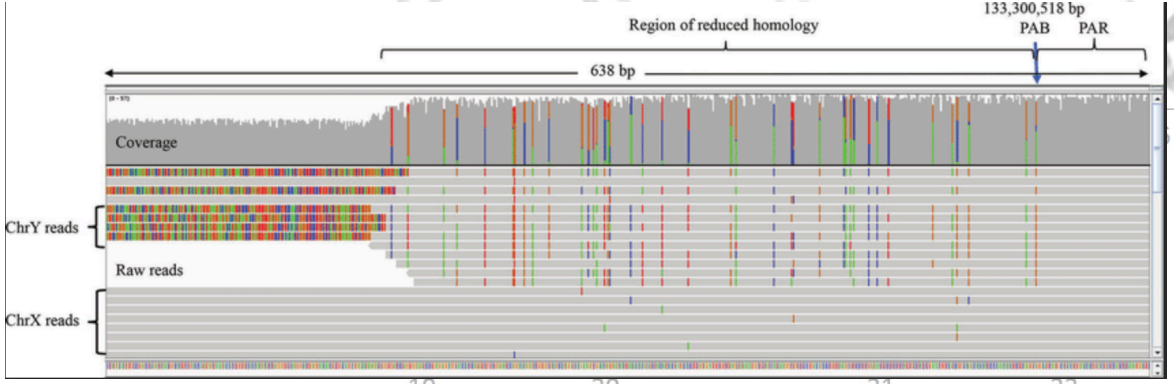
ACPA

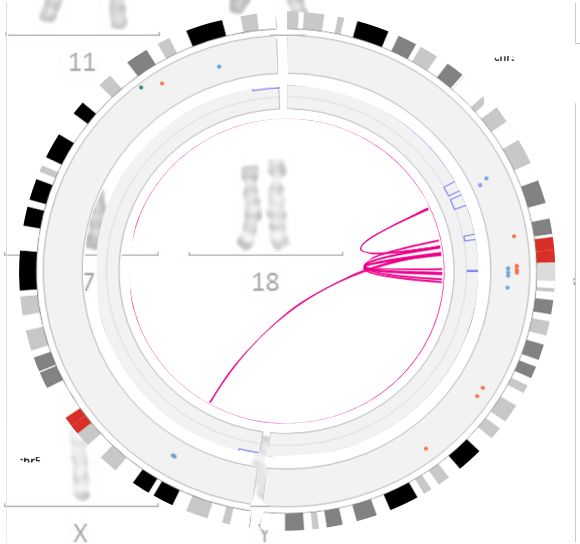


OGM

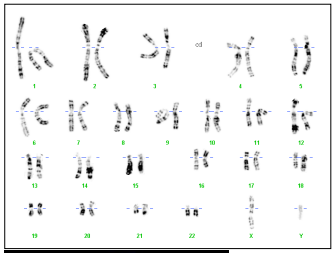


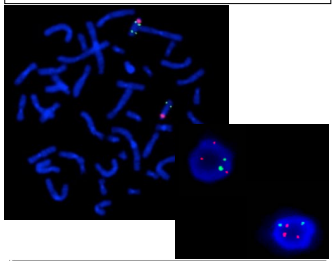
NGS

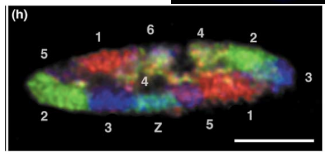


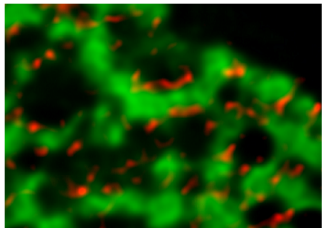


Qu’est ce que la cytogénétique ?

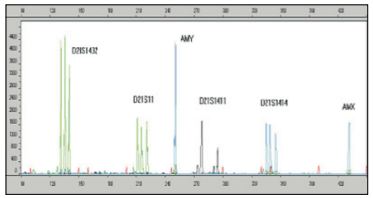


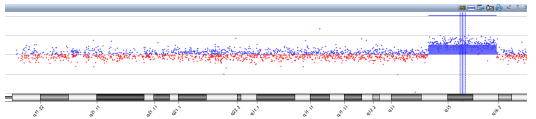


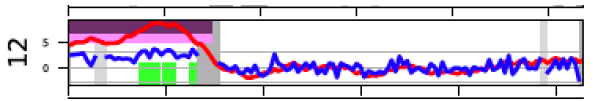


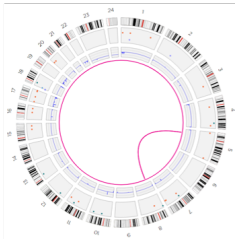


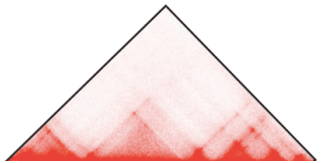
➡**La cytogénétique ne peut plus se résumer à une technique**



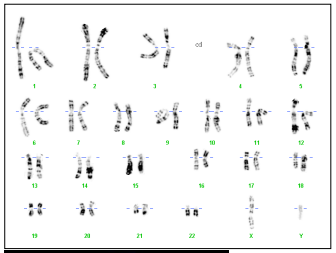








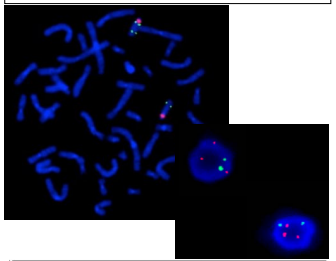
Qu'est ce que la cytogénétique ?

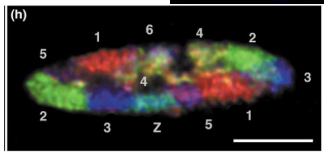


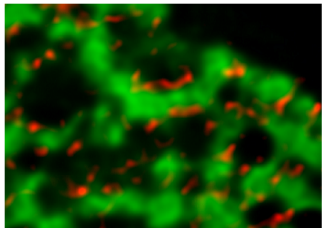
➡**La cytogénétique ne peut plus se résumer à une technique**

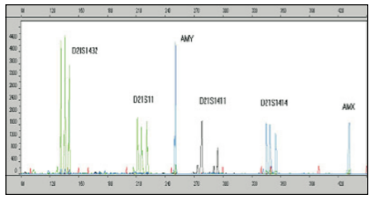
➡**Différentes techniques concourent à répondre aux mêmes questions depuis le début de la génétique**

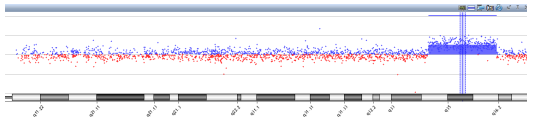
- Fondamentales : structure et organisation du chromosome, du génome
- Diagnostiques : anomalie de nombre, de structure

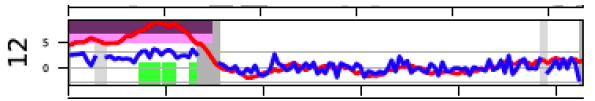


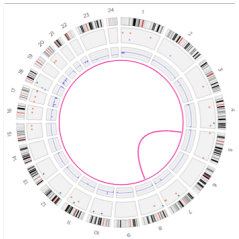


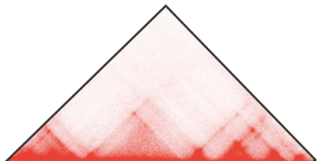




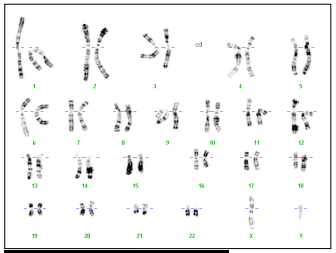








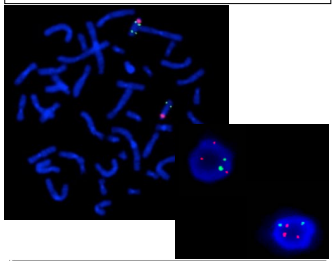
Qu'est ce que la cytogénétique ?

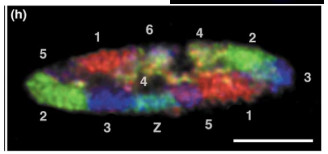


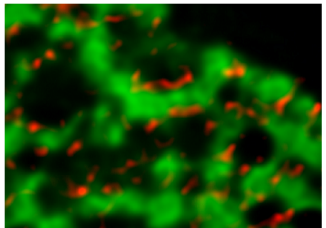
➡**La cytogénétique ne peut plus se résumer à une technique**

➡**Différentes techniques concourent à répondre aux mêmes questions depuis le début de la génétique**

- Fondamentales : structure et organisation du chromosome, du génome
- Diagnostiques : anomalie de nombre, de structure

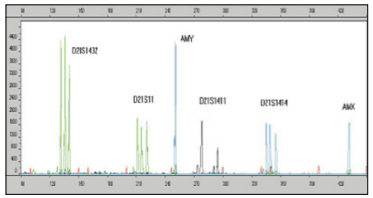


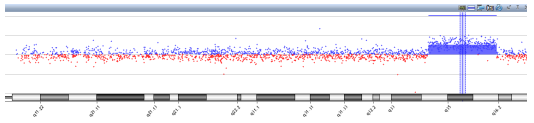


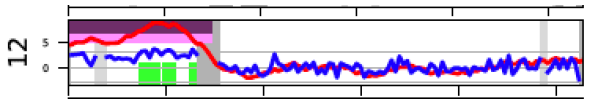


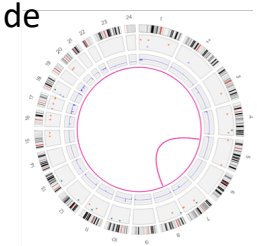
➡**Ces observations ont permis d'appréhender et de comprendre**

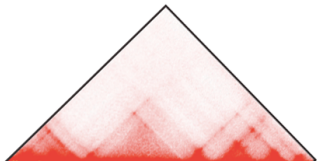
- Les mécanismes spécifiques de survenue des anomalies chromosomiques
- Les mécanismes chromosomiques de dérégulation par effet de position, par empreinte parentale
- Le conseil génétique spécifique
- La physiologie de l'expression, de la maintenance et de la transmission du patrimoine génétique











Tant qu'il y aura des chromosomes…



Merci de votre attention