

## A. Plan d'expérience (7 pts)

*Vous disposez d'une heure pour répondre à cette question, à la fin du temps imparti cette feuille sera ramassée pour tout le monde et la suite de l'épreuve sera distribuée. Répondez directement sur le sujet, en utilisant le verso et en faisant des schémas légendés si nécessaire.*

Le laboratoire d'hématologie qui vous emploie s'intéresse à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), un cancer de la moelle osseuse qui conduit généralement à un envahissement du sang par des cellules pré-lymphocytaires altérées. En se concentrant sur les patients réfractaires aux traitements conventionnels, vous espérez mettre en évidence des anomalies récurrentes et donc de nouvelles cibles thérapeutiques.

Pour cela, les données cliniques et les prélèvements de 80 patients ayant rechuté de cette maladie sont mis à votre disposition, dans l'optique d'une étude en CGH-Array. Suite à un accord avec le fabricant, vous disposez pour cette étude d'un lot de puces pan-génomiques humaines de marque Agilent totalisant 150 000 sondes.

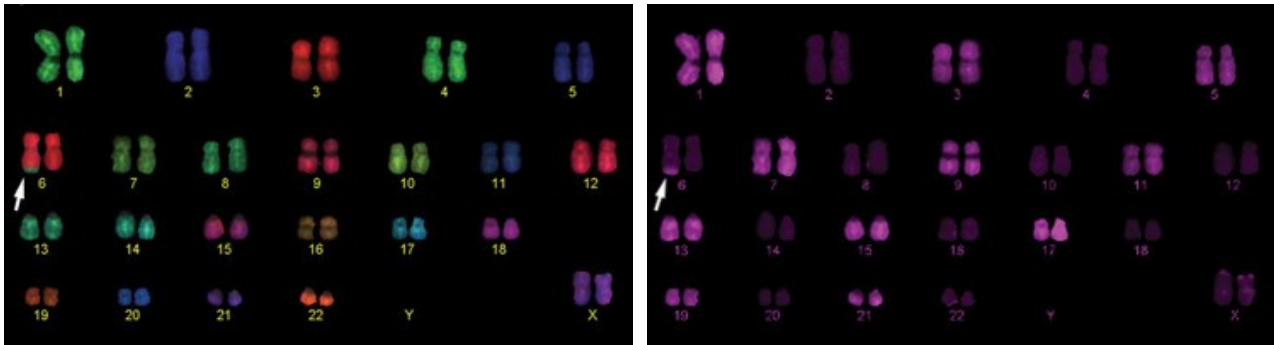
Décrivez et justifiez le plan d'expérience que vous préconisez, en insistant sur les points suivants :

- **choix des hybridations** (quel matériel biologique sur chacun des canaux de chaque puce)
- **biais à surveiller**, et par quels moyens (leur correction fera l'objet de questions ultérieures)
- précautions prises pour assurer la **comparabilité entre les différentes puces**, en justifiant leur nécessité
- **outils** proposés pour l'analyse des données, en rappelant très brièvement leur fonctionnement
- **transfert** des résultats vers un test diagnostique plus simple et moins onéreux

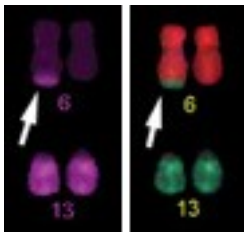
Nom :  
Prénom :

## B. Techniques de cytogénétique (4 pts)

Szuhai & Tanke, Nature Protocols 2006



1. Nommez et décrivez brièvement le principe de la technique ayant généré les résultats ci-dessus.



2.1. En vous aidant du grossissement ci-contre, décrivez d'un point de vue purement génomique l'anomalie que cette expérience a permis de mettre en évidence.

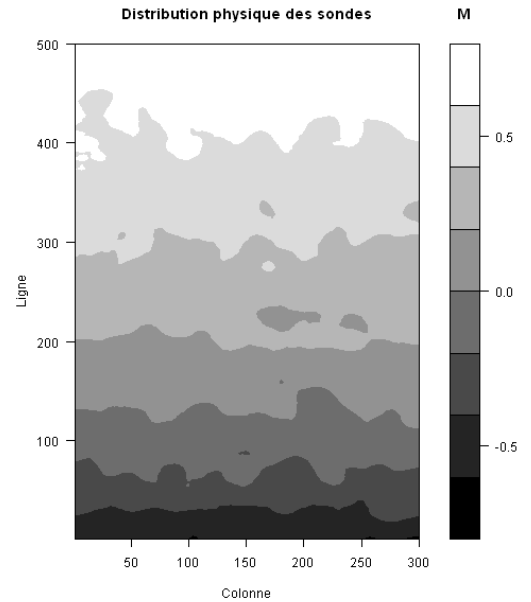
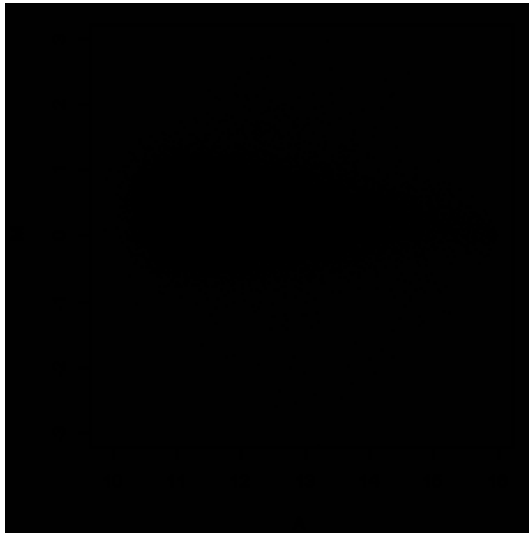
2.2. Quels pourraient être les effets physiologiques d'une telle anomalie ? Sans connaissance particulière des régions génomiques impliquées, proposez une ou plusieurs hypothèses, en révisant éventuellement votre réponse à la question précédente quand à la nature de cette anomalie.

## C. CGH-array, contrôle qualité (6 pts)

Lors de l'analyse d'un premier lot de 10 puces CGH, le logiciel fourni par le fabricant propose les représentations graphiques ci-dessous dans sa rubrique « contrôle qualité » (les deux graphiques concernent la puce J). Pour chacune de ces 3 figures, répondez aux questions suivantes :

1. Expliquez le principe de la figure (signification des axes, des points, des valeurs ...).
2. Expliquez l'intérêt de la figure, ce qu'elle permet de détecter le cas échéant.
3. Interprétez le cas représenté ici. Si vous le pouvez, proposez une explication.
4. Envisagez-vous des actions correctives lors de l'analyse ? Si oui, décrivez les brièvement.

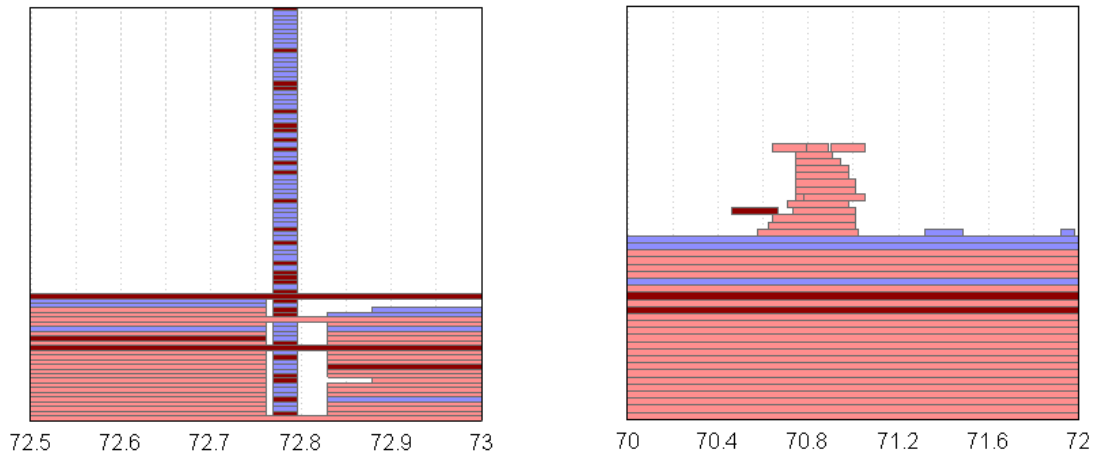
Puce	DLRS
A	0,14
B	0,23
C	0,11
D	0,18
E	0,13
F	0,11
G	0,09
H	0,42
I	0,36
J	0,32



## D. CGH-array, résultats (3 pts)

Pour cette exercice, nous reconsidérerons l'expérience de la partie A :

Le laboratoire d'hématologie qui vous emploie s'intéresse à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), un cancer de la moelle osseuse qui conduit généralement à un envahissement du sang par des cellules pré-lymphocytaires altérées. En se concentrant sur les patients réfractaires aux traitements conventionnels, vous espérez mettre en évidence des anomalies récurrentes et donc de nouvelles cibles thérapeutiques.



Considérant que la segmentation et le *copy calling* ont été réalisés avec succès, les deux figures ci-dessus représentent les résultats à l'échelle de la série dans deux régions particulières du chromosome 1. Sur chacune d'elle, chaque rectangle correspond à une région altérée chez l'un des 80 patients étudiés, sa couleur définissant le type d'altération (amplifications en bleu, délétions hétérozygotes en rose, délétions homozygotes en rouge). L'axe des abscisses correspond à la position sur le chromosome, en millions de paires de bases (Mb).

Pour chaque figure, répondez à la question suivante :

- S'y trouve-t-il des régions qui vous paraissent intéressantes pour cette étude ? Justifiez.