UE 5 Génétique
Pr E. Tournier-Lasserve
Lundi 16 octobre 15h30-17h30
Ronéotypeur : Alexandra FERNANDES
Ronéoficheur : Clarisse DIB

Cours 1 : Hérédité Mendélienne
Modes de transmission

La prof commence le cours en insistant sur le respect de nos groupes d'ED ou alors prévenir la scolarité minimum une semaine avant etc. La ronéo sera normalement relue « avant les partiels ». Dans un aparté post-cours, elle assure que la présence aux cours est indispensable pour réussir cette épreuve étant donné qu'elle ajoute pas mal d'explications à l'oral. On peut se servir comme référence du manuel cnu de génétique 2016 pour l'explication des syndromes de prader willi et angelman. Elle reste ouverte à vos questions à l'adresse suivante : elisabeth.tournier@aphp.fr

Sommaire

I. Introduction

1) quelques rappels
2) dominance et récessivité des allèles
3) mutations ponctuelles et leurs conséquences
4) maladies monogéniques mendéliennes

II. Maladies autosomiques dominantes

1) transmission
2) cas typique
3) exemples : maladie de Marfan et Rétinoblastome bilatéral
4) facteurs pouvant modifier ces règles de transmission
- **a) pénétrance**
- **b) expressivité variable**
- **c) mutations de novo**
- **d) mosaïcisme germinal**
- **e) anticipation**
- **f) autres facteurs**

5) phénotype d'un homozygote
6) mécanisme de la dominance

III. Maladies autosomiques récessives

1) cas typique
2) Descendance d'un sujet atteint d'une maladie AR
3) Exemple de maladie récessive avec perte de fonction chez une famille consanguine NEW

IV. Maladies récessives liées à l'X

V. Maladies dominantes liées à l'X

VI. Maladies liées à une mutation de l'ADN mitochondrial

VII. Empreinte génomique
- **1) syndrome de Prader-Willi VS Angelman**

VIII. Au total

I. Introduction

1) quelques rappels

- gène : unité héréditaire d'information
- locus : emplacement d'un gène sur le chromosome. Par exemple le locus 3q25 signifie que le gène est localisé sur le chromosome 3, sur le bras long (q) par opposition au bras court (p), et à la position/bande 25 par rapport au centromère.
- allèles : versions alternatives d'un même gène, différant par leur séquence nucléotidique. Prenons le gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose, un individu peut être porteur de l'allèle normal ou de l'allèle muté avec la délétion 512 (la plus fréquente en France). *Revu en ED*
- hétérozygote : individu portant 2 allèles **différents** sur chacun de ses 2 chromosomes homologues. Ce n'est pas forcément pathologique, on peut porter 2 versions du gène de l'albumine.
- hémizygote : individu porteur d'**un seul allèle**. Les hommes sont hémizygotes pour les gènes du chromosome X.
- homozygote : individu portant **2 allèles identiques** sur ses 2 chromosomes homologues. Ces allèles peuvent être sauvages ou mutés, du moment qu'ils sont identiques.

2) dominance et récessivité des allèles

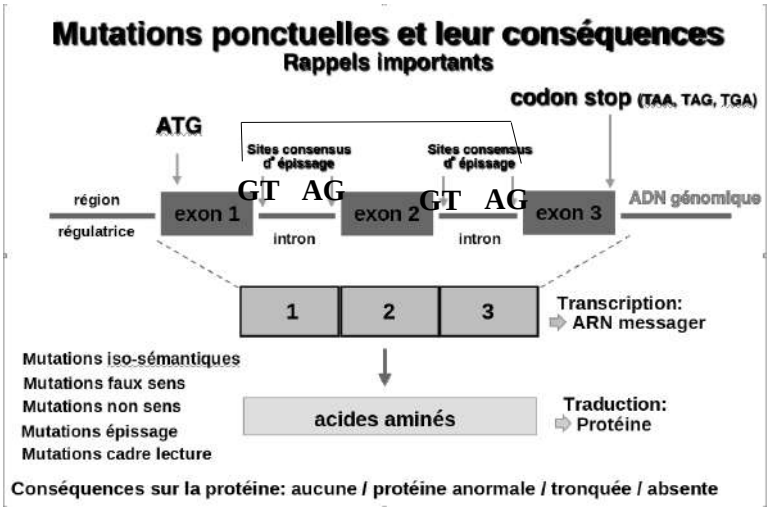
On considère deux allèles A et a à un locus donné.

A est dit **dominant** sur a si le phénotype des sujets de génotype AA est **identique** à celui des sujets Aa. L'allèle a est alors dit **récessif.**

A et a sont dits **semi-dominants** si le phénotype des sujets Aa est **intermédiaire** entre celui des sujets AA et des sujets aa.

A et a sont dits **co-dominants** si les sujets de génotype Aa expriment ce qui est observé **à la fois** pour le génotype AA et pour le génotype aa (ex du groupe sanguin AB).

3) mutations ponctuelles et leurs conséquences (diapo importante)



On a représenté sur la première ligne l'ADN génomique composé d'exons (des séquences **transcrites**, ce n'est **pas uniquement le codant**, notamment toute la partie à gauche de l'ATG, codon d'initiation de la traduction, n'est pas codante), d'une région régulatrice en 5' du gène et d'introns.

Au niveau des sites consensus d'épissage, le **site intronique** qui **précède** l'exon est composé du dinuclétotide AG tandis que le site post-exon est un GT (cf schéma). Ces sites sont ainsi reconnus permettant aux introns d'etre enlevés de l'ARN messager : c'est **l'épissage**. Au final, l'ARN messager contient les régions transcrites c'est-à-dire les exons 1, 2, 3. Enfin, ce messager est traduit en acides aminés à partir du codon d'initiation AUG jusqu'au codon STOP, c'est la **traduction.**

Décrivons maintenant les différentes mutations ponctuelles :

- Une mutation **faux sens** a pour conséquence un changement de l'acide aminé. Ce n'est pas forcément pathogène.
- Une mutation **non sens** est une mutation dans laquelle le codon codant l'acide aminé est changé en un **codon stop** : TGA, TAA, TAG.
- La mutation AG => AC, au niveau du **site consensus d'épissage précédant l'exon** 2 aura pour conséquence :

Au niveau de l'ARN messager, l'exon 2 ne sera pas reconnu comme tel et il ne sera pas transcrit, il va être épissé en même temps que les deux introns qui l'entourent puisque l'épissage se fait du premier GT jusqu'à AG précédant l'exon 3 (Cf schéma). Ainsi, on met bout à bout l'exon 1 et 3 dans l'ARN messager.
Csq d'une mutation au site consensus précédant l'exon : celui ci est **absent** de l'ARN messager.

Au niveau de la protéine, les conséquences dépendent du **nombre de paires de bases** de l'exon 2 :
Si l'exon 2 est un **multiple de 3**, (on enlève une séquence nucléotidique qui est multiple de 3), on n'a pas de changement du cadre de lecture, et la protéine correspond à la traduction de l'exon 1 et 3.
Si l'exon 2 n'est **pas un multiple de 3**, on va avoir un **changement du cadre de lecture**, et dans l'immense majorité des cas, on va avoir l'apparition d'un **codon stop prématuré** et le messager va être **dégradé**, il est instable. L'allèle normal fabrique la protéine normale et l'allèle muté ne fabrique rien puisque son messager est dégradé, on a une **haploinsuffisance** c'est à dire, 50 % de la quantité de protéine, on fonctionne à demi-dose.

- Les autres mutations susceptibles d'entraîner des anomalies du cadre de lecture sont les i**nsertions/délétions** d'une séquence qui n'est **PAS** un multiple de 3. Le cadre de lecture est changé, favorisant l'apparition d'un codon STOP avec les mêmes conséquences que pour l'exemple précédent.
- Enfin, les mutations **isosémantiques** n'occasionnent pas de changement du sens du codon, elles ont lieu en général au niveau de la 3e paire de base du codon. Cf redondance du code génétique=existence de plusieurs triplets pour un même acide aminé.

4) maladies monogéniques mendéliennes

Répartition des modes de transmission :
- Maladies autosomiques dominantes (AD) : 70%
- Maladies autosomiques récessives (AR) : 25%
- Maladies liées au sexe : 5%

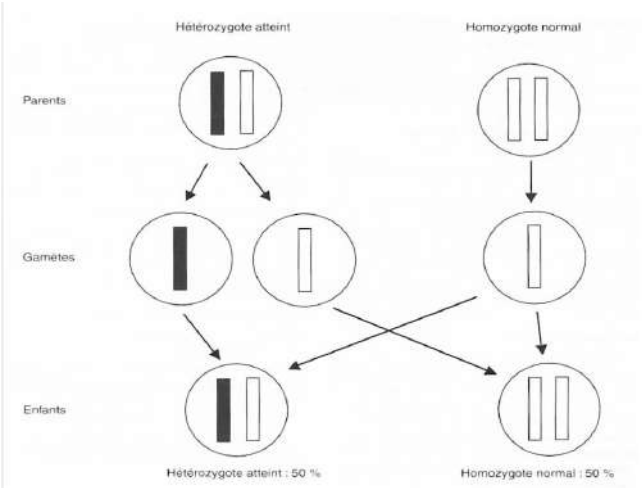
Peu importe le service dans lequel on est, la première fois que l'on voit un patient, il faut faire systématiquement un **arbre généalogique** avec un interrogatoire systématisé comprenant :
- **les apparentés** au 1er (parents, enfants, frères et sœurs) et au 2nd degré (oncles, tantes, grands-parents)
- **âge et cause du décès** *(si un sujet décède prématurément d'un AVP, il n'aura pas forcément vécu assez longtemps pour présenter les manifestations d'une maladie qui se déclare après 50 ans).*
- **toutes les maladies présentes dans la famille** *(car certaines peuvent être liées ! le diabète et surdité de transmission maternelle (MIDD) est une maladie mitochondriale pas si facile à mettre en évidence car il faut faire le lien entre les maladies et de ce fait, faire un arbre).*
- **sexe des sujets atteints et transmetteurs**
- **fausses couches et morts-nés** *(maladies du développement)*
- **consanguinité**

Faire cet arbre permet à la fois de suspecter le caractère génétique de la maladie et préciser le mode de transmission.

II. Maladies autosomiques dominantes

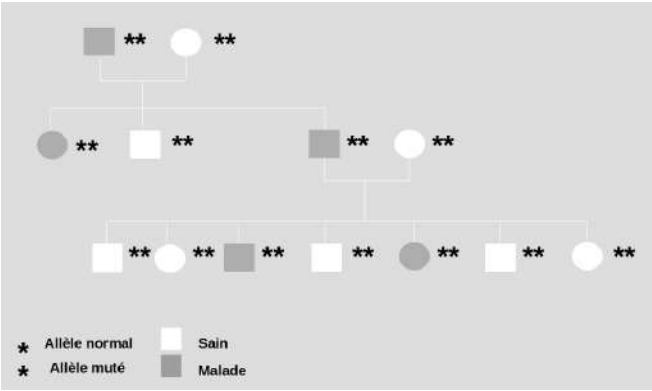
1) transmission

Les malades sont **hétérozygotes** pour l'allèle muté : ils ont un allèle sain (wild type) et un allèle muté.
La descendance d'un parent atteint hétérozygote et d'un parent sain est composée de :
-50 % d'enfants porteurs de l'allèle muté
-50 % non porteurs de cet allèle quelque soit leur sexe



Les malades sont hétérozygotes pour l'allèle muté

2) cas typique



Les hommes sont représentés par des carrés, les femmes par des ronds. En nuances de gris, ça ressort pas bien, mais les malades ont un seul allèle muté et les sujets sains ont leurs deux allèles sains, c'est valable pour tous les schémas sur les maladies AD.

Critères de reconnaissance classiques :
- un sujet atteint a un parent atteint *(plusieurs générations atteintes)*
- un sujet atteint transmet la maladie à un descendant sur deux
- la maladie touche les 2 sexes de façon égale *(sexe des sujets malades)*
- la transmission est indépendante du sexe (locus autosomique)
- la transmission père-fils est possible *(contrairement aux maladies liées à l'X où le père transmet toujours son Y à son fils).*

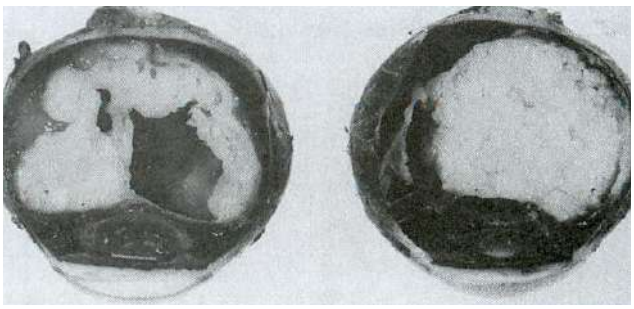
En fait ce serait trop simple, si ça se passait toujours comme ça...c'est pourquoi on va détailler un ensemble de facteurs susceptibles de modifier ces règles de transmission dans le 4). Ces facteurs sont :
- la pénétrance incomplète ou âge dépendante, très fréquent dans les maladies dominantes
- l'expressivité variable
- le caractère de novo de la mutation
- le mosaïcisme germinal
- l'anticipation
- et d'autres facteurs (notions de parents biologiques et de décès prématuré)

3) exemples: maladie de Marfan et rétinoblastome bilatéral

La maladie de Marfan est liée à une mutation hétérozygote de la fibrilline
prévalence : 1/10000, centre de référence : Bichat
Grande taille
Membres longs
Arachnodactylie
Scoliose
Anévrysmes aorte thoracique avec risque de rupture (d'où l'importance de la prise en charge précoce).
Luxation du cristallin

maladie de Marfan

rétinoblastome bilatéral



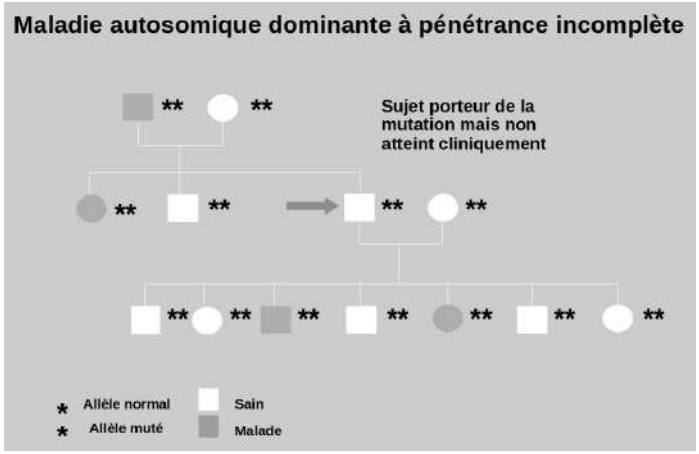
Le rétinoblastome est une tumeur de l'œil, qui touche souvent les sujets jeunes :

- 40 % des cas sont **sporadiques**, les sujets n'ont pas de mutation germinale. Pour développer cette tumeur, il faut avoir les deux allèles mutés au niveau de la cellule. Ainsi, la probabilité qu'une mutation des deux allèles survienne est rare et il y aura en général **une seule tumeur**, qu'ils ne transmettent pas à leur enfant car la mutation est somatique.
- 60 % des cas sont **familiaux,** les sujets ont la mutation hétérozygote du gène Rb suppresseur de tumeur dans toutes leurs cellules, c'est le « **premier hit** ». Ainsi, la probabilité qu'une 2e mutation survienne sur l'autre allèle est beaucoup plus grande et le sujet est à risque de développer plusieurs tumeurs. C'est ce qu'on appelle le **« double hit »,** il suffit d'avoir une mutation sur le 2e allèle pour développer une tumeur=1 seul événement contre deux pour les cas somatiques.
Attention, la maladie a une **transmission** autosomique dominante avec toutes les caractéristiques citées précédemment (malades porteurs d'une mutation hétérozygote, le sujet atteint a un parent atteint, transmet la maladie à 1 descendant sur 2, transmission indépendante du sexe...) tandis qu'il faut les **deux allèles mutés** pour développer la tumeur à l'échelle cellulaire.

4) facteurs pouvant modifier ces règles de transmission

a) pénétrance

C'est le **pourcentage** des individus **porteurs** de la mutation qui vont **développer** la maladie soit le ratio du nombre de sujets phénotypiquement atteints / nombre de sujets porteurs de la mutation.
Elle est **souvent incomplète** dans les maladies autosomiques dominantes, c'est à dire que certains porteurs de la mutation ne développent pas les signes de la maladie.
Cela explique le phénomène de **saut de génération** : le grand-père et la petite fille sont malades, la mutation est présente chez le père mais il n'a pas développé la maladie. Donc toutes les générations ne sont pas forcément atteintes contrairement à ce qu'on avait dit pour les critères classiques.
Enfin, cette pénétrance est **dépendante de l'âge** : par exemple, on peut avoir une pénétrance à 30 ans de 20 % et à 60 ans de100 % = pénétrance complète âge dépendante.



saut de génération

b) expressivité variable

C'est la manière dont la maladie va se manifester selon les malades, il y a une variabilité du degré ou de la nature de l'atteinte d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille.

Exemple: Neurofibromatose, une des plus fréquentes maladies autosomiques dominante (1/3000)

neurofibromes multiples du tronc

neurofibrome volumineux

La neurofibromatose peut se manifester par des tâches café au lait ou des neurofibromes avec une expressivité très variable comme l'attestent les photos ci dessus. Ces individus peuvent aussi faire des tumeurs malignes du nerf optique. Elle résulte d'une mutation affectant le gène NF1 qui est un gène suppresseur de tumeur.

c) mutations de novo=récentes=néomutations

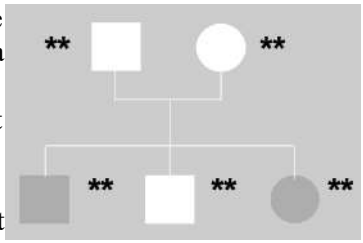
Achondroplasie chez un enfant de 7ans

Critère de reconnaissance : c'est un sujet atteint dont les 2 parents sont sains et non porteurs de la mutation.
Dans l'un des gamètes d'un des 2 parents ou bien chez l'embryon à un stade très précoce de l'embryogenèse, est apparue une mutation de novo.
Génétique ne veut pas donc pas dire familial, car ici c'est un cas **sporadique.**
Dans la descendance du sujet atteint → caractère habituel du mode de transmission dominant.

A noter : avant de suspecter la néomutation, il faut vérifier qu'il s'agit bien des parents biologiques de l'enfant.

Exemples:
-Achondroplasie
- Neurofibromatose

d) mosaïcisme germinal

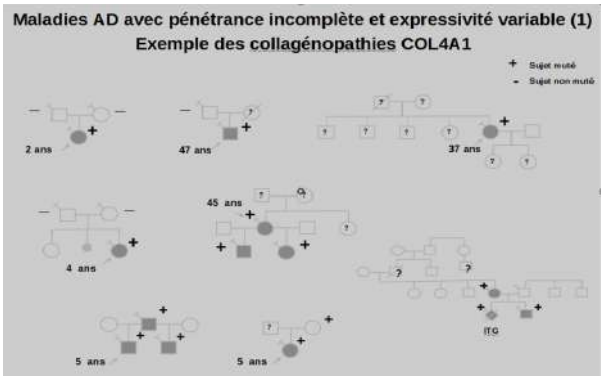


Suspicion : 2 enfants atteints d'une maladie autosomique dominante à pénétrance **complète** alors qu'**aucun des 2 parents** biologiques n'est atteint ni porteur de la mutation. *On recherche toujours si ce sont les parents biologiques.*
Mécanisme : un des 2 parents est porteur d'un clone de cellules germinales qui portent la mutation (mosaïque germinale)

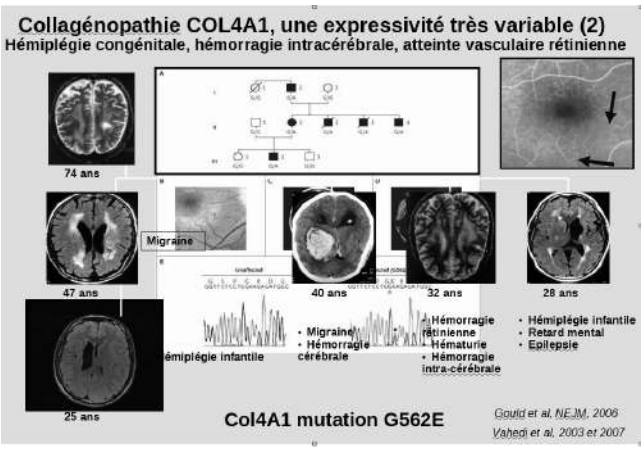
La mutation survient dans une **cellule de la gonade** (spermatogonie ou ovogonie) et selon la **précocité de l'atteinte**, on pourra avoir une gonade remplie à 10 %, 20 % ou plus de cellules mutées et de cellules normales non mutées. Le développement de la maladie chez l'enfant dépendra alors des cellules mises en jeu lors de la fécondation. *Cette mosaïque peut aussi avoir lieu dans une petite proportion des cellules sanguines, il faudra alors prêter attention à ces cellules. (Cf ED sur la myopathie de Duchenne). Au fait, on est toujours dans les maladies AD donc sur le schéma, les sujets en gris sont hétérozygotes pour la mutation et ceux en blanc ont leurs 2 allèles sains.*

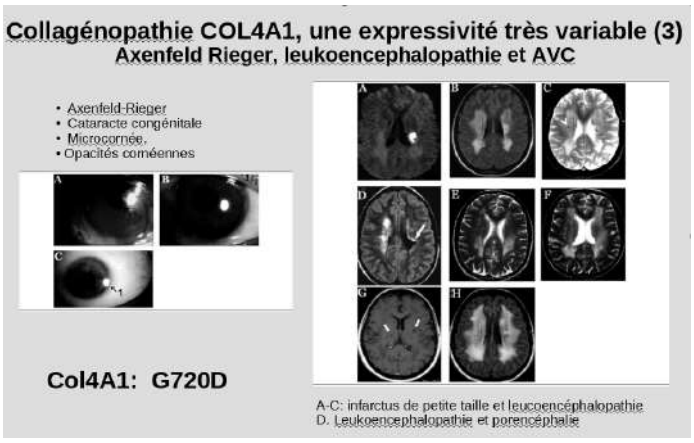
Cas clinique : NEW

On a plusieurs familles atteintes d'une mutation dans un gène du collagène.
On observe d'abord une **variabilité dans l'âge de début** : un homme de 47 ans, un garçon de 5 ans, une petite fille de 2 ans, même un cas d'interruption thérapeutique de grossesse devant la gravité estimée du pronostic de cet enfant.
Dans l'arbre du sujet de 45ans, on observe une transmission mère-fille et mère-fils tandis que pour l'arbre juste à gauche, on a une mutation de novo du garçon de 4 ans. Dans une même maladie on a **plusieurs modes de transmission.** Dans l'arbre avec la petite fille de 5ans, la maman est porteuse mais n'a pas de manifestations cliniques, c'est de la **pénétrance incomplète.**
Dans une même maladie on retrouve donc des mutations de novo, une pénétrance incomplète et un âge de début très variable, ainsi qu'une **expressivité variable.**



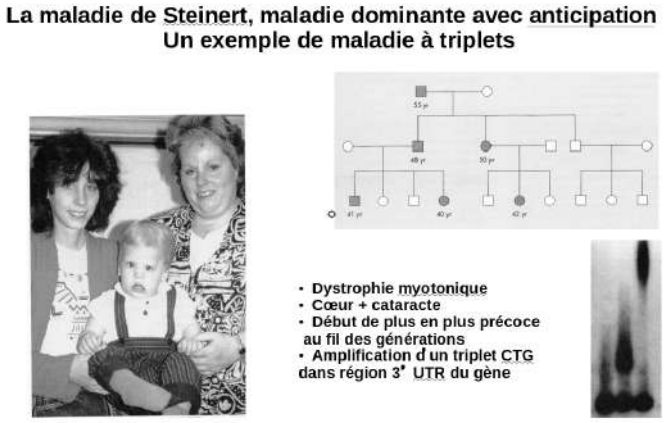
Les sujets mutés sont marqués par une croix et les non muté par un moins.





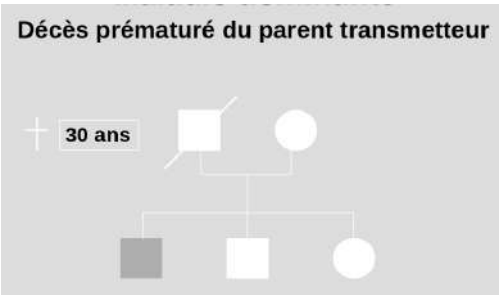
Cette maladie est compatible avec un mode AD =>les critères sont vérifiés, transmissions père-fils, plusieurs générations atteintes, hommes comme femmes peuvent être transmetteurs, environ 50 % d'enfants atteints. Le grand-père présente une atteinte de la substance blanche et n'a jamais fait de manifestations cliniques, la maman, 47 ans vient pour une crise de migraines sévères, présente aussi des anomalies de la substance blanche à l'IRM, le jeune homme adressé dans son adolescence pour épilepsie présente une dilatation ventriculaire (porencephalie), un des oncles est décédé d'une hémorragie cérébrale. De plus ce gène du collagène est exprimé dans les matrices extra cellulaires, il peut donc y avoir des manifestations oculaires, rénales, vasculaires.
En résumé, on a une grande **variabilité du tableau clinique** d'où importance de l'arbre et du recueil des antécédents familiaux, sinon on passe à côté de cette maladie.

e) anticipation



Le début est de plus en plus précoce au fil des générations si bien que le descendant peut être malade alors que l'ascendant n'est pas encore atteint. Ci contre, on a un exemple d'anticipation avec un début de la maladie passant de 55 ans, à 48 puis 41 ans au fur et à mesure des générations.

f) autres facteurs



On revient à ce que l'on avait dit en intro, lorsque le parent décède prématurément, la maladie n'a pas parfois pas eu le temps de se manifester d'où l'importance de demander la cause du dècès.

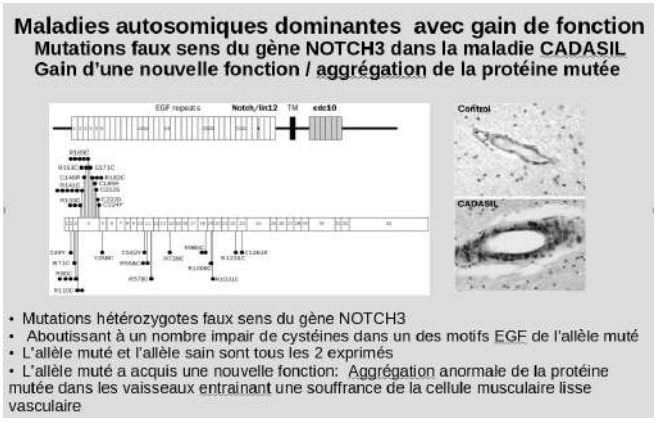
5) phénotype d'un homozygote

C'est une situation rare car il faudrait que deux individus hétérozygotes se marient.
Le croisement d'un sujet Aa avec un autre sujet Aa aboutit à la naissance **1 fois sur 4** d'un sujet homozygote AA. Le phénotype de cet homozygote peut être **identique** à celui d'un sujet hétérozygote, **ou plus sévère.**

6) mécanisme de la dominance

- La mutation **perte de fonction** : seul l'allèle normal fonctionne mais la quantité de protéine fournie est insuffisante, c'est l'**haploinsuffisance** (ex de l'hypercholestérolémie familiale, de certaines coagulopathies …), *1 seul allèle muté suffit pour être malade.*
- La mutation **gain de fonction** : la protéine issue de l'allèle muté **fonctionne différemment** de la protéine normale. La fonction de la protéine mutée peut être amplifiée, déréglée, toxique ou complètement nouvelle pour la cellule (ex: chorée de Huntington).
- La mutation **dominante négative**: la protéine mutée **interfère** avec la fonction de la protéine normale (ex: ostéogenèse imparfaite / Gène col1). L'allèle muté **empêche** l'allèle sauvage de fonctionner.

Exemple :
On peut avoir des mutations **hétérozygotes perte de fonction** du gène codant la protéine S (anticoagulante) entraînant une **haploinsuffisance** et responsable de thromboses veineuses.

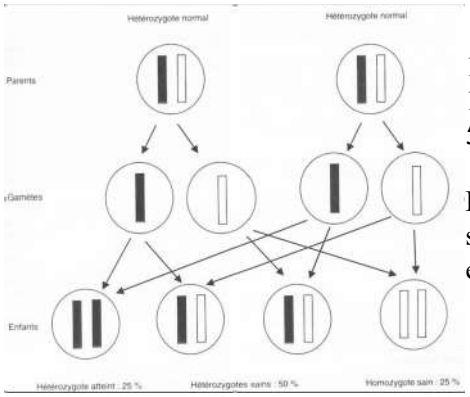


On a deux types de mutations gains de fonction : soit le récepteur surfonctionne, soit il acquiert une nouvelle fonction.
Dans la maladie CADASIL, des mutations stéréotypées faux sens du gène NOTCH3, changent le nombre de cystéines à l'intérieur de petits motifs EGF. Cela crée un déséquilibre dans l'appariement des cystéines 2 à 2. Ici, l'allèle muté code pour une protéine avec une cystéine en plus qui va s'aggréger, former de gros polymères et entraîner une dysfonction de la cellule musculaire lisse (nouvelle fonction).

III. Maladies autosomiques récessives

1) cas typique

Transmission d'une maladie autosomique récessive :
Les sujets malades sont **homozygotes** pour une mutation délétère (mutation identique sur les 2 allèles) ou **hétérozygotes composites** (chacun des 2 allèles porte une mutation délétère différente).
Les sujets hétérozygotes, porteurs d'un seul allèle muté, sont sains.

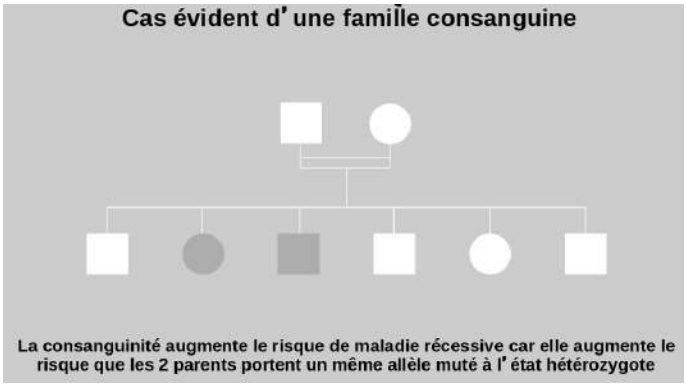


1/4 d'enfants vont porter les 2 allèles mutés
1/4 d'enfants vont porter les 2 allèles sains
50 % d'enfants hétérozygotes sains

Dans cette fratrie, sachant que l'enfant n'est pas malade, le risque qu'il soit porteur de la mutation est de 2/3.
ex : mucoviscidose

Critères de reconnaissance :

- les sujets malades sont homozygotes ou hétérozygotes composites
- un sujet malade a, dans l'immense majorité des cas, 2 parents non atteints
- les 2 parents sont hétérozygotes
- les 2 sexes sont également atteints
- 1/4 de la fratrie est malade
- avec un excès de mariages consanguins (cf calcul de risque dans les autres cours/ED)



la double barre signe l'union consanguine

2) Descendance d'un sujet atteint d'une maladie AR :

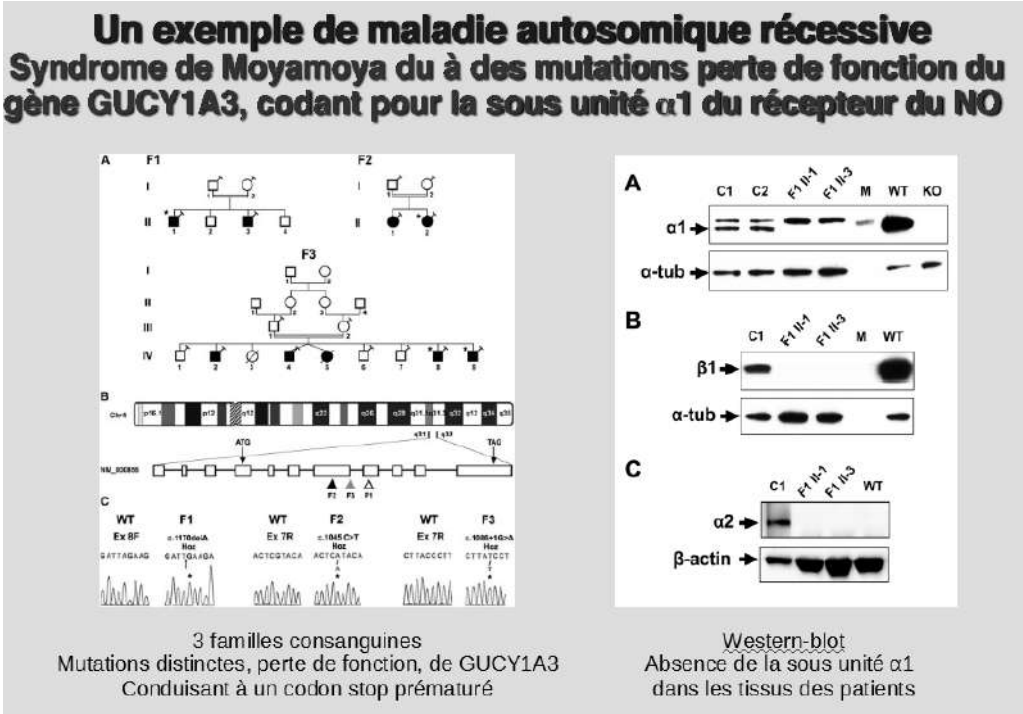
- Dans la très grande majorité des cas, un sujet malade épouse un sujet **non porteur de la mutation** et donc la descendance est saine mais tous les descendants sont alors hétérozygotes pour l'allèle muté.
- Plus rarement, un sujet malade peut se marier avec un hétérozygote notamment si la fréquence de l'allèle muté dans la population n'est pas si rare (fréquence de l'allèle muté dans la population française pour la mucoviscidose : 1/40) et dans ce cas **la moitié** des enfants seront **atteints.**
- Parfois, 2 sujets atteints peuvent se marier (exceptionnel sauf dans cas de mutations touchant les organes des sens).

ex : couple de sourds dont tous les enfants peuvent être atteints si les parents sont porteurs de la même mutation et parfois tous les enfants sont sains du fait de l'hétérogénéité génétique. Si le père est homozygote pour une mutation de la connexine 26 (gène fréquent de la surdité) et que la femme est porteuse d'une mutation **dans un autre gène**, les enfants seront hétérozygotes pour chacun des 2 gènes concernés, et tous les enfants vont être **sains**.

3) Exemple de maladie récessive avec perte de fonction chez une famille consanguine : NEW

On a 3 familles consanguines. En F3, le couple III est issu de deux mères qui sont sœurs en II.
Le syndrome de Moyamoya est une maladie vasculaire, cérébrale liée à une mutation d'un gène codant pour une sous unité α1 du récepteur au NO, impliqué dans l'homéostasie vasculaire. Ici, les malades sont mutés pour les 2 allèles codant cette sous unité. Ces familles ont **3 mutations différentes pour la même maladie** :

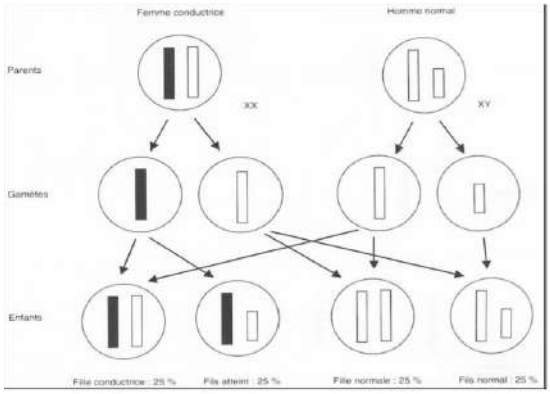
Sur la séquence normale on a : GATTAGAAG. Pour F1 on a GATTGAAGA, mutation à l'état homozygote avec une délétion d'un C sur le brin complémentaire. Ce sont des mutations **non sens** entraînant un **codon stop prématuré** donc une **protéine absente** car le messager a été dégradé.
Chez F2, on a une **mutation d'épissage** qui va aussi entraîner un codon stop prématuré par épissage d'un des exons du messager.
A droite on a le western blot de la famille F1, premier schéma A, on s'intéresse à la sous unité α1 et sur la 2e ligne, on utilise un Ac contrôle qui reconnaît une protéine exprimée dans toutes les cellules, la tubuline. Chez les individus II.1 et II.3, la **bande α1 est absente** donc la **protéine est absente**. Idem chez le malade M.
Pour aller plus loin, cette sous unité α1 s'associe avec la β1. Si α1 est absente, β1 est absente chez les malades.

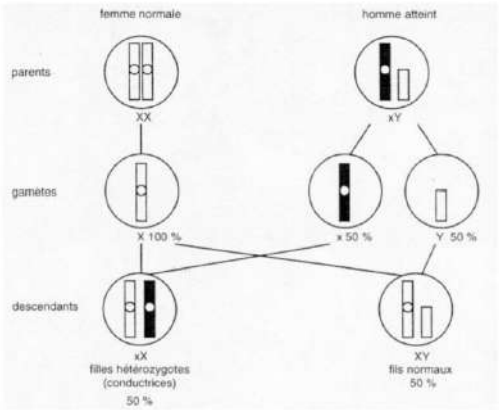


Exemple de maladie récessive avec perte de fonction chez une famille consanguine

IV. Maladies récessives liées à l'X

En fonction du sexe du parent transmetteur, on va avoir plusieurs possibilités :

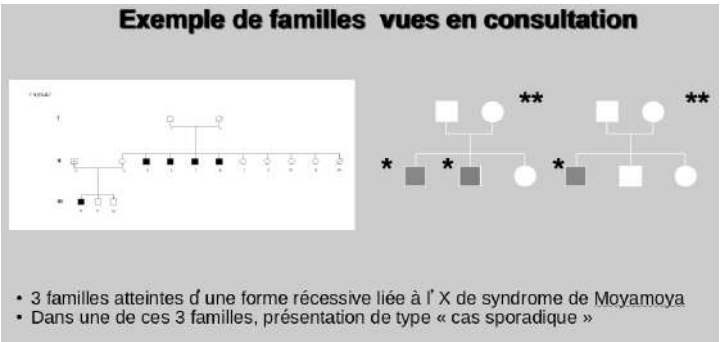




A gauche, mariage d'une femme **conductrice saine** avec un homme sain. Elle donne son X sain à 50 % de ses filles, un X sain à 50 % de ses garçons, un X muté à 50 % de ses filles qui seront conductrices et à 50 % de ses garçons qui seront malades car hémizygotes pour le chromosome X. Aucune de ses filles ne sera malade mais 50 % seront conductrices (4 situations).

A droite, mariage d'une femme saine non conductrice et d'un homme atteint, situation moins fréquente car les maladies récessives liées à l'X sont souvent sévères et les hommes n'ont pas de descendance.
Les filles vont toutes être conductrices non malades et les garçons tous normaux (2 situations).

Critères de reconnaissance :
♦ Seuls les garçons sont atteints (très grande majorité des cas)
♦ Les sujets mâles atteints sont uniquement dans la lignée maternelle
♦ Aucun sujet atteint dans la lignée paternelle
♦ **Jamais de transmission père-fils**
♦ Les femmes hétérozygotes sont non atteintes mais conductrices



exemple typique : tous les sujets atteints sont des hommes dont la mère est conductrice, et ces hommes n'ont pas eu de descendance car la maladie était très sévère.

Arrivés à Lariboisière, ces patients étaient adultes et l'un d'entre eux avait présenté des troubles cliniques à l'âge de 4 ans, il y a donc eu une longue période d'errance diagnostique liée à une expressivité très variable de la maladie, un âge de début très variable et le lien n'a pas été établi. Pourtant on voit qu'il n'y a que des hommes atteints dont la mère est non atteinte, on est censé penser à une maladie récessive liée à l'X.
Rmq : il manque un point pour la mère en II qui est conductrice et pour les étoiles, on a bien les garçons porteurs de l'allèle muté et la mère conductrice hétérozygote pour l'allèle muté. La suspicion de Moyamoya se fait sur l'atteinte vasculaire associée à une atteinte digestive très évocatrice.

Exemple de question : Quels sont les modes de transmission que vous pouvez évoquer et exclure pour le 3e arbre en partant de la gauche ?
=> récessif liée à l'X, maladie dominante avec mutation de novo, pénétrance incomplète, faux parent, autosomique récessif

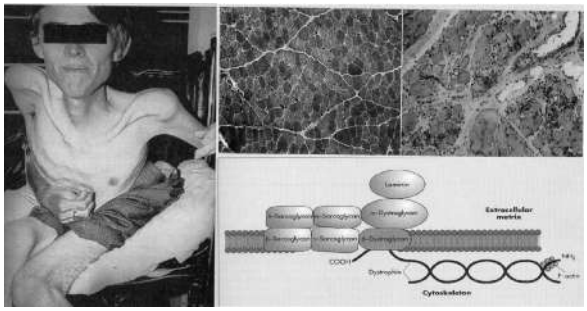
Conséquences :

- une mutation d'un gène situé sur l'X donne des **manifestations constantes chez le garçon** qui est hémizygote pour les gènes portés par le chromosome X.

- Chez les filles, on a des manifestations **seulement si les 2 copies du gène sont mutées** (homozygotes), par exemple un père hémophile se mariant avec une hétérozygote pour le gène de l'hémophilie.
Question : comment une fille pourrait être atteinte d'une maladie récessive liée à l'X alors que sa mère n'est pas conductrice ? La mutation de novo, c'est plutôt rare. Un peu plus fréquemment, dans le **syndrome de Turner,** les filles ont un seul X, elles sont **hémizygotes** et peuvent donc exprimer des maladies récessives liées à l'X.

- Dans certaines maladies récessives liées à l'X, on détecte parfois chez les femmes hétérozygotes des **stigmates de la maladie**, par exemple chez 30 % des conductrices de myopathie on observe une augmentation des CPK (idem à ce qu'on retrouve chez les myopathes). Plus embêtant, lorsque ces mères vieillissent, elles peuvent aussi développer des troubles cardiaques pour lesquels il faudra les surveiller.
→ Du fait du phénomène de **« lyonisation » de l'X** (inactivation aléatoire des X actifs dans les différents tissus), ces femmes peuvent avoir des manifestations biologiques de la maladie.

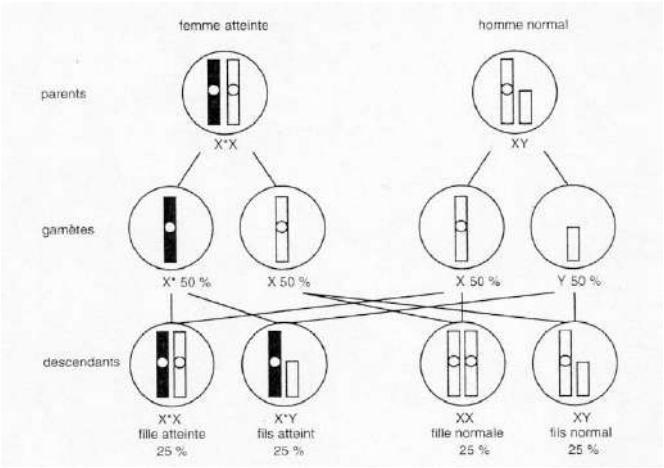
Exemples de maladies récessives liées à l'X :



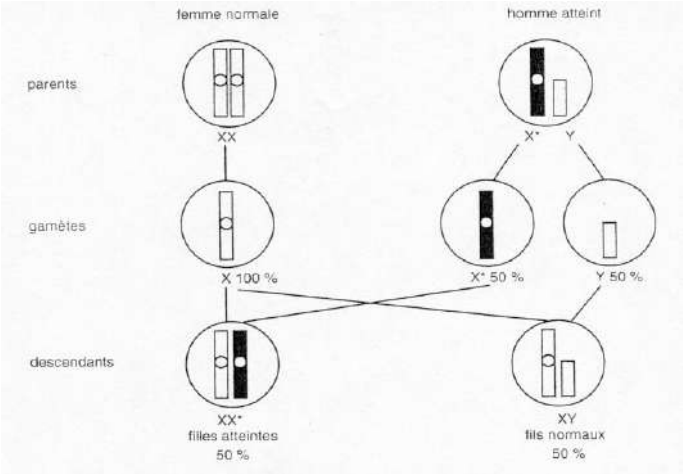
maladie de Duchenne par mutation du gène codant la dystrophine

V. Maladies dominantes liées à l'X (très rares)

Transmission :



mariage d'une femme malade et d'un homme sain



mariage d'un homme malade et d'une femme saine

A gauche, si c'est la mère qui est atteinte, elle aura 50 % de ses filles atteintes et 50 % de ses garçons atteints.
A droite, si c'est le père qui est atteint, il aura 100 % de ses filles atteintes (il leur transmet le X muté) et 100 % de ses garçons sains auquel il transmet le Y.
Faire attention aux pourcentages sur les schémas, il vaut mieux prendre le temps de faire un tableau de contingence double entrée avec les allèles des deux parents pour ne pas se tromper en examen et bien raisonner.

Critères de reconnaissance :

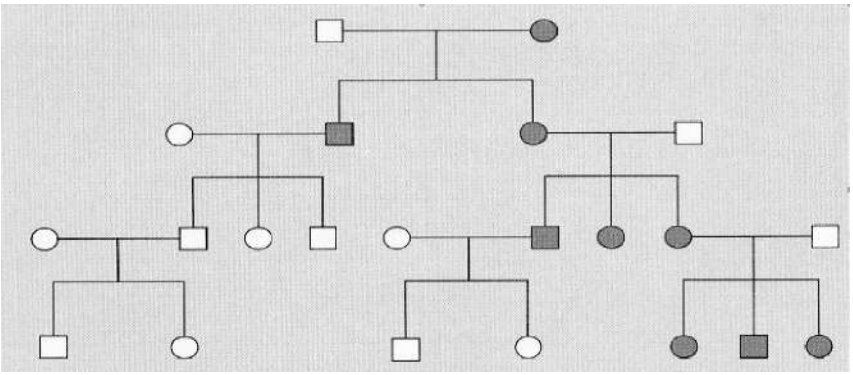
- L'allèle morbide qui est dominant se manifeste aussi bien chez les garçons (hémizygotes) que les filles hétérozygotes (souvent à moindre degré). *Parfois on ne voit pas l'atteinte chez les garçons qui sont morts pendant la vie intra utérine.*
- Les deux sexes sont atteints
- Les femmes atteintes peuvent transmettre la maladie à la moitié de leurs enfants, filles comme garçons
- Dans la descendance d'un homme atteint, toutes ses filles sont atteintes mais aucun garçon n'est atteint.

IV. Maladies liées à une mutation de l'ADN mitochondrial (PAS une maladie Mendélienne)

A ne pas confondre avec les maladies mitochondriales touchant des gènes nucléaires codant pour des protéines de la mitochondrie.

Rappels concernant la mitochondrie :
- Elle joue un rôle dans la phosphorylation oxydative, l'oxydation des acides gras, acides carboxyliques, acides aminés permettant in fine la production d'ATP (énergie).
- L'ADN mitochondrial (16 Kbases) code pour 13 protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative.
- Un petit nombre de maladies sont liées à des mutations de l'ADN mitochondrial qui est transmis **uniquement par la mère** +++
- la « Mutabilité » de l'ADN mitochondrial est **10 fois plus élevée** que celle de l'ADN génomique
- Puisqu'il y a de nombreuses mitochondries dans une même cellule, on a une hétérogénéité potentielle dans la composition en ADN : c'est **l'hétéroplasmie** mitochondriale.
- la proportion de molécules d'ADN mutées peut varier d'une cellule à l'autre et d'un tissu à l'autre à l'origine d'une **variabilité phénotypique.**

Ce sont des maladies **neurologiques** en général, puisque le cerveau est très dépendant de ce métabolisme actif
Exemples : neuropathie optique de LEBER, syndrome de MERRF (épilepsie, démence, ataxie, myopathie) et syndrome MELAS



exemple d'arbre, pas de transmission par les hommes

Dans les maladies dues à une mutation de l'ADN mitochondrial, seules les femmes peuvent transmettre la maladie à leurs descendants (filles ou garçons). Du fait de l'hétéroplasmie, la pénétrance est souvent **incomplète.**

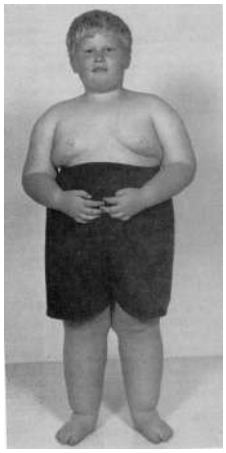
VII. Empreinte génomique

Un gène soumis à « empreinte » est un gène dont l'expression dépend de l' **origine parentale** (paternelle ou maternelle) du gène. Il va s'exprimer ou pas s'exprimer, c'est tout à fait physiologique. Par exemple on a un gène A actif sur la copie maternelle mais inactif sur la copie paternelle.
Cette empreinte est également **tissu spécifique** (par exemple, le gène du père peut s'exprimer dans le placenta alors que celui de la maman ne s'y exprimera pas) et spécifique d'une **période donnée** (au cours du développement embryonnaire entre le 3e et 6e mois de vie, les gènes ne sont pas exprimés de la même façon selon l'origine parentale).
Comment cette empreinte peut-elle être liée à des maladies ?
Si j'ai une mutation d'un gène qui est **actif sur la copie maternelle** alors on aura une **perte de l'expression** de cet allèle et des conséquences cliniques. Si cette mutation survient sur le même gène qui est cette fois ci **inactif sur la copie paternelle**, on n'aura **pas de conséquences** car ce gène ne s'exprime pas chez le père ni chez l'enfant.

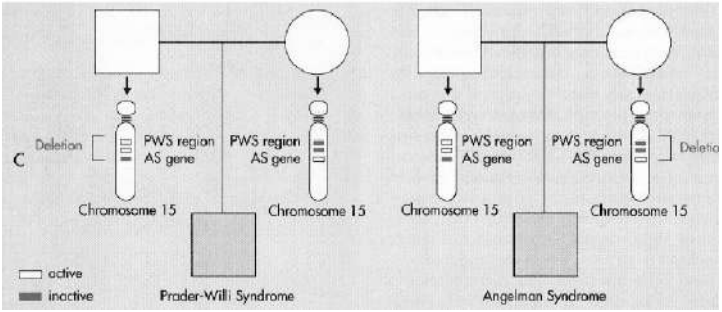
Au final une seule copie du gène (maternelle ou paternelle) est active avec deux possibilités :
→ soit perte de l'expression de l'allèle actif (par délétion,…) : c'est le cas que nous allons développer
→ soit expression anormale de l'allèle normalement silencieux
Ne fronce pas les sourcils, avec un exemple ça va le faire.

1) syndrome de Prader-Willi VS Angelman

La région du chromosome 15 est une région soumise à empreinte. Une délétion de la même région du chromosome 15 conduit à **deux phénotypes différents** selon qu'elle est héritée du père ou de la mère.
- Les gènes impliqués dans le **P**rader-Willi sont ceux actifs uniquement sur la copie **p**aternelle (inactifs sur la copie maternelle). C'est donc une délétion/mutation d'origine paternelle qui entraînera le syndrome car les gènes maternels apportés ne s'expriment pas et ne peuvent pas compenser cette délétion.
- Les gènes impliqués dans l'Angel**m**an sont ceux actifs uniquement sur la copie **m**aternelle (inactifs sur la copie paternelle), ils sont exprimés seulement s'ils sont apportés par la mère. C'est donc la délétion/mutation d'origine maternelle qui entraine le syndrome car les mêmes gènes apportés par le père sont inactifs et ne peuvent compenser cette délétion.
En gros, une délétion de la région d'intérêt du père engendrera un Prader-Willi chez l'enfant tandis qu'une délétion d'origine maternelle donnera un syndrome d'Angelman. On voit sur le schéma ci dessous que les gènes actifs chez la mère ne le sont pas chez le père et vice versa.



Prader-Willi



Angelman

Hypotonie +++
Retard mental modéré
Hypogénitalisme
Obésité +++

Epilepsie
Retard mental sévère
Ataxie (trouble de l'équilibre)
Troubles comportement

VIII. Au total, les points importants

Savoir reconnaître le caractère génétique : dessin de l'arbre systématique +++
Savoir reconnaître le/les modes de transmission possibles
Sexe des sujets atteints et sexe des sujets transmetteurs
Une maladie génétique peut se présenter comme un cas sporadique +++
Le cas particulier des conductrices dans les maladies récessives liées à l'X (revu en ed)

Dédicaces :
A tous ceux qui seront arrivés au bout de cette ronéo
A clarisse qui n'aurait pas du me faire confiance pour le choix des ronéos