

Cours de 1ère année

Héritité 2:

<https://web.speakup.info/room/join>

Marguerite Neerman-Arbez

Maladies génétiques

1. Maladies chromosomiques (C. Borel)

- Nombre anormal de gènes

2. Maladies monogéniques

- Un gène anormal
- Transmission mendélienne
- Liée à l'Y, Transmission mitochondriale

3. Maladies oligogéniques (2-3 gènes) / polygéniques (>3 gènes)

- Interactions génétiques complexes / mal comprises

4. Maladies complexes (C. Borel)

- Variantes génétiques + facteurs environnementaux

Objectifs de ce cours

- **Hérédité liée au chromosome X**
 - **Lien avec cours Maladies Hémorragiques**
- **Hérédité non-mendélienne**
 - Hérédité liée à l'Y
 - Hérédité mitochondriale

Sources utiles

- **Thompson and Thompson «Genetics in Medicine»**
QZ 5015 Chapitre 5 et Clinical Case studies
- **Read et Donnai «Génétique Médicale»** QZ 5052
- **OMIM: www.omim.org/**
- **Documents et Forum du cours sur Moodle**

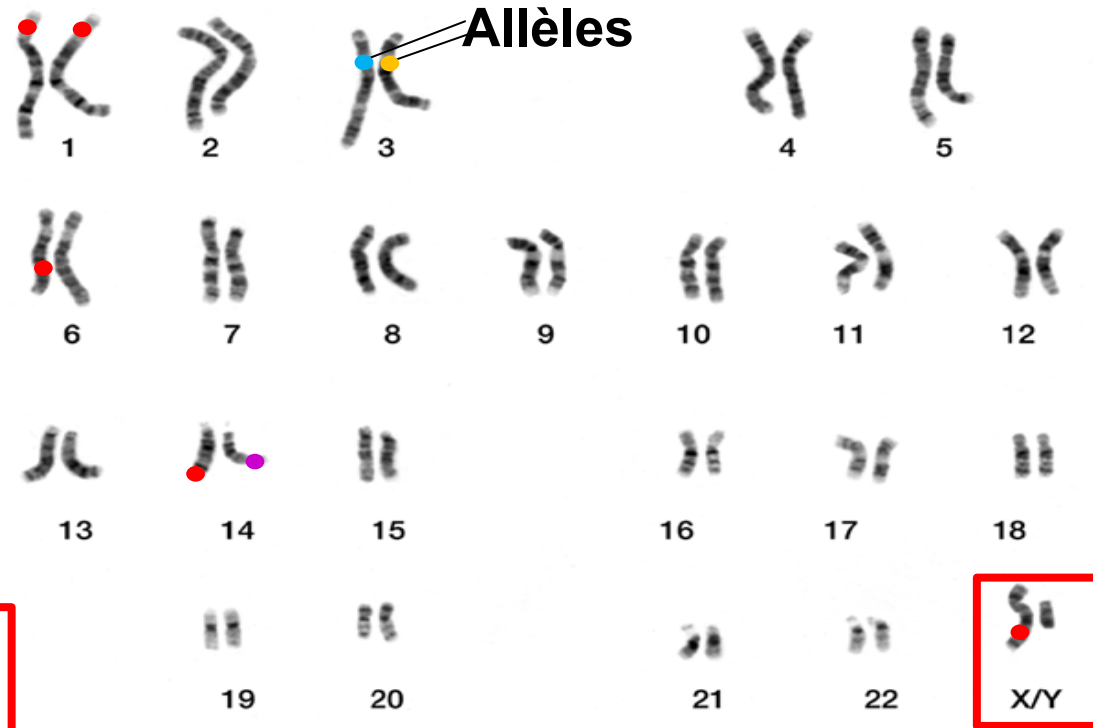
Transmission mendélienne: définitions

Homozygote: Deux fois le même allèle

Hétérozygote: Deux allèles distincts - 1 muté, 1 normal

Hétérozygote composé: Deux allèles mutés distincts

Hémizyote: Masculin (XY): une mutation sur son unique copie d'un gène sur le chromosome X

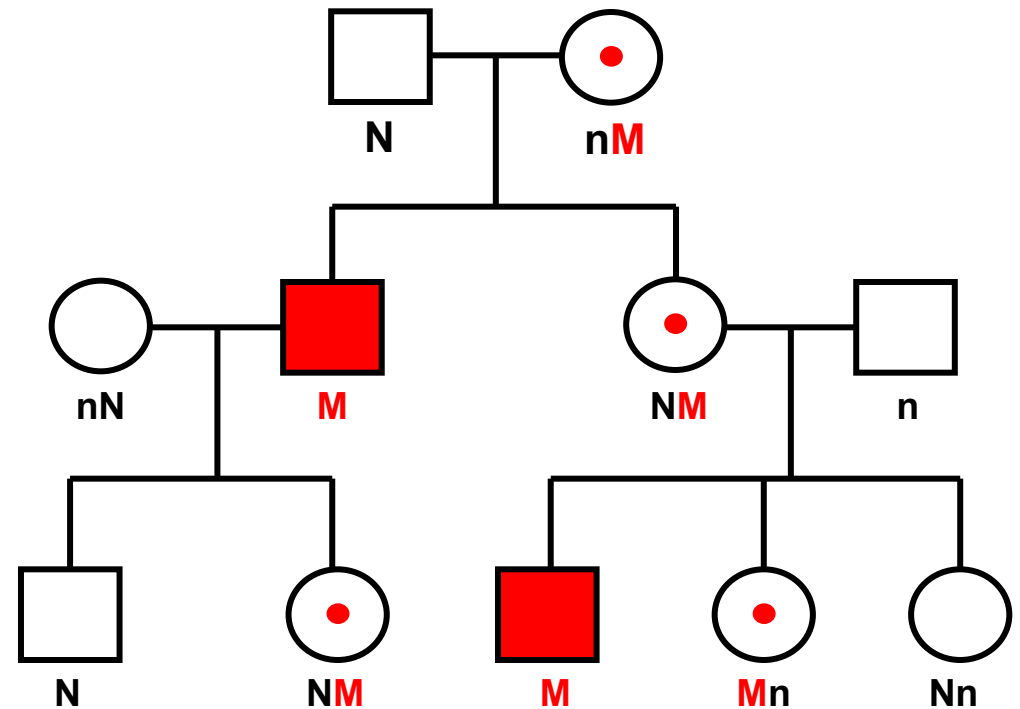


Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité liée au chromosome X
 - **Liée à l'X, récessive**

Transmission liée à l'X, récessive (XLR)

Phénotype exprimé chez l'hémizygone



Exemples

- Hémophilie A et B (cours Maladies Hémorragiques)
- Dystrophie musculaire de Duchenne

○ with red dot porteuse hétérozygote maladie liée à l'X

Transmission liée à l'X récessive

- Maladie plus fréquente chez les garçons
- Une femme porteuse transmet à 50% des fils (atteints) et 50% des filles (porteuses)
- Un homme atteint transmet à toutes ses filles (aucun de ses fils n'est atteint)
- En général, une femme porteuse n'est pas atteinte
- Proportion significative de mutations de novo
 - environ 1/3 patients Hémophilie A ou B

Inactivation du X

Chromosome X: environ 1000 gènes

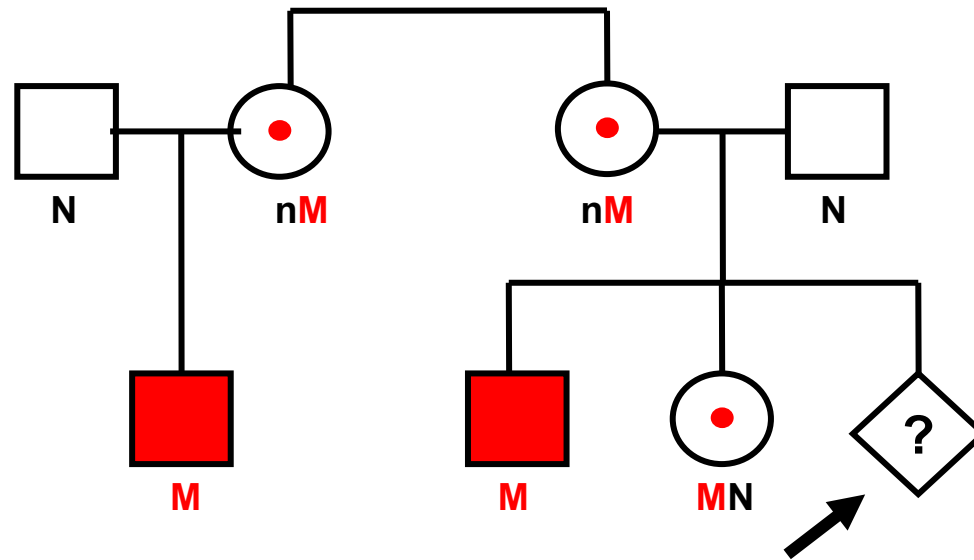
(Chromosome Y: environ 70 gènes)

En commun: région pseudo-autosomique (~30 gènes)

Mécanismes de compensation du dosage:

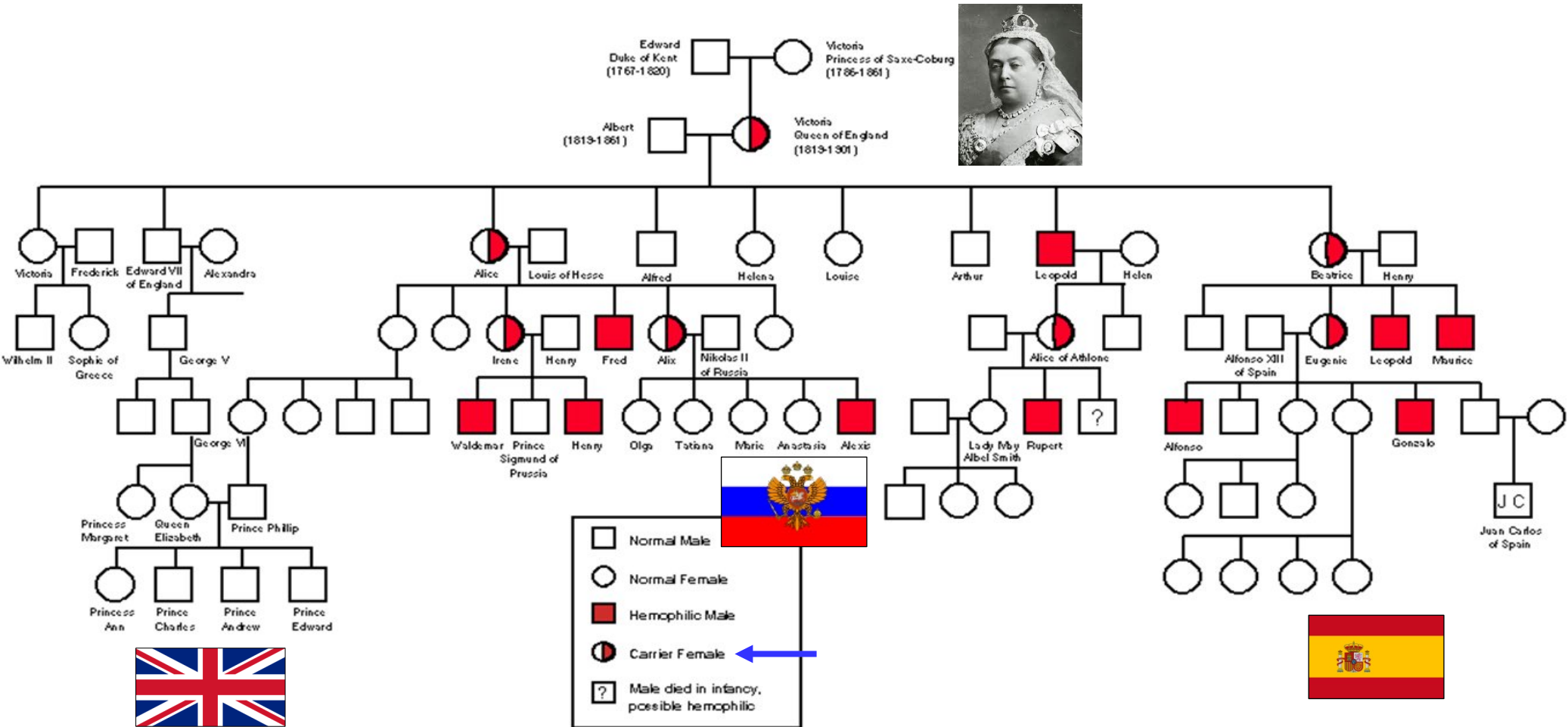
- Drosophile: gènes surexprimés chez le male
- Mammifères: Inactivation d'un chromosome X chez la femelle
- **Si plus de 2 chromosomes X; un seul X est actif**
 - ! Pas tous les gènes du X inactif sont inactivés (~85%):
donc 47,XXX 47,XXY et 48,XXXX ont un phénotype, 45,X aussi.
- **En principe le choix du chromosome inactivé se fait au hasard.**
- **Choix fait pendant développement: transmis aux cellules filles**
- **Mais il existe des biais d'inactivation: important pour maladies liées à l'X**

XLR: risque de transmission



Risque: $\frac{1}{2}$ de transmettre **M**
 $\frac{1}{2}$ d'avoir un garçon
→ $\frac{1}{4}$ d'avoir un enfant **atteint**

Hémophilie dans les familles royales européennes



(sera revu au cours Maladies Hémorragiques)

A vous...



- Le père de la reine Victoria, Edward, Duc de Kent, n'était pas hémophile.
- Sa mère, Victoria, princesse de Saxe-Cobourg, avait eu deux enfants d'un précédent mariage, un fils, non hémophile, et une fille, qui n'a pas transmis la maladie.
- Quelle est l'origine la plus probable de la mutation transmise par Victoria?

Speak up

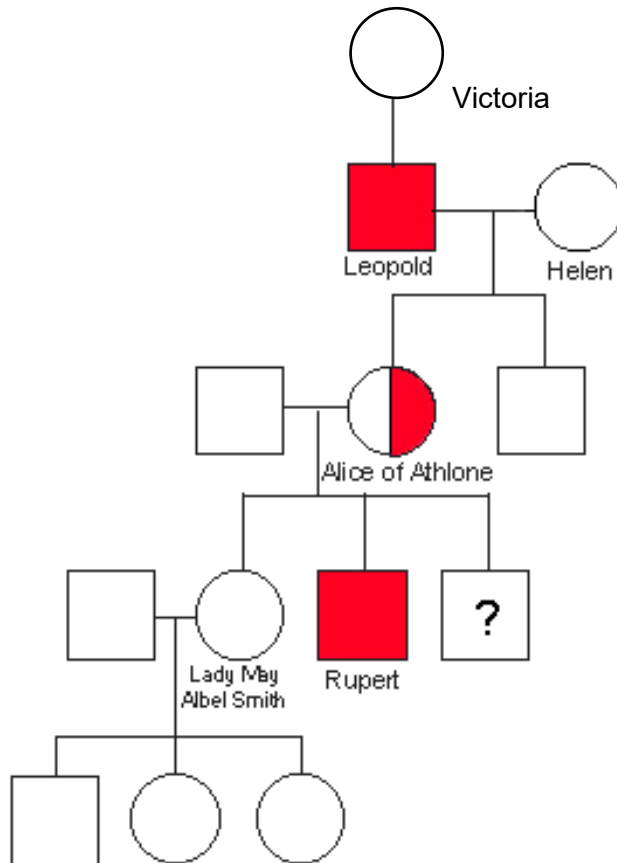
A vous...



- **A: le père de Victoria n'était pas Edward et était hémophile**
- **B: la mère de Victoria était porteuse**
- **C: une mutation de novo**

Speak up

A vous...



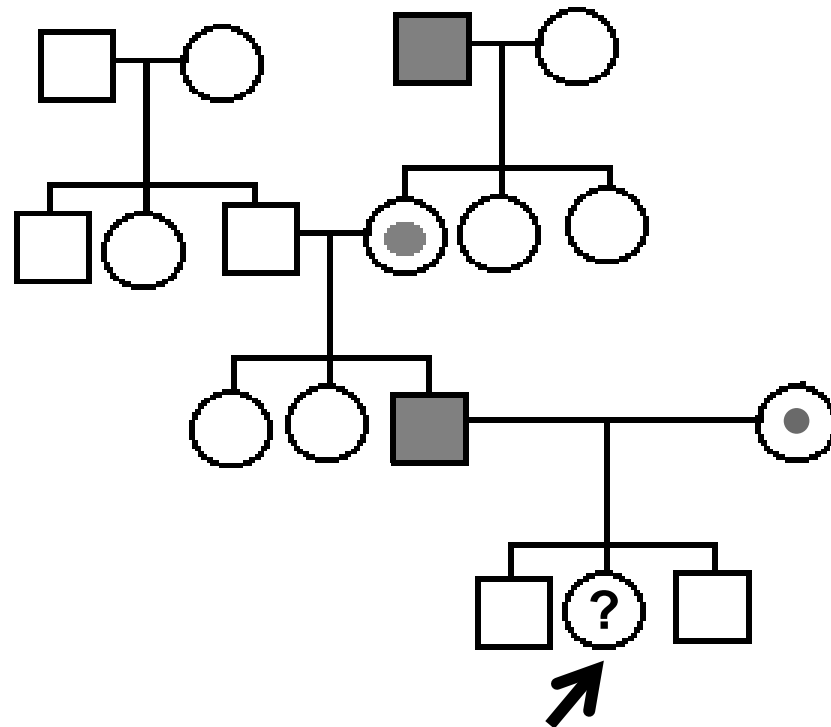
- Probabilité que le frère de Rupert soit atteint?
- Probabilité que May soit porteuse?
- Probabilité que May et son plus jeune frère soient normaux tous les deux?

A: 50%

B: 25%

XR: une femme peut-elle être atteinte?

- Père atteint et mère porteuse: $X^*Y \times X^*X$



A vous...



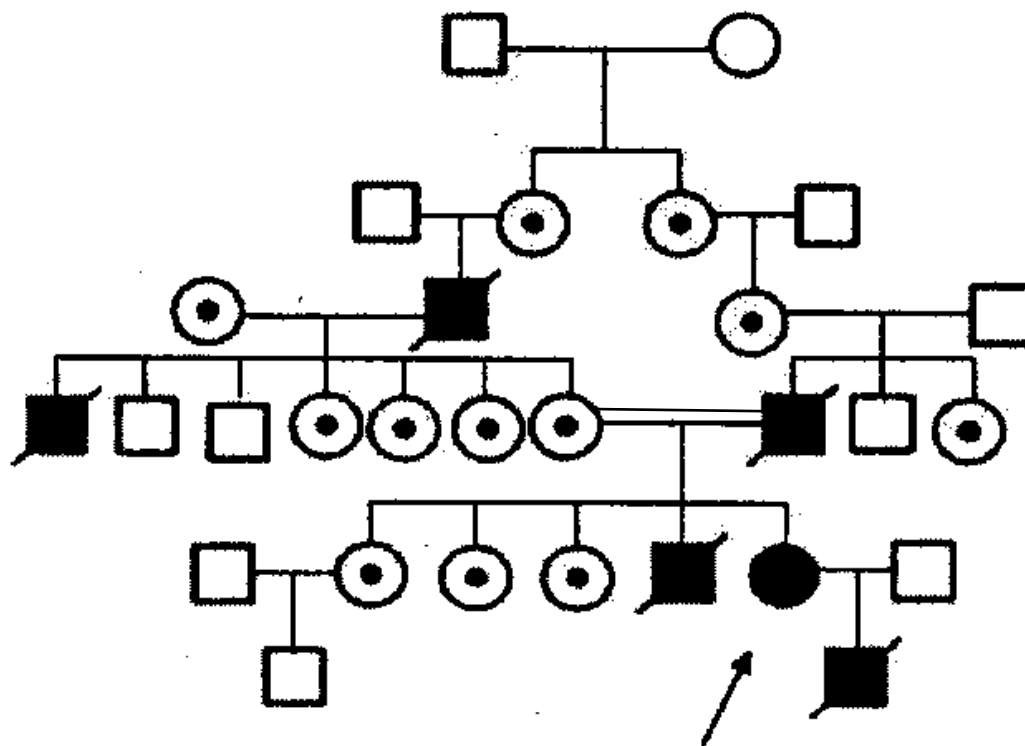
**Père atteint et mère porteuse:
 $X^*Y \times X^*X$**

- **Probabilité que leur fille soit atteinte?**
- **Probabilité que leur fille n'ait aucune mutation?**
- **A: 50%**
- **B: 100%**
- **C: 0%**

Speak up

Exemple

Pedigree of *patient A*
Arg593Cys



Pavlova et al JTH 2009

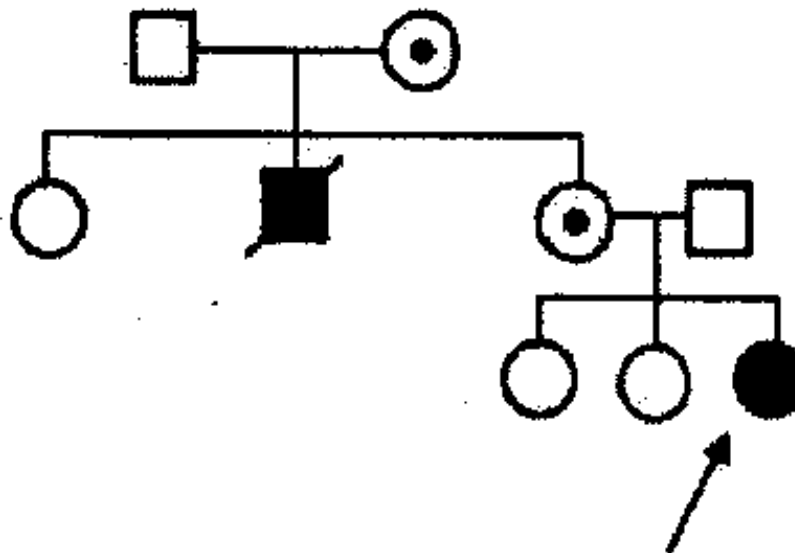
XR: une femme peut-elle être atteinte?

- **Autres cas encore plus rares:**
 - X^* + délétion de novo sur l'autre X
 - Isodisomie X^* maternelle ou paternelle
 - Caryotype Turner $45 X^*O$
 - « femme » caryotype X^*Y avec mutation SRY

Exemple

X* + délétion de novo sur l'autre X:

Pedigree of *patient C*
Leu412Phe
Large deletion exon9-22



Pavlova et al JTH 2009

XR: une femme peut-elle être atteinte?

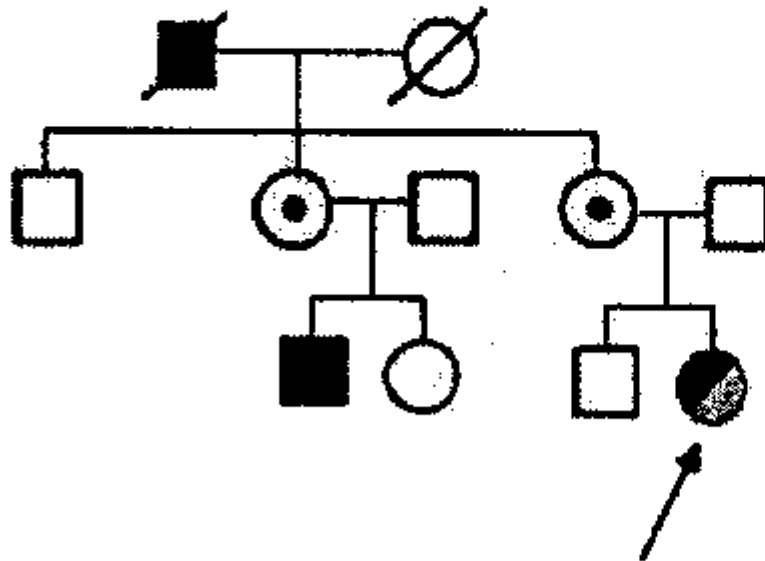
Autre mécanisme:

Biais d'inactivation d'un chromosome X chez la femelle

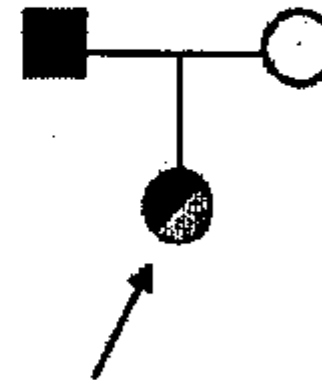
- .En principe le choix du chromosome inactivé se fait au hasard.**
- .Choix fait pendant développement: transmis aux cellules filles**
- .Mais il existe des biais d'inactivation: important pour maladies liées à l'X**

Exemples: biais d'inactivation

Pedigree of *patient D*
Arg1781His
X-inactivation 3.8%



Pedigree of *patient E*
c.1478del.A
X-inactivation 4.2%



Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité liée au chromosome X
 - Liée à l'X, récessive
 - Liée à l'X, dominante

Transmission liée à l'X, dominante

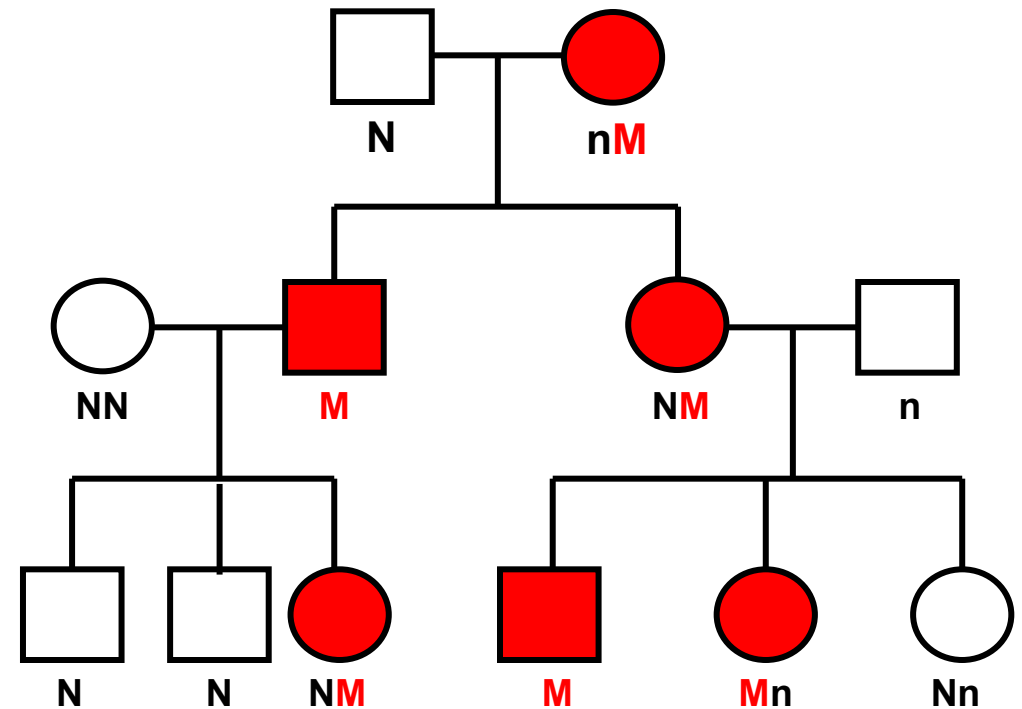
Phénotype exprimé chez
femme hétérozygote, plus
sévère chez homme
hémizyote

Peu d'exemples

e.g. Syndrome de l'X fragile
(retard mental)

Gène *FMR1*

-> amplification de triplets
(CGG)_n dans la région
5'UTR du gène (non-codant)
-> empêche l'expression du
gène



Transmission liée à l'X dominante

- Phénotype chez hommes et femmes
- Maladie plus sévère chez hommes hémizygotés
 - (parfois létal e.g. syndrome de Rett, gène *MECP2*)
- Une femme porteuse atteinte transmet à 50% de ses fils (atteints) et 50% de ses filles (atteintes)
- Un homme atteint transmet à toutes ses filles (atteintes) mais aucun de ses fils
- Proportion significative de mutations de novo

Objectifs de ce cours

- **Hérédité non-mendélienne**
 - Hérédité liée à l'Y

Transmission liée à l'Y

- Gène sur l'Y
- Transmission: Père → Fils
- Tous les garçons d'un homme atteint sont atteints
- Aucune fille d'un homme atteint n'est atteinte

Exemple:

Oligo/azoospermie: délétion des gènes AZF

Mais défaut de spermatogénèse donc rarement transmis



Objectifs de ce cours

- **Hérédité non-mendélienne**
 - Hérédité mitochondriale

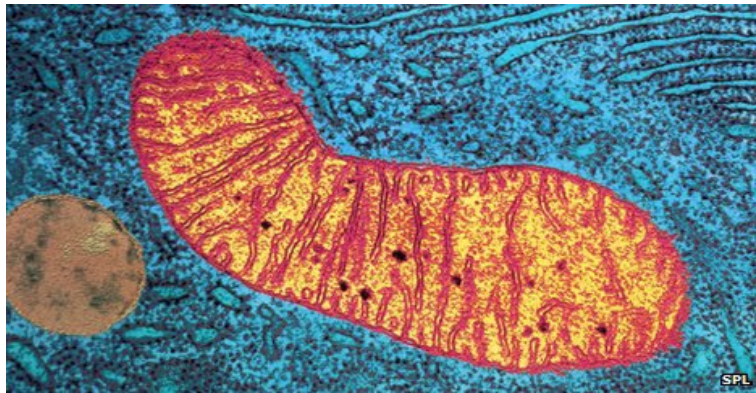
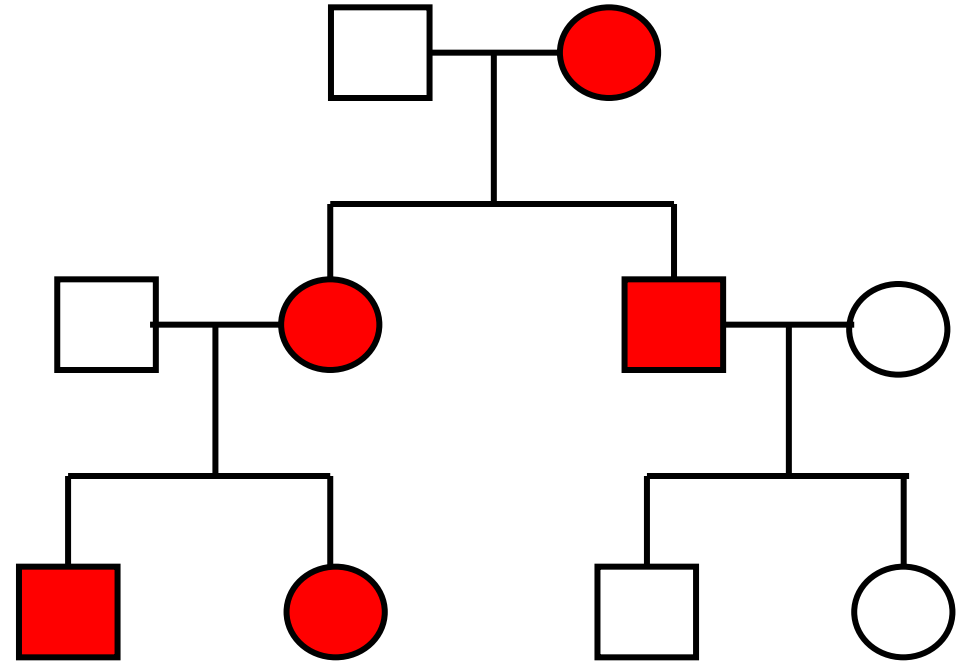
ADN mitochondrial: transmission maternelle

Transmission cytoplasmique

Tout le cytoplasme vient de l'oocyte (le spermatozoïde ne transmet que son noyau)

Une femme transmet à tous ses enfants

Un homme → jamais



Hétéroplasmie:

Selon les cellules: centaines de mitochondries

Pourcentage de mutées peut varier de 0% à 100%

Le mot de la fin: Hétéroplasmie

- Chaque cellule contient de nombreuses mitochondries
- Chaque individu peut avoir un mélange de mitochondries normales et mutantes, avec des proportions qui varient entre tissus et qui peuvent varier au cours du temps
- L'hétéroplasmie mitochondriale explique pourquoi ces maladies peuvent avoir une pénétrance réduite, une grande variabilité d'expressivité et une évolutivité au cours du temps