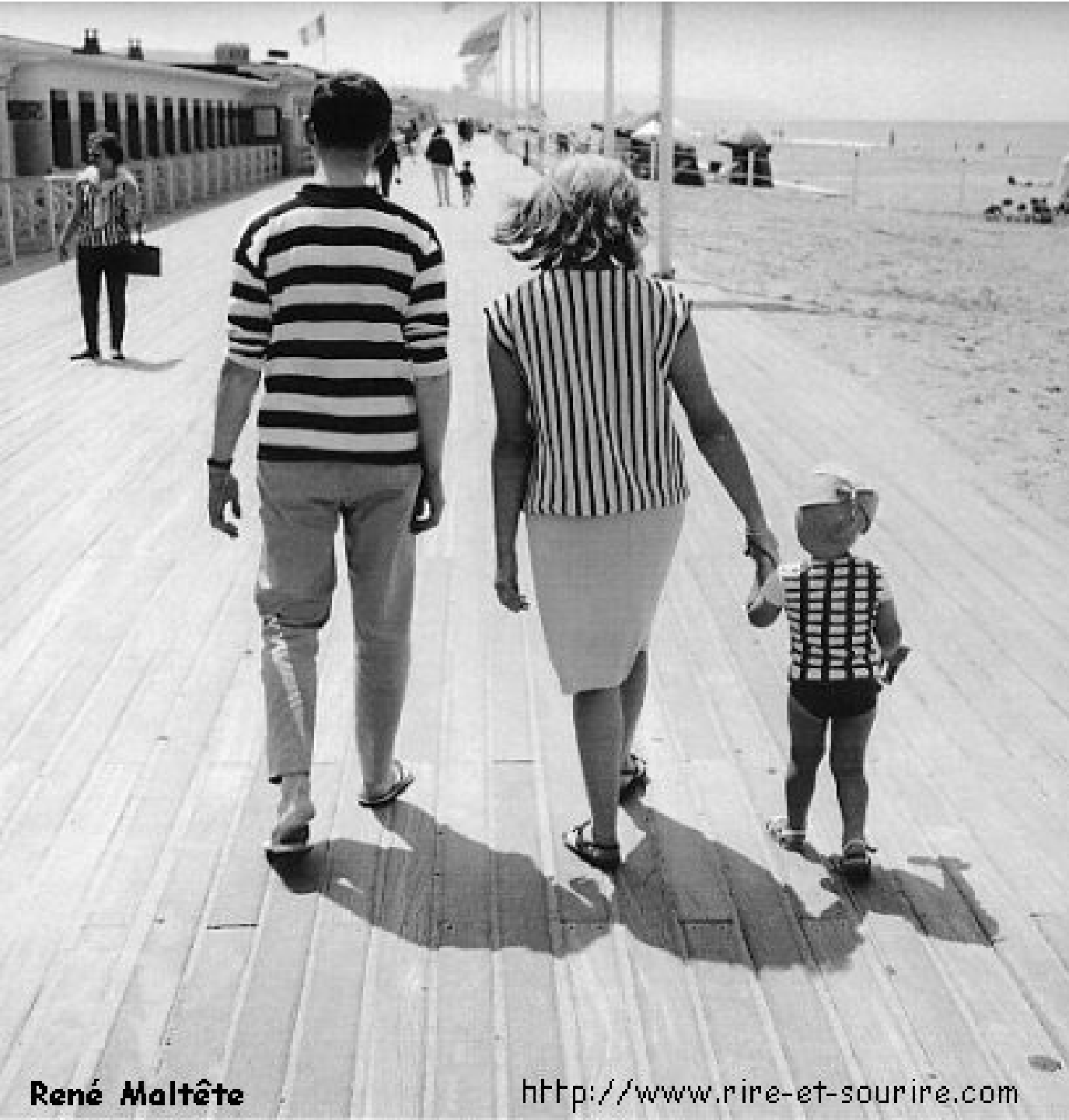


Liste d'objectifs pour ce cours

- Interpréter un arbre généalogique
- Déterminer le mode de transmission le plus probable
- Calculer des risques de transmission des maladies monogéniques
- Calculer des fréquences alléliques et génotypiques en utilisant la loi de Hardy Weinberg
- Comprendre les éléments pouvant modifier les fréquences alléliques
- Comprendre les mécanismes expliquant une transmission dominante
- Connaître les notions de mutation de novo, pénétrance, expressivité et phénotype limité par le sexe
- Savoir utiliser la nomenclature des mutations basée sur l'ADN codant



Cours de 1ère année

Héritité 1:

Speak Up:

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

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 mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Récessive **Cours 1 (2h)**
 - **Lien avec Cas de Liaison Mucoviscidose**
 - Hérédité Autosomique Dominante
- **Nomenclature mutations**
- Hérédité liée au chromosome X **Cours 2 (1h)**
 - **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*



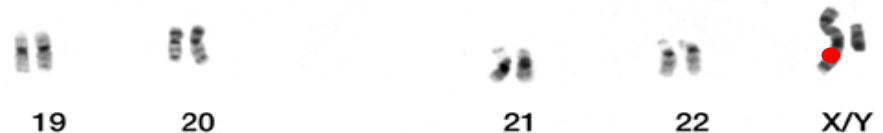
Hétérozygote: Deux allèles distincts - 1 muté, 1 normal



Hétérozygote composé: Deux allèles mutés distincts



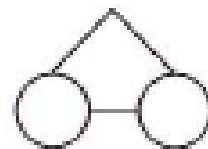
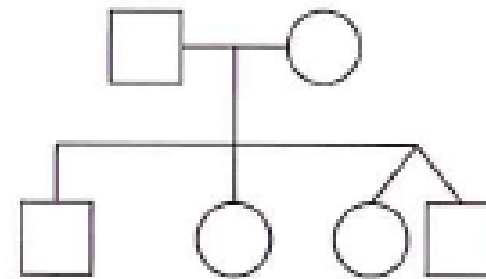
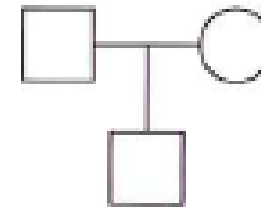
Hémizyote: Masculin (XY): une mutation sur son unique copie d'un gène



*Vidéos explicatives:

<https://moodle.unige.ch/mod/page/view.php?id=852869>

Transmission mendélienne: symboles utilisés pour les arbres généalogiques



Source: Génétique Médicale Donnai et Read QZ 5052

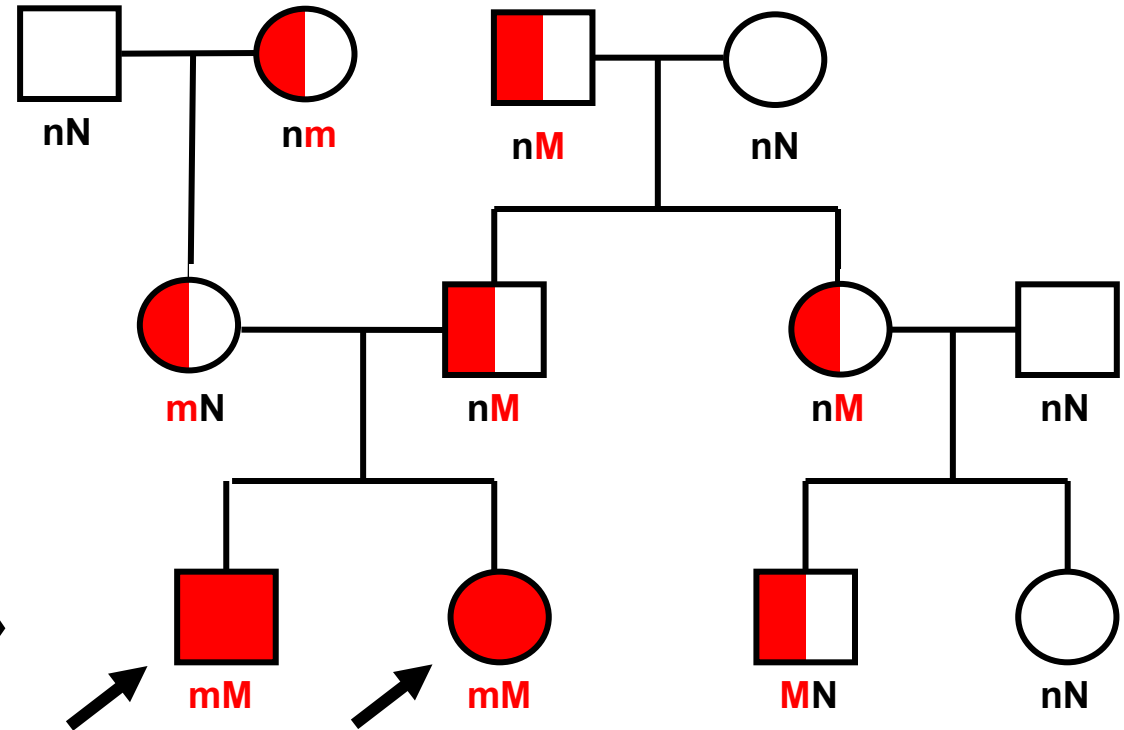
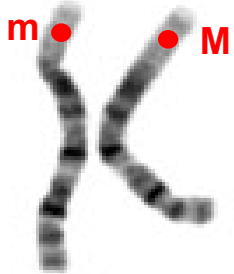
Modes de transmission

- **Localisation:**
 - Mode autosomique ou lié à l'X
- **Quantité/qualité de protéine nécessaire à une fonction normale:**
 - Mode récessif ou dominant

Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Récessive

Transmission autosomique récessive (AR)



Phénotype exprimé chez l'homozygote
Transmission « horizontale »

Exemples:

- Mucoviscidose
- Afibrinogénémie
- Anémie falciforme

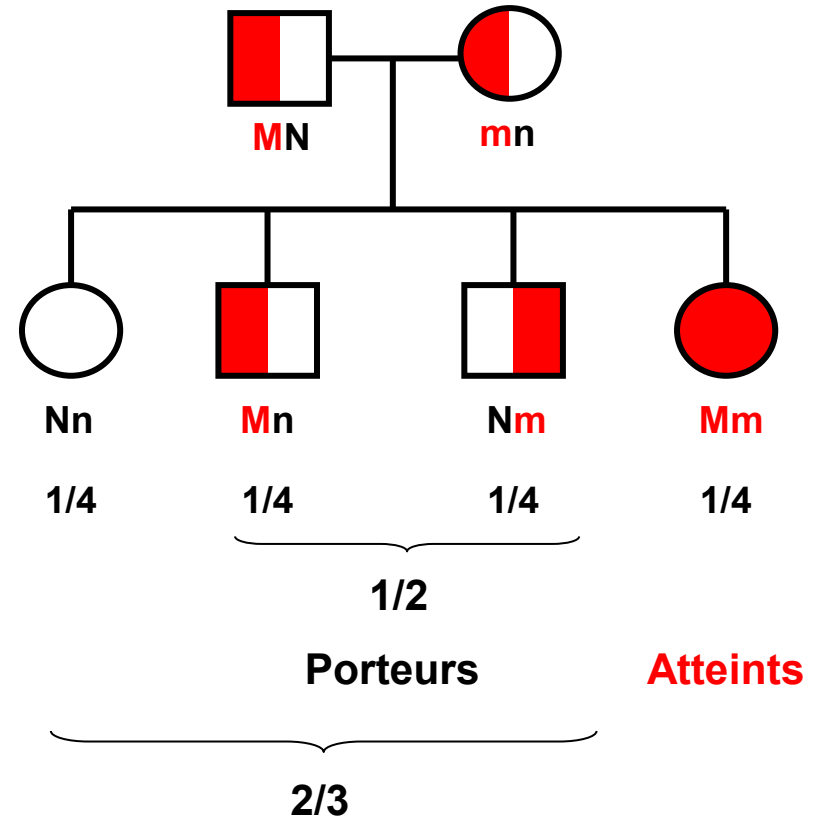


Transmission autosomique récessive

- Les personnes atteintes ont les deux allèles mutés
- Les hétérozygotes ne sont pas atteints
- Le phénotype ne se retrouve typiquement que dans une fratrie
- Les deux sexes sont atteints à la même fréquence
- Fréquence augmentée avec consanguinité
- Chaque enfant d'un couple de porteurs a un risque de 1/4 d'être atteint
- Si enfant non atteint: quelle est la probabilité qu'il soit porteur?

AR: risque de transmission

Couple de porteurs

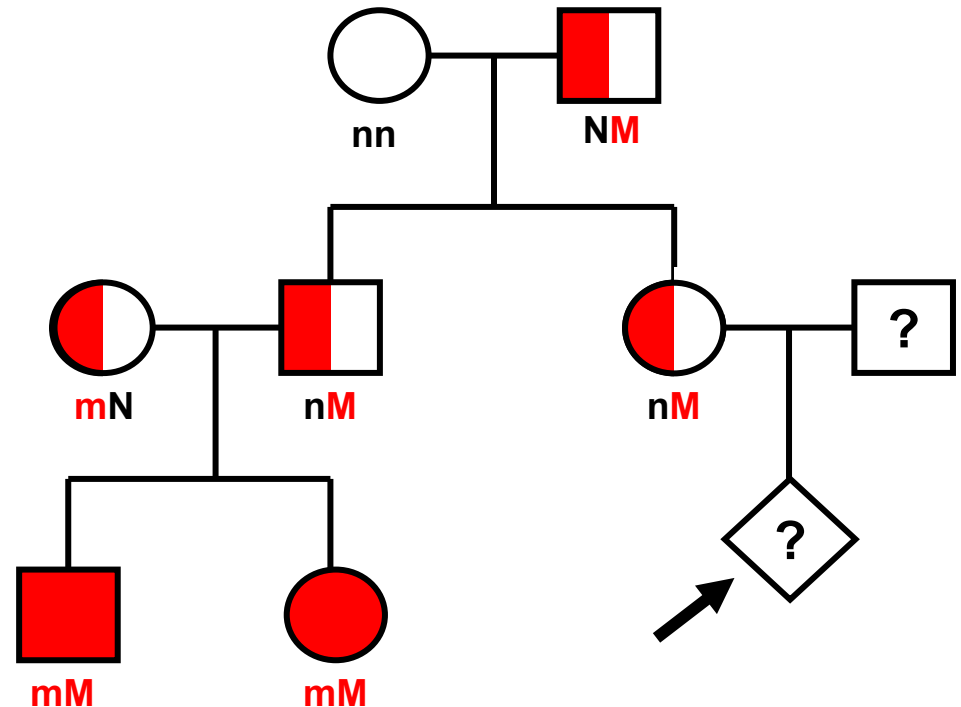


- Risque de 1/4 à chaque grossesse qu'un enfant soit atteint, quelque soit le sexe
- Pour les enfants sains, risque de 2/3 d'être porteur

AR: risque de transmission

« Quel est notre risque ? »

- Couple Suisse non consanguin
- **Mucoviscidose** dans la famille
- Femme testée: porteuse **p.Phe508del**
- Mari sans anamnèse familiale
- Grossesse en cours: risque ?



Fréquence des porteurs dans la population

Fréquence des allèles mutés

Comment les préciser?

La mucoviscidose a une **incidence** de 1/2500 en Suisse

Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Récessive
 - **Distribution de Hardy-Weinberg**

Distribution de Hardy-Weinberg

- **Valable pour une population qui est :**
 - De grande taille
 - Stable
 - Sans mutation *de novo*
 - Sans sélection naturelle avec unions aléatoires (panmixie)

Pour un gène avec deux allèles dans la population: (e.g. N et M):

p = fréquence (probabilité) de l'allèle principal N

q = fréquence (probabilité) de l'allèle mineur M

$$p+q= 1 \text{ et } (p+q)^2= 1$$

- **Quels sont les génotypes possibles?**
- **Comment calculer leur fréquence?**

Hardy-Weinberg: utilisation

En génétique médicale, elle sert à:

- Calculer les fréquences des trois génotypes possibles, à partir d'un seul
- Calculer la fréquence des porteurs ($2pq$) à partir de l'incidence (q^2)
- Ou le contraire: l'incidence à partir de la fréquence des porteurs

$$\begin{array}{cccc} p^2 + 2pq + q^2 = 1 & & \text{Mucoviscidose} & \\ \text{NN} & \text{NM+MN} & \text{MM} & q^2 = 1/2'500 \end{array}$$

$$q^2 = 1/2'500 \quad \rightarrow \quad q = 1/50 \quad \rightarrow \quad p = 49/50 \quad \text{Fréquences alléliques}$$

$$\text{Fréquence de porteurs: } 2pq = 2 \times 49/50 \times 1/50 = 98/2'500 \approx 1/25$$

Vidéo explicative:

<https://moodle.unige.ch/mod/page/view.php?id=896449>

A vous...



- **Votre patiente, porteuse asymptomatique d'une mutation responsable de la mucoviscidose (incidence dans la population : 1/2500) souhaite connaître le risque d'avoir un enfant atteint avec son mari non-apparenté.**

A vous...



Le risque est:

- **A: 1/25**
- **B: 1/50**
- **C: 1/100**
- **D: 1/2500**

Speak Up

A vous... (sondage 1)

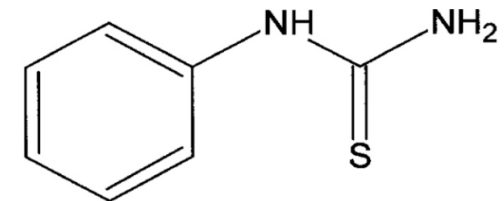


- **Quel est le risque si votre patiente a un enfant avec son cousin germain?**
- **A: le risque est le même**
- **B: 1/4**
- **C: 1/8**
- **D: 1/32**

Speak Up

Un trait génétique: sensibilité au PTC (Phénylthiocarbamide)

- composé organique amer des plantes (e.g. brocoli, chou de Bruxelles) = répulsif pour se protéger des herbivores
- Arthur Fox (1931) chimiste chez Du Pont découvre différence de sensibilité au PTC
- **Insensibilité** au PTC est un trait génétique récessif
- Gène TAS2R38 (chr. 7) code pour le récepteur au PTC:
 - variation entre les individus “gouteurs” sensibles et “non goûteurs”: différence de 3 SNVs



Phenylthiocarbamide
PTC



A vous...



- **En Irlande 64% des personnes interrogées n'aiment pas les choux de Bruxelles parce qu'ils les trouvent amers**
- **Quelle est la fréquence de l'allèle «goûteur» dans cette population?**

A vous...



- **A: 0.64**
- **B: 0.36**
- **C: 0.40**
- **D: la réponse D**

Speak Up

Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Récessive
 - **Loi de Hardy-Weinberg** (calculer la fréquences des allèles)
 - **Eléments modifiant les fréquences des allèles**

Les maladies AR sont plus fréquentes:

1. Lors de consanguinité

surtout apparent pour les maladies rares

~~Panmyxie: unions indépendentes du génotype~~

2. Lors d'un avantage sélectif chez les hétérozygotes

e.g. Anémie falciforme et paludisme

~~Sans sélection naturelle~~

3. Dans des populations de petite taille, par effet de fondateur :

e.g. Anémie de Fanconi chez les Afrikaner en Afrique du Sud, Tay-Sachs chez Juifs Ashkenazes

~~De grande taille~~

1. Consanguinité

Cas d'une maladie récessive, fréquence des porteurs: 1 sur 200 ($= 2pq$)

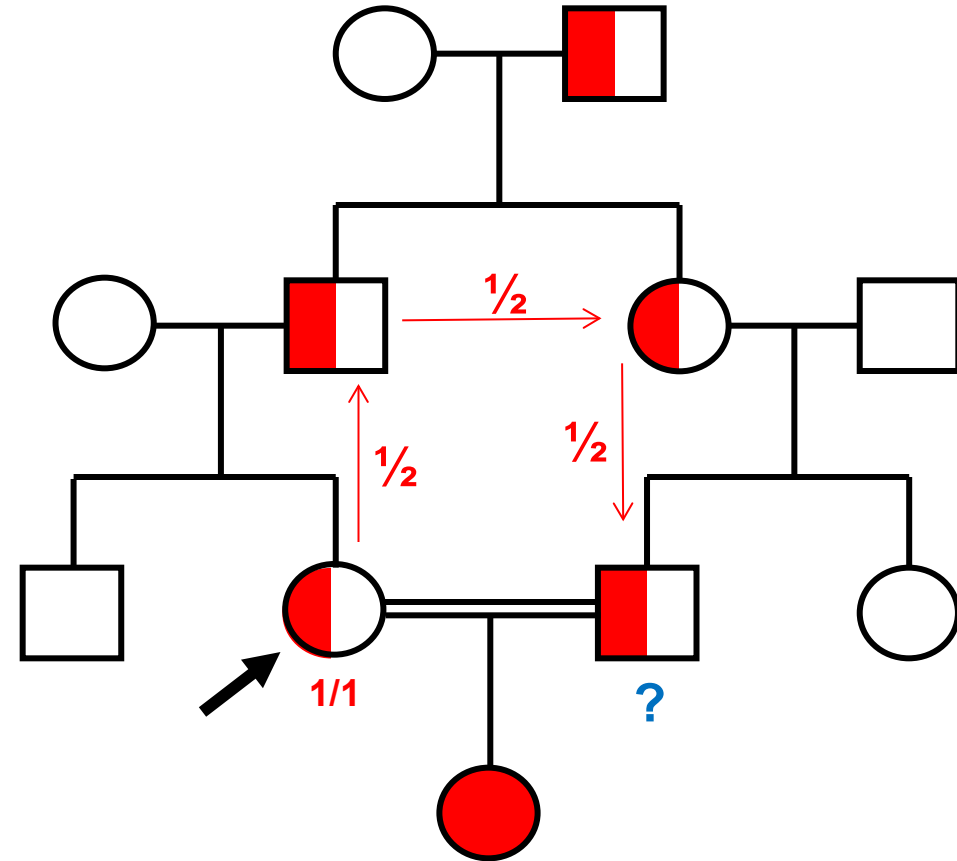
Probabilité d'un couple d'être tous les deux porteurs:

$$1/200 \times 1/200 = 1/40'000$$

Si une femme est porteuse: probabilité que le partenaire non apparenté soit porteur: $1/200$

Mais si une femme porteuse a un enfant avec son cousin

Quelle est la probabilité qu'il soit lui aussi porteur?



A vous...



- Probabilité que le cousin germain d'une femme porteuse soit porteur?
- A: $1/8$
- B: $1/16$
- C: $1/32$
- D: $1/200$

Speak Up

Deuxième sondage...



- **Quel est le risque si votre patiente a un enfant avec son cousin germain?**
- **A: le risque est le même**
- **B: 1/4**
- **C: 1/8**
- **D: 1/32**

Speak Up

2. Avantage sélectif

Exemple: Anémie falciforme et malaria

Anémie à hématies falciformes (drépanocytose)

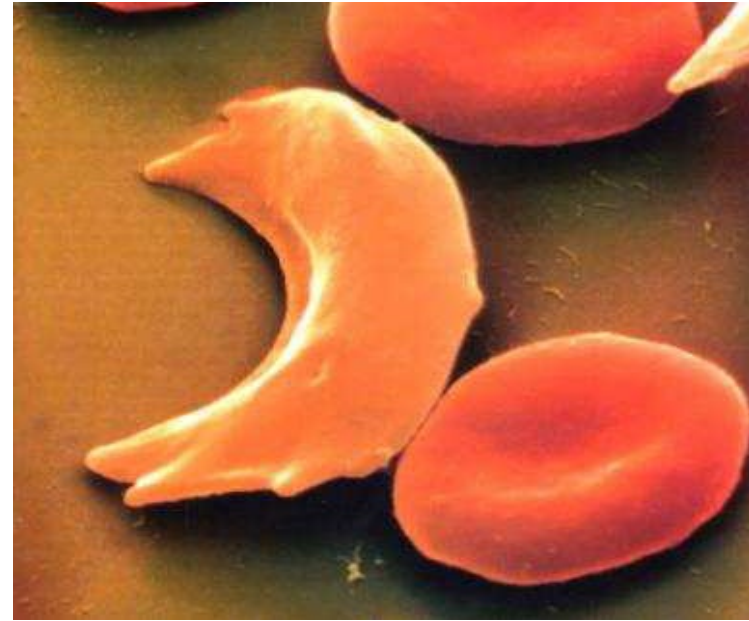
- Mutation dans chaîne β -globine (*HBB*) \rightarrow HbS
- Homozygotes S/S: mortalité élevée

Paludisme (malaria)

- Infection parasitaire: *Plasmodium*
- Mortalité: 2,5 millions/année

Les personnes hétérozygotes pour HbS ont des hématies fragilisées qui éclatent si infectées

-> Hétérozygotes plus résistants au *Plasmodium*

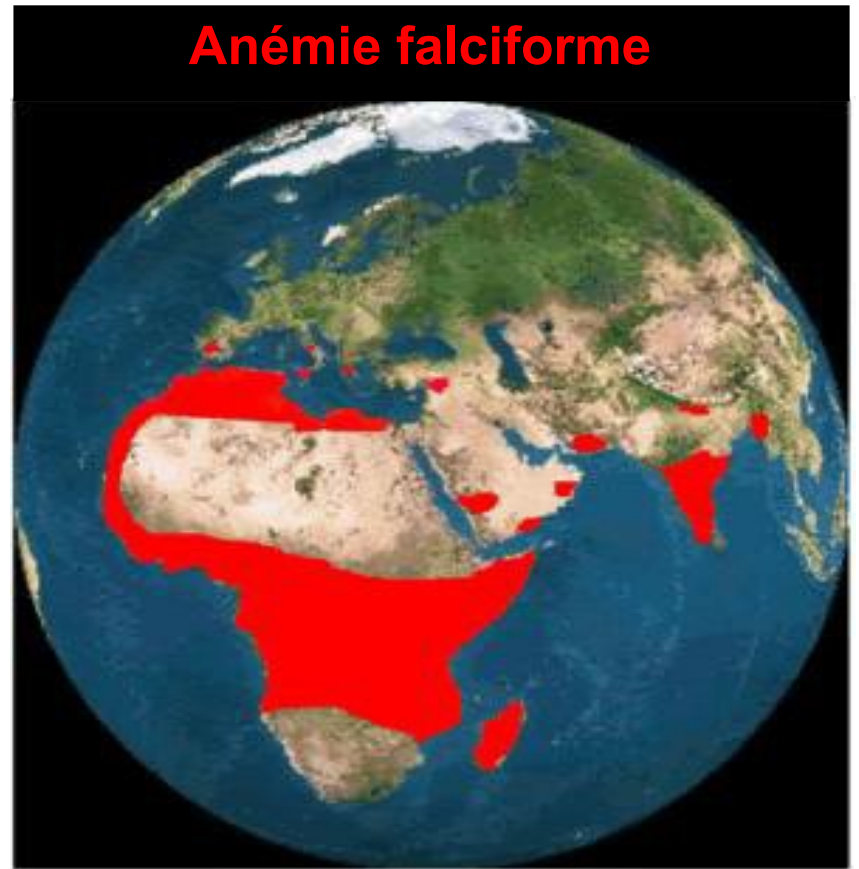


Avantage selectif

Malaria



Anémie falciforme



En Afrique sub-saharienne: 1/30 atteint anémie, 30% de porteurs hétérozygotes

3. Effet de fondateur

Fréquence inhabituellement élevée d'un allèle (comparée à la population générale) dans une population particulière due à la présence de cet allèle au sein d'un petit groupe d'individus à l'origine de la population actuelle

Exemple: Anémie de Fanconi

-15 gènes, >100 mutations = **hétérogénéité génétique**

Défaut de réparation de l'ADN:

- Instabilité chromosomique
- Syndrome malformatif variable
- Leucémies myéloïdes aiguës

5-20x plus de malades chez Afrikaner (Afrique du Sud):

New York	incidence = 1/348'000	(2pq = 1/290)
Afrikaner	incidence = 1/22'000	(2pq = 1/74)

Effet de fondateur

Exemple: Maladie de Tay-Sachs = neurodégénérescence progressive dans la population Juive Ashkenaze 1/2'500 au lieu de 1/360'000

Genetic Disease	Likelihood of being a carrier	Likelihood of having an affected child
Gaucher Disease	1 / 13	1 / 676
Cystic Fibrosis	1 / 26	1 / 2,500 ←
Tay-Sachs Disease	1 / 26	1 / 2,500 ←
Familial Dysautonomia	1 / 32	1 / 4,096
Glycogen Storage Disease	1 / 71	1 / 20,000
Canavan Disease	1 / 41	1 / 6,724
Mucopolidosis IV	1 / 50	1 / 10,000
Niemann-Pick Disease	1 / 80	1 / 25,600
Fanconi Anemia	1 / 80	1 / 25,600 ←
Blooms Syndrome	1 / 107	1 / 45,796
Aggregate Risk	1 / 4	1 / 336

Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Dominante
- Nomenclature mutations**

Transmission autosomique dominante (AD)

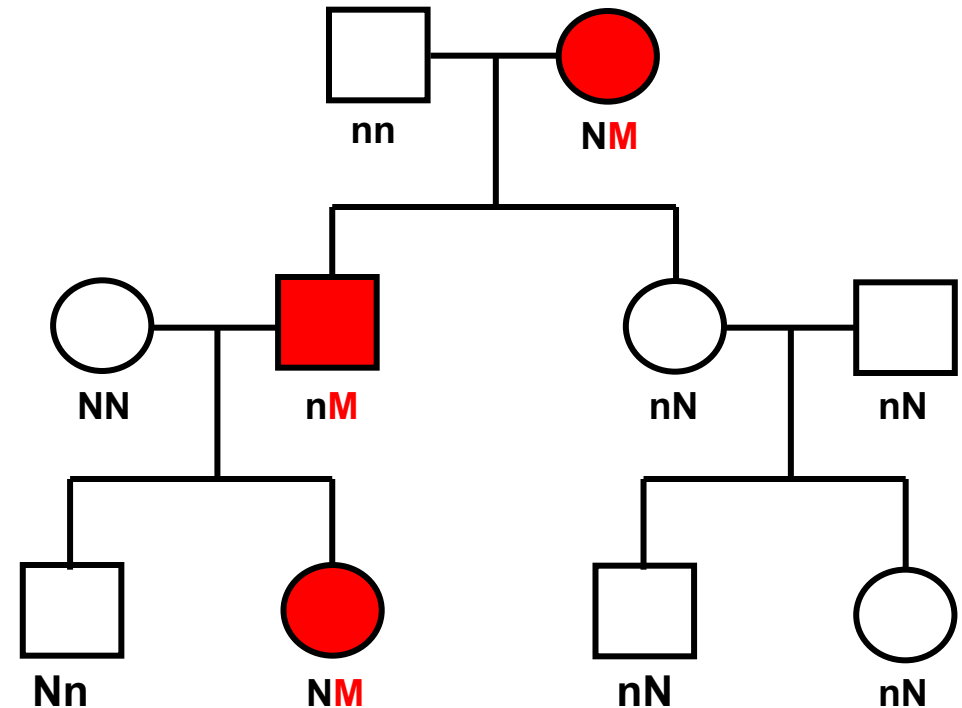
Phénotype exprimé chez l'hétérozygote



Transmission «Verticale»

Exemples:

- **Dysfibrinogénémie**
- **Cancer du sein familial BRCA1 ou BRCA 2 (NB: transmission de la prédisposition)**
- **Chorée de Huntington**



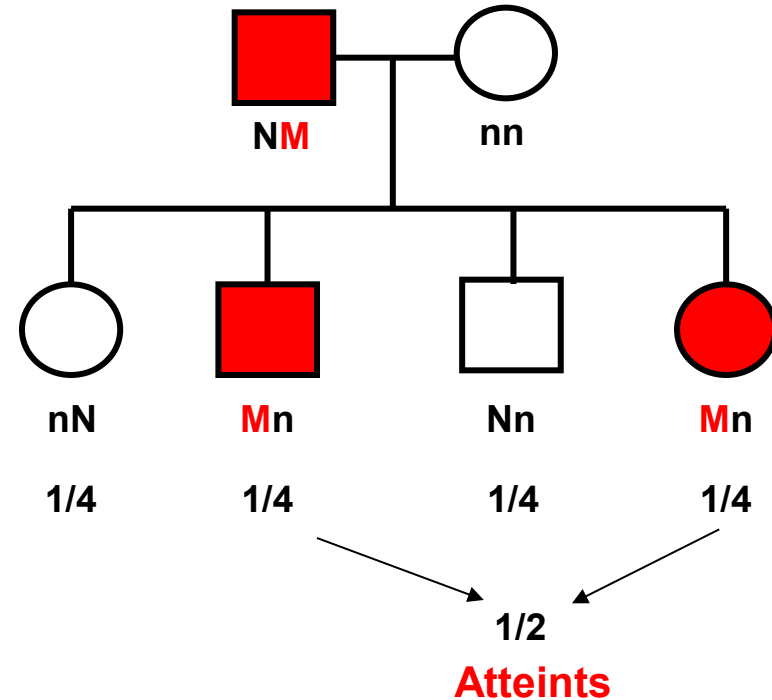
Transmission autosomique dominante

- Le phénotype est présent dans chaque génération
- Un enfant d'un parent atteint a un risque de 1/2 d'être atteint
- Les deux sexes sont atteints à la même fréquence
- Transmission par les deux sexes aux deux sexes
- Homozygotes: rares et très sévères

AD: risque de transmission

Par une personne atteinte:

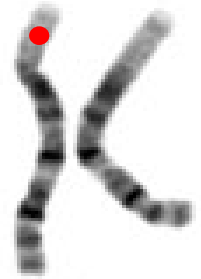
- 50% de risque pour chaque enfant
- Quelque soit le sexe



Objectifs de ce cours

- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - Hérédité Autosomique Dominante
 - Mécanismes expliquant la transmission dominante

Pourquoi une transmission dominante?



1. Haplo-insuffisance

e.g. Neuropathie périphérique délétion *PMP22*

2. Mutation “gain-de-fonction”

e.g. Achondroplasie: *FGFR3* p.Gly380Arg

3. Mutation toxique

e.g. Maladie de Huntington: *HTT* expansion de triplets (CAG)_n

4. Mutation Dominant négatif

e.g. Ostéogénèse imparfaite: collagène *COL1A2* Gly→autre
e.g. **Dysfibrinogénémie (cours Maladies Hémorragiques)**

5. Perte d'hétérozygotie

e.g. Rétinoblastome: *RB1*

1. Haplo-insuffisance

Condition dans laquelle la présence d'une seule copie fonctionnelle d'un gène ne permet pas de maintenir un phénotype normal.

L'haplo-insuffisance permet à un gène porteur d'une mutation avec **perte de fonction** de produire un **phénotype dominant**.

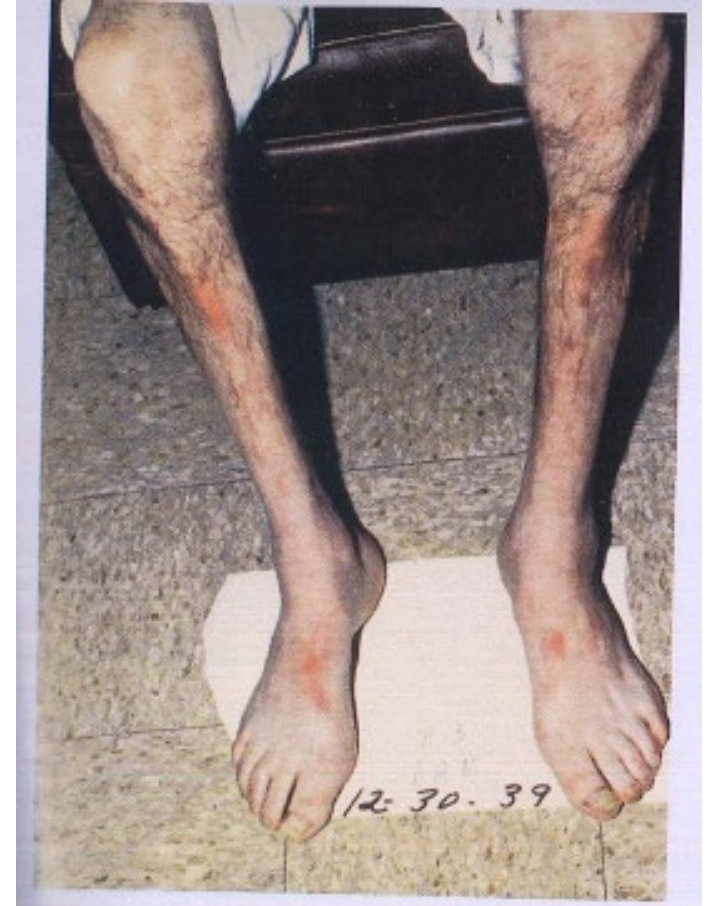
1. Haplo-insuffisance

e.g. maladie de Charcot-Marie-Tooth, type 1A*
= neuropathie périphérique

Gène *PMP22*

Code pour une des protéines
composantes de la myéline

50% de la protéine normale
ne suffit pas ->
démýélinisation



Thompson and Thompson case C-4

***hétérogénéité génétique**: des formes AR et XL existent également

2. Mutation “gain-de-fonction”

En général: acquisition d'une fonction normale qui s'exerce anormalement:

- une protéine devient insensible aux signaux qui devraient l'inactiver

ou

- un récepteur à la surface de la cellule devient activé en permanence = «activation constitutionnelle»

Nomenclature recommandée (HGVS)

- basée sur la séquence référence de l'ADN **codant (c.DNA)**
- il n'y a pas de nucléotide 0
- nucléotide 1 est le A du codon d'initiation **ATG**
 - exemple **c.936A>G** (A est changé en G)
- dans la **protéine**: les acides aminés sont numérotés à partir du Met du codon d'initiation
 - exemple **p.Arg35His** (Arg est changé en His)

2. Mutation “gain-de-fonction”

e.g. Achondroplasie

Gène *FGFR3* Fibroblast growth factor receptor 3

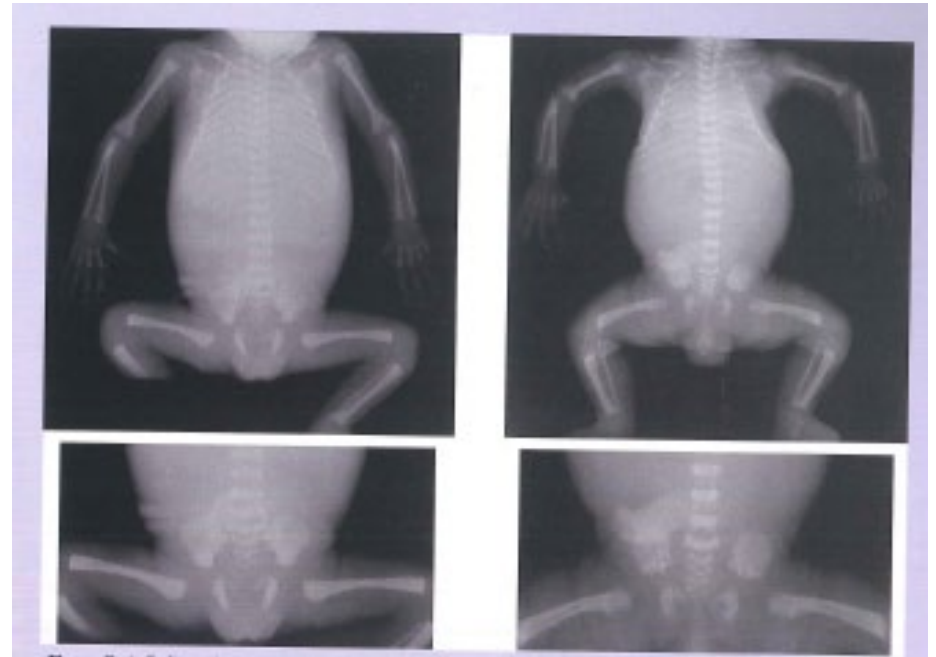
Dans les chondrocytes:

- inhibe prolifération
- diminue différenciation
- diminue croissance osseuse

>98% des mutations: mutation faux sens

c.1138G>A p.Gly380Arg

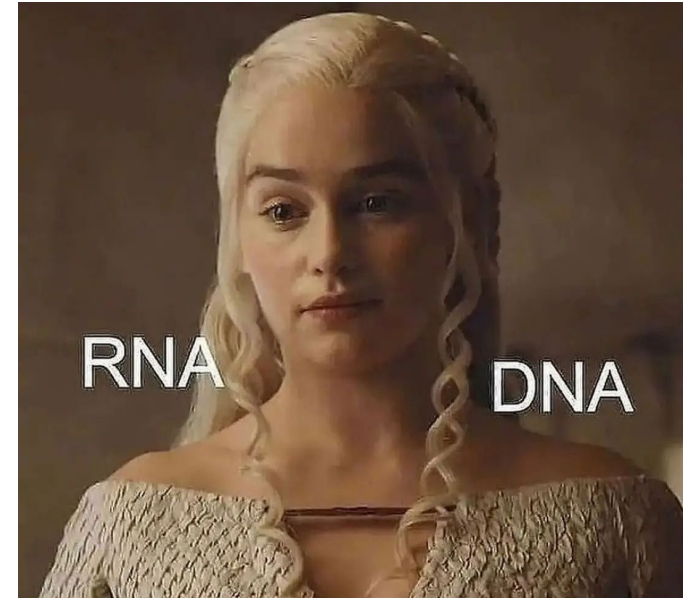
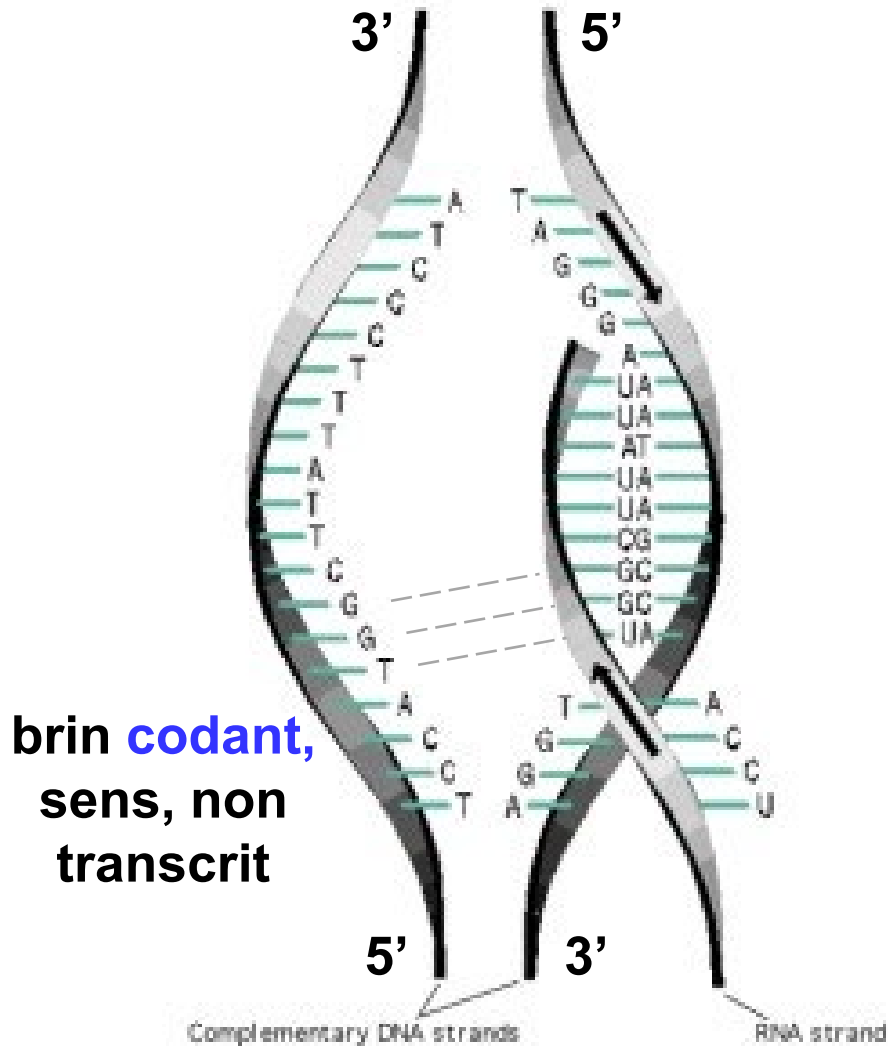
Activation constitutive du récepteur



Thompson and Thompson case C-1

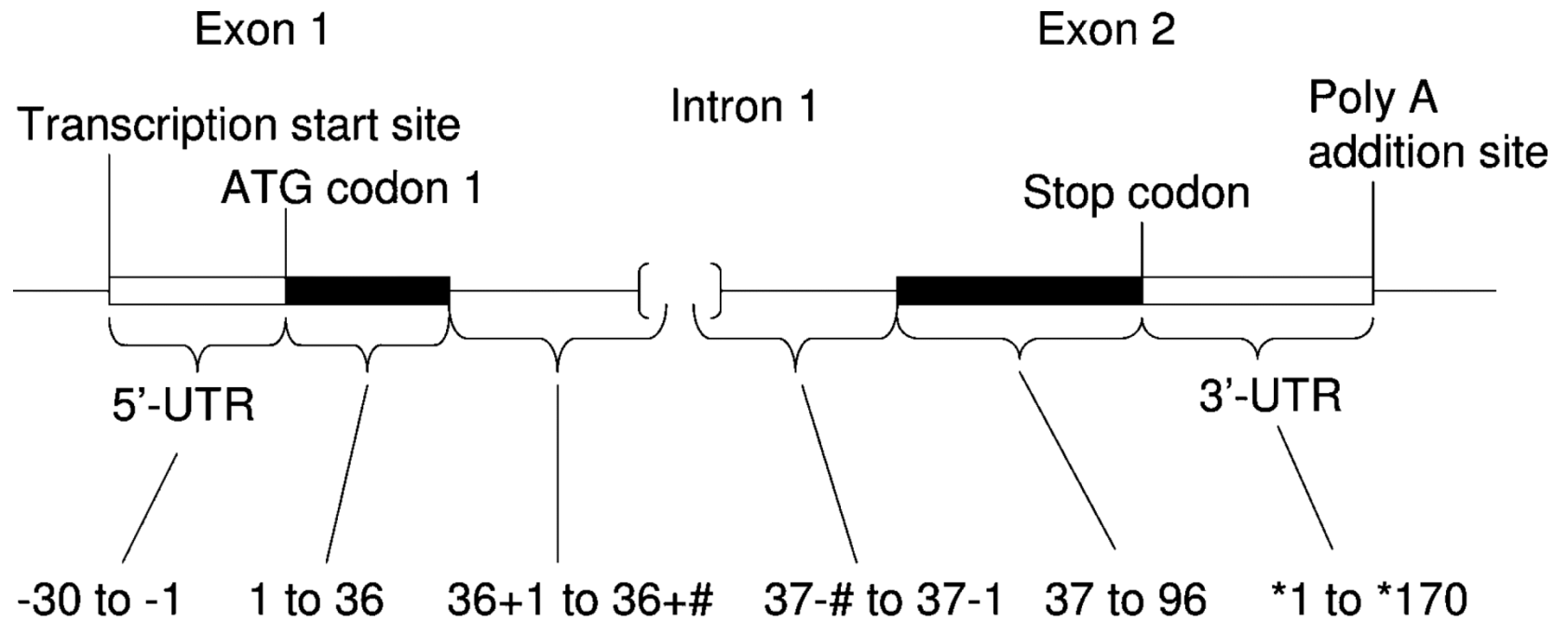
nomenclature HGVS

Brin codant



knowyourmeme.com/photos/1359541

numérotation des bases sur ADNc (c.DNA)



Exemple

c.DNA

nucléotide 1

jonction exon 1-exon 2

ATG AGTTGGT	CCTTGCACCC	CCGGAATTTA	ATTCTCTACT	TCTATGCTCT	TTTATTTCTC	60
TCTTCAACAT	GTGTAGCA TA	TGTTGCTACC	AGAGACAAC	GCTGCATCTT	AGATGAAAGA	120
TTCGGTAGTT	ATTGTCCAAC	TACCTGTGGC	ATTGCAGATT	TCCTGTCTAC	TTATCAAACC	180
AAAGTAGACA	AGGATCTACA	GTCTTTGGAA	GACATCTTAC	ATCAAGTTGA	AAACAAAACA	240
TCAGAAGTCA	AACAGCTGAT	AAAAGCAATC	CAACTCACTT	ATAATCCTGA	TGAATCATCA	300
AAACCAAATA	TGATAGACGC	TGCTACTTTG	AAGTCCAGGA	AAATGTTAGA	AGAAATTATG	360
AAATATGAAG	CATCGATTTT	AACACATGAC	TCAAGTATTC	GATATTTGCA	GGAAATATAT	420

...

jonction exon 4-exon 5

protéine:

1	10	20	30	40	50
M SWSLHPRNL	ILYFYALL F L	SSTCVAV V AT	RDNCCILDER	FGSYCPTTCG	
	60	70	80	90	100
IADFLSTYQT	KVDKDLQSL	DILHQVENKT	SEVKQLIKAI	QLTYNPDESS	
	110	120	130	140	
KPNMIDAATL	KSRKMLEEIM	KYEASILTHD	SSI R YLQEIY	...	

A vous...



- **Questions de nomenclature**

Speak Up

ADNc :

ATGAGTTGGT CCTTGCACCC CCGGAATTTA ATTCTCTACT TCTATGCTCT TTTATTTCTC 60
 TCTTCAACAT GTGTAGCATA TGTTGCTACC AGAGACAACCT GCTGCATCTT AGATGAAAGA 120
 TTCGGTAGTT ATTGTCCAAC TACCTGTGGC ATTGCAGATT TCCTGTCTAC TTATCAAACC 180
 AAAGTAGACA AGGATCTACA GTCTTTGGAA GACATCTTAC ATCAAGTTGA AACAAAACA 240
 TCAGAAGTCA AACAGCTGAT AAAAGCAATC CAACTCACTT ATAATCCTGA TGAATCATCA 300
 AAACCAAATA TGATAGACGC TGCTACTTTG AAGTCCAGGA AAATGTTAGA AGAAATTATG 360
 AAATATGAAG CATCGATTTT AACACATGAC TCAAGTATTC GATATTTGCA GGAAATATAT 420

séquence ADNc partielle: exons 1, 3 et 5 en violet, exons 2 et 4 en bleu

Le code génétique:

	T		C		A		G			
T	TTT	phe	TCT	ser	TAT	tyr	TGT	cys	T	
	TTC		TCC		TAC		TGC		C	
	TTA	leu	TCA		TAA	stop	TGA	stop	A	
	TTG		TCG		TAG		TGG	try	G	
C	CTT	leu	CCT	pro	CAT	his	CGT	arg	T	
	CTC		CCC		CAC		CGC		C	
	CTA		CCA		CAA	gln	CGA		arg	A
	CTG		CCG		CAG		CGG			G
A	ATT	ile	ACT	thr	AAT	asp	AGT	ser	T	
	ATC		ACC		AAC		AGC		C	
	ATA	ile	ACA		AAA	lys	AGA	arg	A	
	ATG	met	ACG		AAG		AGG		G	
G	GTT	val	GCT	ala	GAT	asp	GGT	gly	T	
	GTC		GCC		GAC		GGC		C	
	GTA		GCA		GAA	glu	GGA		gly	A
	GTG		GCG		GAG		GGG			G

A vous...



- **une mutation c.61T>G a pour conséquence:**
 - A: pas de changement
 - B: p.Ser21Ala
 - C: p.Ala21Ser
 - D: p.Ser61Ala
- **une mutation c.9G>A a pour conséquence:**
 - A: pas de changement
 - B: un codon stop prématuré
 - C: p.Cys3Trp
 - D: p.Trp3Cys

A vous...



- **une mutation c.123C>T se trouve dans un intron:**
 - A: vrai
 - B: faux

- **une mutation c.123C>T change l'acide aminé:**
 - A: vrai
 - B: faux

2. Mutation “gain-de-fonction”

e.g. Achondroplasie

Gène *FGFR3* Fibroblast growth factor receptor 3

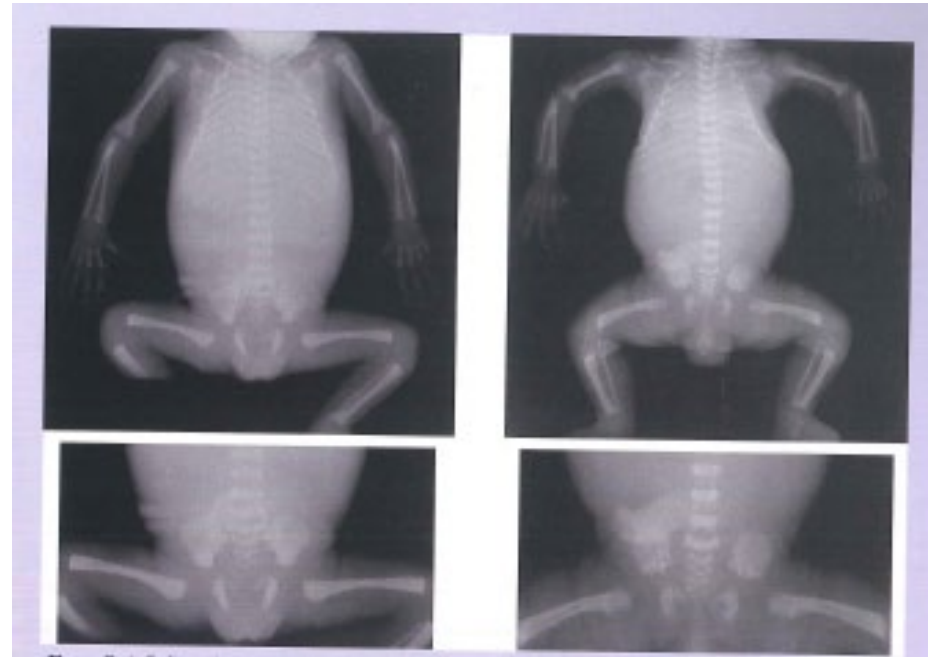
Dans les chondrocytes:

- inhibe prolifération
- diminue différenciation
- diminue croissance osseuse

>98% des mutations:
mutation faux sens

c.1138G>A, p.Gly380Arg
(GGG>AGG)

Activation constitutive du récepteur



Thompson and Thompson case C-1

3. Mutation “toxique”

Cas particulier du “**gain de fonction**”: fonction = **toxicité**
e.g. Maladie de Huntington

Gène *HTT*
(4p16)

Due à des répétitions (CAG)_n
→ polyglutamine

Formation d'agrégats et
inclusions -> mort neuronale

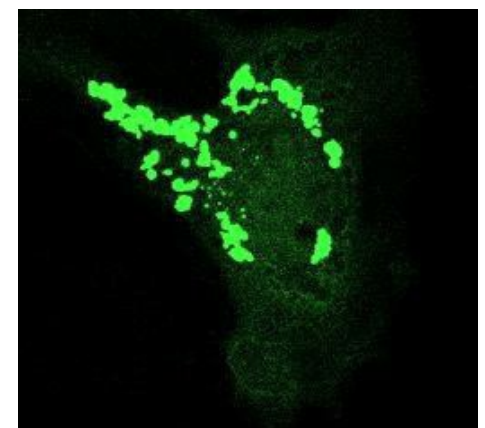
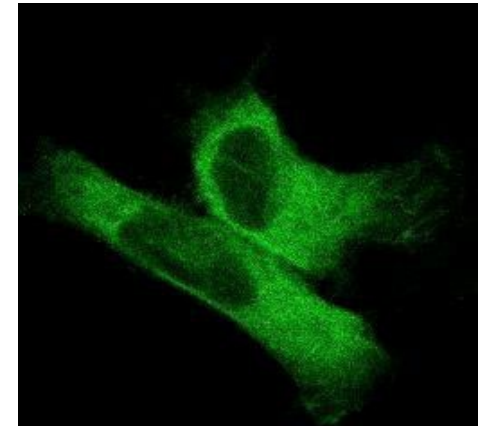
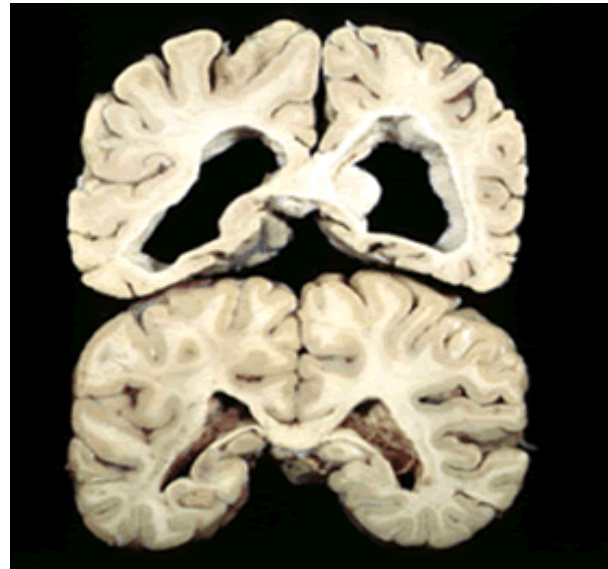
Nombre de répétitions:

n < 27 normal

27-35 normal « mutable »

36-39 pénétrance ~15-95%

n > 39 pénétrance ~100%



4. Dominant négatif

Chez une personne hétérozygote: décrit l'effet d'une mutation d'un **allèle dont le produit interfère avec l'action du produit de l'allèle normal:**

- compétition pour un partenaire

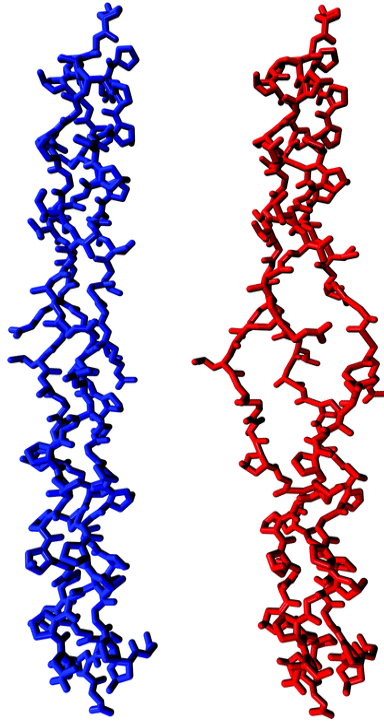
ou

- dans des protéines multimériques: une sous-unité défectueuse empêche la fonction

4. Dominant négatif

e.g. Osteogenesis imperfecta Maladie des os de verre

“Unbreakable” M. Night Shyamalan



Fibre de collagène (gène *COL1A2*) contient répétitions Gly-AA-AA

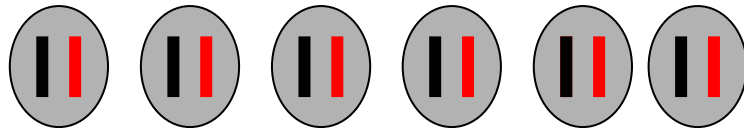
Trois chaînes s'associent en tresse (homotrimère)

Gly muté en autre acide aminé plus volumineux: association perturbée

5. Perte d'hétérozygotie

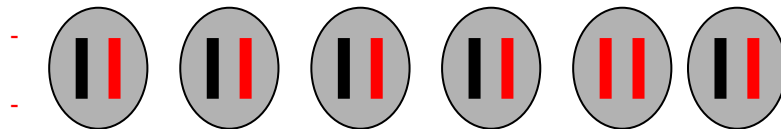
(cours T. Nospikel)

1 allèle muté dans toutes les cellules



1 cellule / 100 millions: perte du 2ème allèle

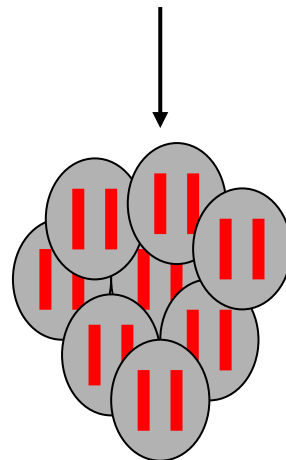
Normalement sans importance mais si c'est un gène impliqué dans:



Contrôle du cycle cellulaire

Apoptose

Anti-oncogène



Cellule mutée prolifère → Cancer
(e.g. Retinoblastome)

Objectifs de ce cours

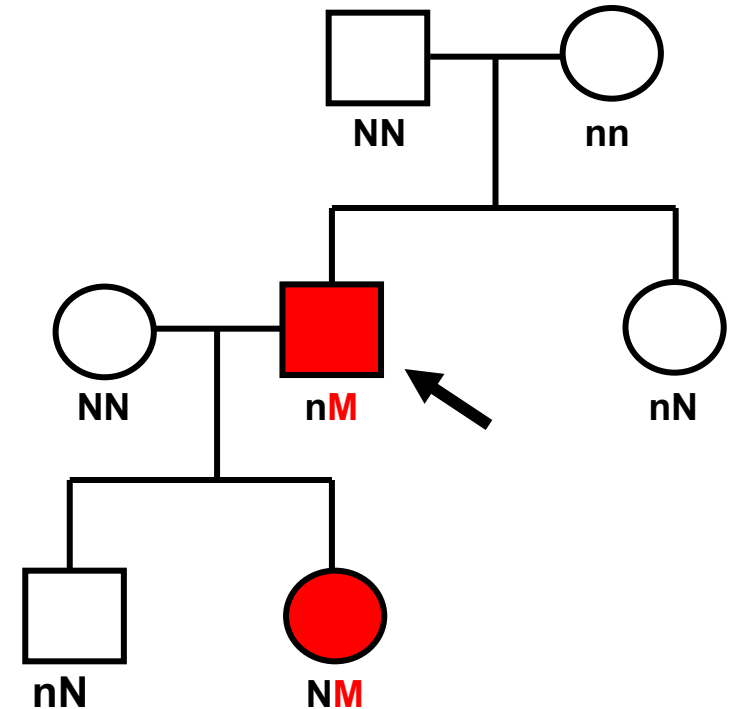
- **Hérédité mendélienne monogénique:**
 - **Hérédité Autosomique Dominante**
 - **Mécanismes expliquant la transmission dominante**
 - **Variables dans l'apparition du phénotype**

Transmission AD: variables

1. Mutations *de novo*
2. Pénétrance réduite
3. Expressivité variable et pléiotropie
4. Phénotype limité par le sexe

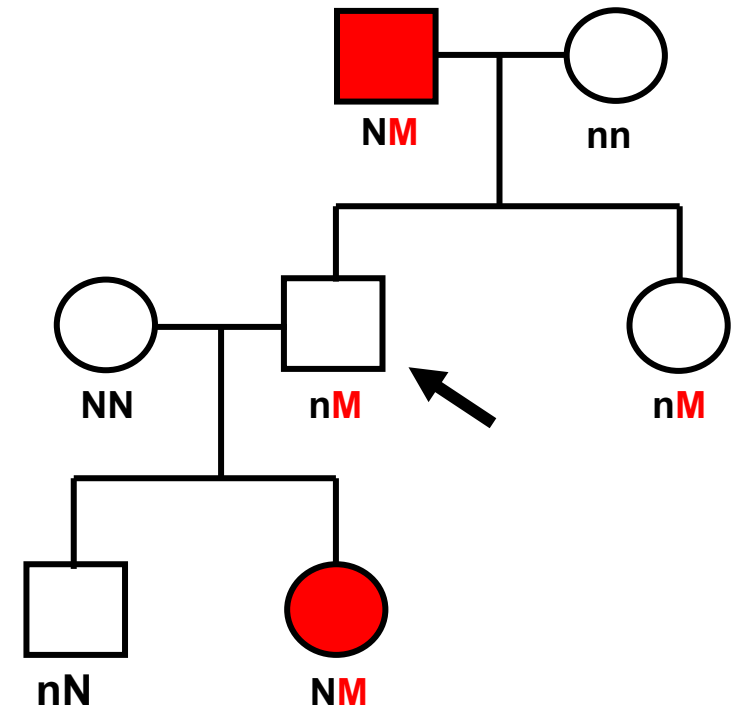
1. Mutations *de novo*

- Parents normaux, enfant atteint
- Mutation apparait *de novo*
- Devient ensuite “normalement” transmise
- Fréquent dans les maladies AD et XL
- Fréquence varie selon la maladie
 - Achondroplasie: 7/8 *de novo* (âge paternel)
 - Chorée de Huntington: <1% *de novo*
- Risque pour les autres enfants = risque normal
Sauf si mosaïcisme germinale
(présence d'une mutation dans une partie de la lignée germinale)



2. Pénétrance réduite

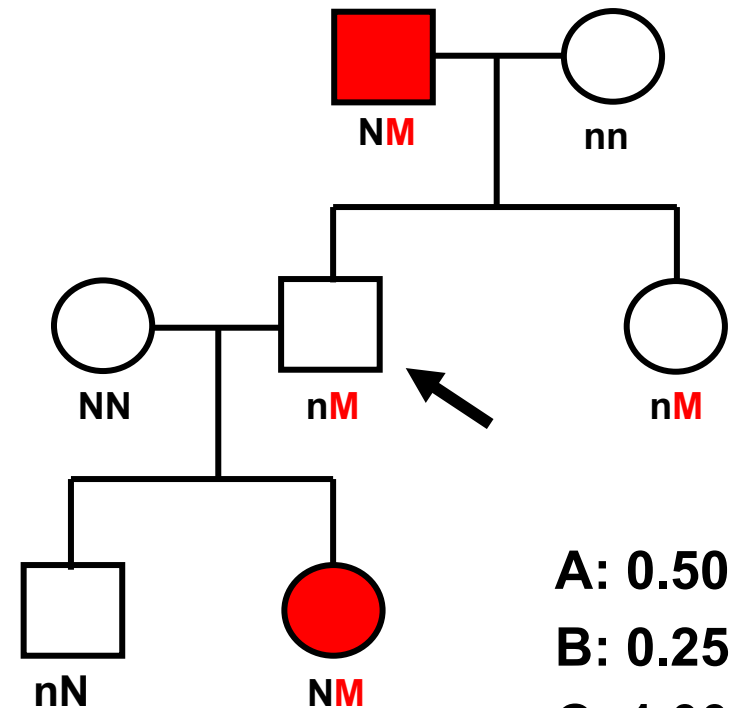
- Mutation présente mais pas de symptômes
- Parent atteint, enfant normal
- Essentiellement dans les maladies AD
- **Pénétrance** = $\frac{\text{nombre d'hétérozygotes atteints}}{\text{nombre total d'hétérozygotes}}$
- = Probabilité qu'un hétérozygote sera malade



A vous...



- Quelle est la pénétrance du phénotype?



A: 0.50

B: 0.25

C: 1.00

D: 0.75

Speak Up

Le continuum de la pénétrance

Mendélien
(monogénique)



Complexe, Multifactoriel



**pénétrance
complete**

autres facteurs
négligeables

Recessives ou

AD 100% pénétrantes



**pénétrance
réduite**

AD



**pénétrance faible
pour chaque gène**

nécessite présence concomitante
d'autres facteurs génétiques et
environnementaux

3. Expressivité variable

Variabilité dans:

- Sévérité des symptômes
- Age d'apparition des symptômes

- Intrafamiliale (même mutation)
- Interfamiliale

Ne pas confondre:

Pénétrance : proportion d'individus avec le génotype qui montrent le phénotype
> prend en compte l'existence de symptômes quels qu'ils soient

Expressivité : degré de manifestation du phénotype
> sévérité ou âge d'apparition des symptômes

Pléiotropie : effets phénotypiques multiples d'un même gène/allèle

4. Phénotype limité par le sexe

Maladies exprimées uniquement ou préférentiellement chez un sexe :

- **Cancer du sein (*BRCA1*)**
- **Agénésie des canaux déférents (*CFTR*) → stérilité masculine**

A retenir:

L'absence de phénotype n'indique pas l'absence de génotype